(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115916754 A
(43)申请公布日 2023.04.04

(21)申请号 202180048066.6

(22)申请日 2021.05.05

(30)优先权数据
63/125,733 2020.12.15 US

(66)本国优先权数据
PCT/CN2020/088590 2020.05.05 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.01.05

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/030842 2021.05.05

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/226208 EN 2021.11.11

(71)申请人 纽威伦特公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 唐新星 J.C.霍朗 S.R.门特 H.E.佩利什 M.D.沙伊尔 A.坦格皮拉柴库尔

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 牟科

(51)Int.Cl.
C07D 231/02(2006.01)

权利要求书8页 说明书241页

(54)发明名称

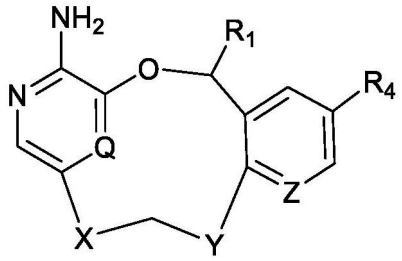
杂芳族大环醚化学治疗剂

(57)摘要

公开了杂环杂芳族大环醚化合物、所述化合物的药学上可接受的盐及其药物组合物。本公开还涉及使用所述杂环杂芳族大环醚化合物、所述化合物的药学上可接受的盐及其药物组合物治疗或预防癌症的方法。

CN 115916754 A

1.一种式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体,或其药学上可接受的盐:



(I)

其中

Q为CH或N;

Z为CR_5或N;

X为5元亚杂芳基,其包含1至3个选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子;其中所述5元亚杂芳基被0、1或2次出现的R_2取代;

Y为5元或6元亚杂芳基,其包含1至3个选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子;其中所述5元或6元亚杂芳基被0、1或2次出现的R_3取代;

在Y中,与键合至X和Y的亚甲基的连接点和与包含Z的芳族环的连接点在相邻原子上,并且在与亚甲基的连接点的α位和与包含Z的芳族环的连接点的β位的5元至6元亚杂芳基环原子为氮;

R_1选自由H、甲基和羟甲基组成的组;

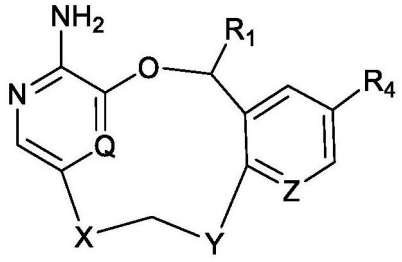
每个R_2独立地选自由以下组成的组:H、卤基、CN、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基、卤代-C_{1-4}烷基、C_{3-4}环烷基甲基、C_{3-6}环烷基和C_{3-6}杂环烷基;

每个R_3独立地选自由以下组成的组:H、卤基、CN、C_{1-4}烷氧基、卤代-C_{1-4}烷基和C_{1-4}烷基;并且

R_4和R_5各自独立地为H或F;

条件是X不为3*,4-取代的亚吡唑基,其中*表示X或Y与键合至X和Y的亚甲基的连接点。

2.一种式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体,或其药学上可接受的盐:



(I)

其中

Q为CH或N;

Z为CR_5或N；

X为5元亚杂芳基，其包含1至3个选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子；其中所述5元亚杂芳基被0、1或2次出现的R_2取代；

Y为选自由以下组成的组的亚杂芳基：1,2*-取代的亚咪唑基、4*,5-取代的亚咪唑基、4,5*-取代的亚咪唑基、4*,5-取代的-1,2,3-亚噁二唑基、3*,4-取代的-1,2,5-亚噁二唑基、3*,4-取代的-1,2-亚噁唑基、4*,5-取代的-1,3-亚噁唑基、2*,3-取代的亚吡嗪基、1*,5-取代的亚吡唑基、3*,4-取代的亚吡唑基、3*,4-取代的亚哒嗪基、2*,3-取代的亚吡啶基、4*,5-取代的亚嘧啶基、2*,3-取代的亚吡咯基、5*,6-取代的-1,2,3,4-亚四嗪基、1*,5-取代的-1,2,3,4-亚四唑基、1,5*-取代的-1,2,3,4-亚四唑基、4*,5-取代的-1,2,3-亚噻二唑基、3*,4-取代的-1,2,5-亚噻二唑基、3*,4-取代的-1,2-亚噻唑基、4*,5-取代的-1,3-亚噻唑基、4*,5-取代的1,2,3-亚三嗪基、5*,6-取代的-1,2,4-亚三嗪基、5,6*-取代的-1,2,4-亚三嗪基、1*,5-取代的-1,2,3-亚三唑基、4*,5-取代的-1,2,3-亚三唑基、1*,5-取代的-1,2,4-亚三唑基、1,5*-取代的-1,2,4-亚三唑基和3*,4-取代的1,2,4-亚三唑基；其中所述亚杂芳基被0、1或2次出现的R_3取代；

*表示X或Y与键合至X和Y的亚甲基的连接点；

在Y中，与亚甲基的连接点的α位和与包含Z的芳族环的连接点的β位的亚杂芳基环原子为氮；

R_1选自由H、甲基和羟甲基组成的组；

每个R_2独立地选自由以下组成的组：H、卤基、CN、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基、卤代-C_{1-4}烷基、C_{3-4}环烷基甲基、C_{3-6}环烷基和C_{3-6}杂环烷基；

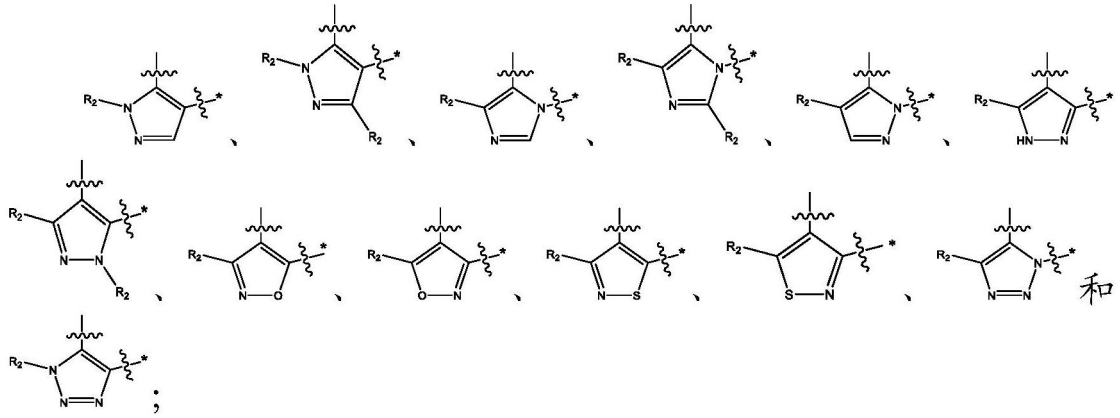
每个R_3独立地选自由以下组成的组：H、卤基、CN、C_{1-4}烷氧基、卤代-C_{1-4}烷基和C_{1-4}烷基；并且

R_4和R_5各自独立地为H或F。

3.如权利要求1或2所述的化合物，其中X为选自由亚吡唑基、亚异噁唑基、亚咪唑基、亚异噻唑基和亚三唑基组成的组的5元亚杂芳基。

4.如权利要求1或2所述的化合物，其中X为选自由以下组成的组的5元亚杂芳基：4*,5-取代的亚吡唑基、4,5*-取代的亚吡唑基、1*,5-取代的亚吡唑基、4*,5-取代的亚异噁唑基、4,5*-取代的亚异噁唑基、3*,4-取代的亚异噁唑基、3*,4-取代的亚异噻唑基、4*,5-取代的亚异噻唑基、4,5*-取代的亚异噻唑基、4*,5-取代的亚咪唑基、1*,5-取代的亚咪唑基、1*,5-取代的亚三唑基和4*,5-取代的亚三唑基。

5.如权利要求1或2所述的化合物，其中X为选自由以下组成的组的5元亚杂芳基：



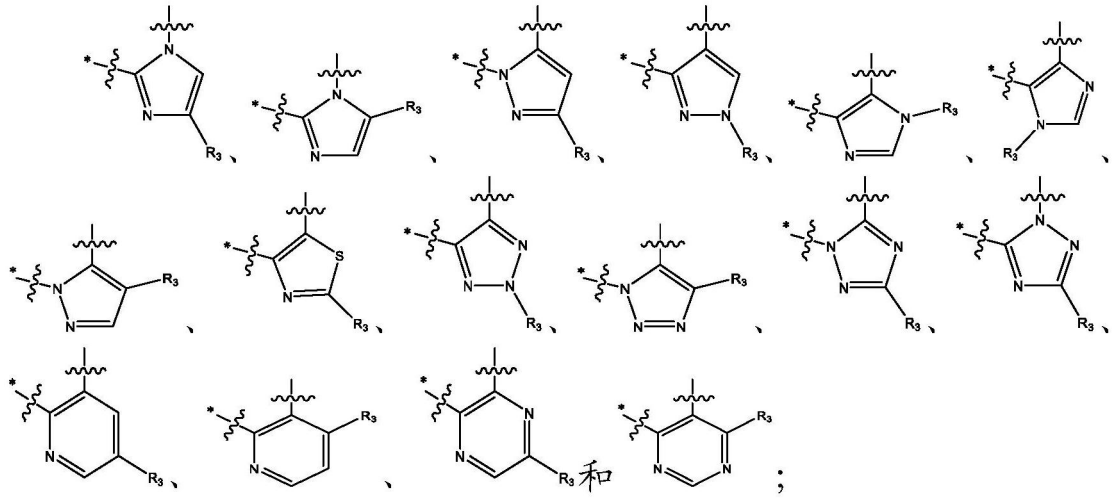
;

*表示X与键合至X和Y的亚甲基的连接点;并且

R_2独立地选自由以下组成的组:H、卤基、CN、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基、卤代-C_{1-4}烷基、C_{3-4}环烷基甲基、C_{3-6}环烷基和C_{3-6}杂环烷基。

6.如权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中Y为选自由以下组成的组的亚杂芳基:1*,5-取代的亚吡唑基、3*,4-取代的亚吡唑基、1,2*-取代的亚咪唑基、4*,5-取代的亚咪唑基、4,5*-取代的亚咪唑基、1*,5-取代的-1,2,3-亚三唑基、4*,5-取代的-1,2,3-亚三唑基、1*,5-取代的-1,2,4-亚三唑基、1,5*-取代的-1,2,4-亚三唑基、4*,5-取代的-1,3-亚噻唑基、2*,3-取代的-亚吡啶基、4*,5-取代的-亚嘧啶基和2*,3-取代的-亚吡嗪基。

7.如权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中Y为选自由以下组成的组的亚杂芳基:



;

*表示Y与键合至X和Y的亚甲基的连接点;并且

R_3选自由以下组成的组:H、卤基、CN、C_{1-4}烷氧基、卤代-C_{1-4}烷基和C_{1-4}烷基。

8.如权利要求1-7中任一项所述的化合物,其中Q为CH。

9.如权利要求1-7中任一项所述的化合物,其中Q为N。

10.如权利要求1-9中任一项所述的化合物,其中Z为CR_5。

11.如权利要求1-10中任一项所述的化合物,其中R_5为H。

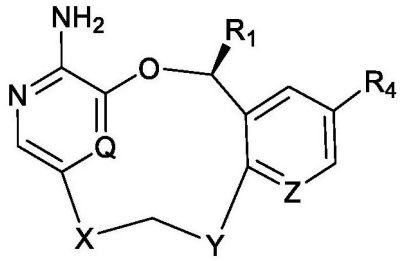
12.如权利要求1-10中任一项所述的化合物,其中R_5为F。

13.如权利要求1-12中任一项所述的化合物,其中Z为N。

14.如权利要求1-13中任一项所述的化合物,其中R_4为H。

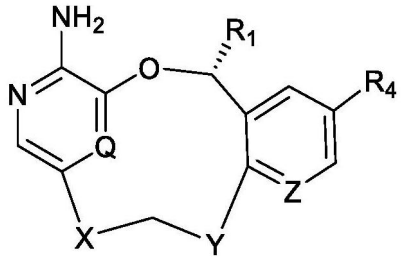
15.如权利要求1-13中任一项所述的化合物,其中R_4为F。

16.如权利要求1-15中任一项所述的化合物，其中所述式(I)化合物具有结构(I-A)：



(I-A)。

17.如权利要求1-15中任一项所述的化合物，其中所述式(I)化合物具有结构(I-B)：

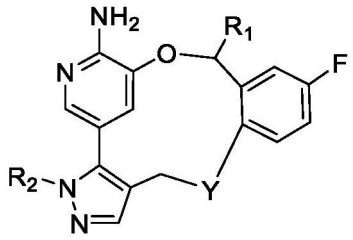
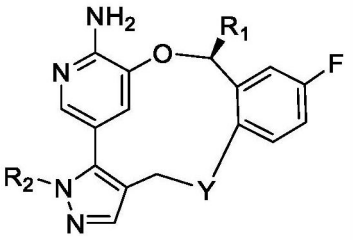
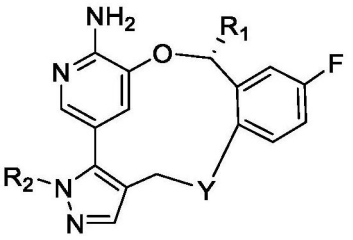
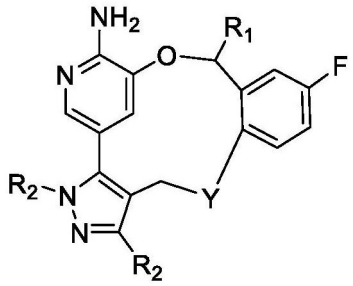
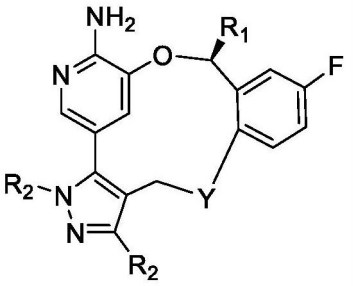
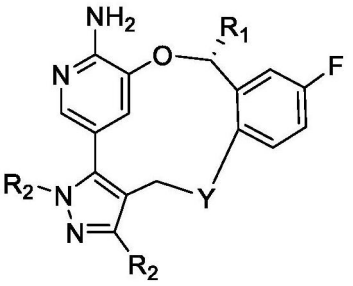
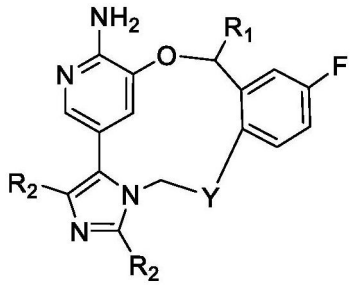
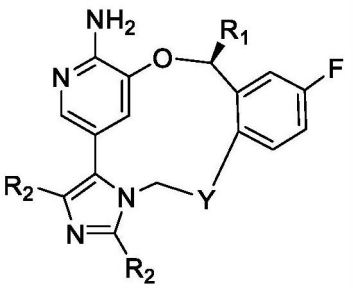
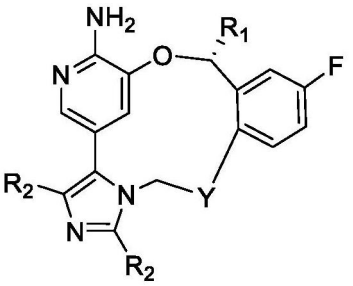
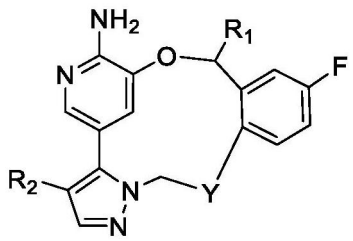
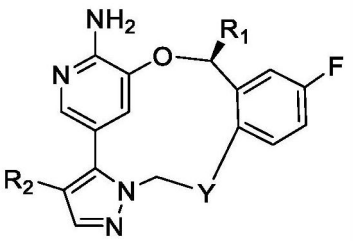
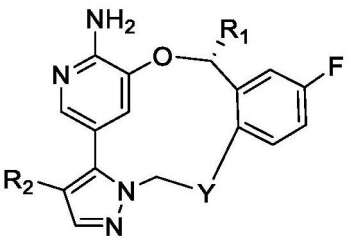
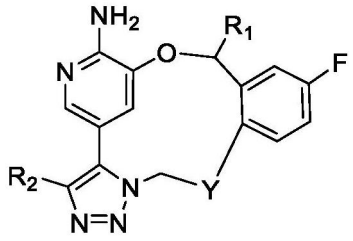
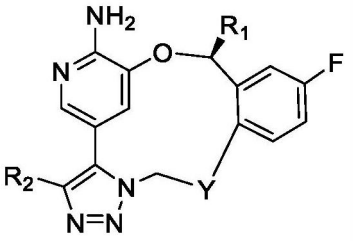
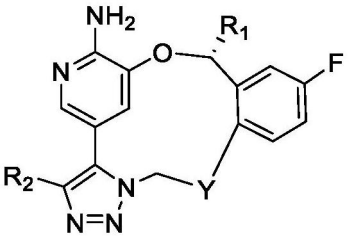


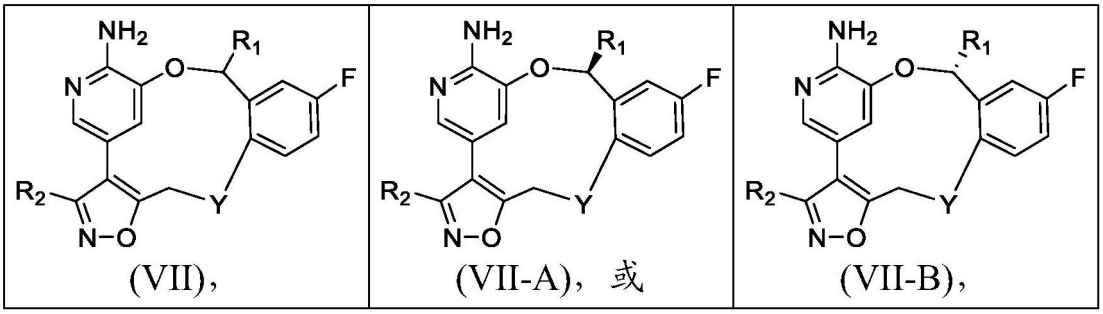
(I-B)。

18.如权利要求1-17中任一项所述的化合物，其中R_2各自独立地选自由以下组成的组：H、氯基、CN、甲基、乙基、异丁基、甲氧基、三氟甲基、环丙基甲基、2-氟乙基、二氟甲基、2,2-二氟乙基、环丙基、环丁基和氧杂环丁烷基。

19.如权利要求1-18中任一项所述的化合物，其中R_3各自独立地选自由以下组成的组：H、氟基、氯基、CN、甲基和乙基。

20.如权利要求1或2所述的化合物，其为具有下式中的任一者的化合物：

 (II),	 (II-A),	 (II-B),
 (III),	 (III-A),	 (III-B),
 (IV),	 (IV-A)	 (IV-B),
 (V),	 (V-A),	 (V-B),
 (VI),	 (VI-A),	 (VI-B),



(VII), (VII-A), 或 (VII-B),

或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体,或其药学上可接受的盐。

21.一种表1中的化合物或其药学上可接受的盐。

22.如权利要求1-21中任一项所述的化合物,其中所述化合物为药学上可接受的盐的形式;并且所述盐选自由以下组成的组:烷基铵盐、二烷基铵盐、三烷基铵盐、四烷基铵盐、L-精氨酸盐、苯乙苄胺盐、苄星青霉素盐、甜菜碱盐、氢氧化钙盐、胆碱盐、二甲基乙醇胺盐、二乙醇胺盐、二乙胺盐、2-(二乙基氨基)乙醇盐、乙醇胺盐、乙二胺盐、N-甲基葡糖胺盐、海巴明青霉素盐、1H-咪唑盐、锂盐、L-赖氨酸盐、镁盐、4-(2-羟乙基)吗啉盐、哌嗪盐、钾盐、1-(2-羟乙基)吡咯烷盐、钠盐、三乙醇胺盐、氨丁三醇盐、Na盐、Ca盐、K盐、Mg盐和Zn盐。

23.如权利要求22所述的化合物,其中所述药学上可接受的盐为包含选自由水、甲醇、乙醇和二甲基甲酰胺组成的组的溶剂分子的溶剂化物。

24.一种药物组合物,其包含如权利要求1-23中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐;和药学上可接受的载体或赋形剂。

25.如权利要求24所述的药物组合物,其中所述组合物为片剂、胶囊、颗粒、用于重构的冻干剂、粉剂、溶液、糖浆、栓剂、注射剂、透皮递送系统或适用于局部施用的溶液。

26.一种治疗癌症的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如权利要求1-23中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐。

27.如权利要求26所述的方法,其中所述受试者为人。

28.如权利要求26或27所述的方法,其中所述癌症为实体瘤或血液恶性肿瘤。

29.如权利要求28所述的方法,其中所述癌症为实体瘤;并且所述实体瘤选自肺癌、胶质母细胞瘤、炎症性肌纤维母细胞瘤(IMT)、胆管癌、卵巢癌、胃癌、结肠直肠癌、血管肉瘤、黑素瘤、上皮样血管内皮瘤、食管癌、肾癌、乳腺癌、结肠癌、甲状腺癌、斯皮茨痣样瘤和成神经细胞瘤。

30.如权利要求28所述的方法,其中所述癌症为血液恶性肿瘤;并且所述血液恶性肿瘤为间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)或大B细胞淋巴瘤。

31.如权利要求26至30中任一项所述的方法,其中所述癌症为ALK阳性或ROS1阳性癌症。

32.如权利要求26或27所述的方法,其中所述化合物或其盐为ROS1和ALK的抑制剂。

33.如权利要求26-27和32中任一项所述的方法,其中所述癌症为非小细胞肺癌。

34.如权利要求26-27和32中任一项所述的方法,其中所述癌症为炎症性肌纤维母细胞瘤。

35.如权利要求26-27和32中任一项所述的方法,其中所述癌症为卵巢癌。

36.如权利要求26-27和32中任一项所述的方法,其中所述癌症为斯皮茨痣样黑素瘤。

37.如权利要求26或27所述的方法，其中所述化合物为ROS1的抑制剂。

38.如权利要求26-27和37中任一项所述的方法，其中所述癌症为胶质母细胞瘤。

39.如权利要求26-27和37中任一项所述的方法，其中所述癌症为胆管癌。

40.如权利要求26-27和37中任一项所述的方法，其中所述癌症为胃癌。

41.如权利要求26-27和37中任一项所述的方法，其中所述癌症为结肠直肠癌。

42.如权利要求26-27和37中任一项所述的方法，其中所述癌症为血管肉瘤。

43.如权利要求26或27所述的方法，其中所述化合物为ALK的抑制剂。

44.如权利要求26-27和43中任一项所述的方法，其中所述癌症为间变性大细胞淋巴瘤。

45.如权利要求26-27和43中任一项所述的方法，其中所述癌症为弥漫性大B细胞淋巴瘤。

46.如权利要求26-27和43中任一项所述的方法，其中所述癌症为食管鳞状细胞癌。

47.如权利要求26-27和43中任一项所述的方法，其中所述癌症为肾髓质癌。

48.如权利要求26-27和43中任一项所述的方法，其中所述癌症为肾细胞癌。

49.如权利要求26-27和43中任一项所述的方法，其中所述癌症为乳腺癌。

50.如权利要求26-27和43中任一项所述的方法，其中所述癌症为乳头状甲状腺癌。

51.如权利要求26-27和43中任一项所述的方法，其中所述癌症为成神经细胞瘤。

52.如权利要求26-27和32-42中任一项所述的方法，其中所述癌症包括致癌ROS1基因或致癌ROS1基因融合物的表达。

53.如权利要求52所述的方法，其中所述致癌ROS1基因或致癌ROS1基因融合物含有所述人ROS1基因的一个或多个突变。

54.如权利要求52所述的方法，其中所述致癌ROS1基因或致癌ROS1基因融合物中的所述突变导致具有G2032R突变的ROS1蛋白的表达。

55.如权利要求26-27、32-36和43-51中任一项所述的方法，其中所述癌症包括致癌基因ALK基因或致癌基因ALK基因融合物的表达。

56.如权利要求55所述的方法，其中所述致癌ALK基因或致癌ALK基因融合物含有所述人ALK基因的一个或多个突变。

57.如权利要求56所述的方法，其中所述致癌ALK基因或致癌ALK基因融合物中的所述突变导致具有一个或多个选自由G1202R、L1196M、G1269A、D1203N和I1171N组成的组的突变的ALK蛋白的表达。

58.如权利要求26-57中任一项所述的方法，其中所述受试者已接受一种先前癌症疗法。

59.如权利要求26-57中任一项所述的方法，其中所述受试者已接受至少两种先前癌症疗法。

60.如权利要求26-59中任一项所述的方法，其中所述化合物为人原肌球蛋白受体激酶A、B或C的抑制剂。

61.如权利要求60所述的方法，其中用于抑制突变或非突变ROS1或ALK的所述化合物的IC_{50}不超过用于抑制野生型原肌球蛋白受体激酶A、B或C的化合物的IC_{50}的五分之一。

62.一种用于相对于TRK选择性抑制ROS1的方法，其中所述抑制发生在患有癌症的受试

者中，所述方法包括向所述受试者施用有效量的如权利要求1至23中任一项所述的化合物或如权利要求24或25所述的药物组合物。

63.一种用于相对于TRK选择性抑制ALK的方法，其中所述抑制发生在患有癌症的受试者中，所述方法包括向所述受试者施用有效量的如权利要求1至23中任一项所述的化合物或如权利要求24或25所述的药物组合物。

64.如权利要求26至63中任一项所述的方法，其还包括向所述受试者施用有效量的一种或多种额外治疗剂。

65.如权利要求64所述的方法，其中所述额外治疗剂为TKI。

66.如权利要求65所述的方法，其中所述TKI为克唑替尼、色瑞替尼、阿莱替尼、布加替尼、劳拉替尼、恩曲替尼、洛普替尼、卡博替尼、福瑞替尼、他来替尼、梅沙替尼、马赛替尼或恩沙替尼。

67.一种降低细胞中ROS1或ALK水平的方法，其包括使所述细胞与如权利要求1-23中任一项所述的化合物或如权利要求24或25所述的药物组合物接触。

68.如权利要求67所述的方法，其还包括使所述细胞与一种或多种额外治疗剂接触。

69.如权利要求68所述的方法，其中所述额外治疗剂为TKI。

70.如权利要求69所述的方法，其中所述TKI为克唑替尼、色瑞替尼、阿莱替尼、布加替尼、劳拉替尼、恩曲替尼、洛普替尼、卡博替尼、福瑞替尼、他来替尼、梅沙替尼、马赛替尼或恩沙替尼。

杂芳族大环醚化学治疗剂

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2020年5月5日提交的PCT专利申请号PCT/CN2020/088590的优先权益；和2020年12月15日提交的美国临时专利申请号63/125,733的优先权益；这两篇专利以全文引用的方式并入本文。

背景技术

[0003] 受体酪氨酸激酶(RTK)为一种细胞表面酶，它接收外界信号，诸如是否生长和分裂，并通过激酶活性在细胞内传递这些信号。许多RTK为原癌基因；异常的RTK活性可以驱动细胞存活、生长和增殖，从而导致癌症和相关疾病。这种异常的激酶活性可由突变引起，例如激酶结构域中的活化突变、导致包含完整激酶结构域的融合蛋白的基因重排、扩增和其他方式。RTK原癌基因包括ROS1、间变性淋巴瘤激酶(ALK)、NTRK1(编码TRKA)、NTRK2(编码TRKB)、NTRK3(编码TRKC)。

[0004] ROS1为一种RTK原癌基因，其中在非小细胞肺癌(NSCLC)、胶质母细胞瘤、炎症性肌纤维母细胞瘤(IMT)、胆管癌、卵巢癌、胃癌、结肠直肠癌、血管肉瘤和斯皮茨痣样黑素瘤(spitzoid melanoma)中检测到ROS1重排。致癌ROS1基因融合物含有ROS1(3’区)的激酶结构域与多种配偶体基因的5’区的融合物。在NSCLC中观察到的ROS1融合配偶体基因的实例包括SLC34A2、CD74、TPM3、SDC4、EZR、LRIG3、KDELR2、CEP72、CLTL、CTNND2、GOPC、GPRC6A、LIMA1、LRIG3、MSN、MYO5C、OPRM1、SLC6A17(推定)、SLMAP、SRSF6、TFG、TMEM106B、TPD52L1、ZCCHC8和CCDC6。其他融合配偶体包括CAPRIN1、CEP85L、CHCHD3、CLIP1(推定)、EEF1G、KIF21A(推定)、KLC1、SART3、ST13(推定)、TRIM24(推定)、ERC1、FIP1L1、HLAA、KIAA1598、MYO5A、PPFIBP1、PWWP2A、FN1、YWHAE、CCDC30、NCOR2、NFKB2、APOB、PLG、RBP4和GOLGB1。

[0005] ALK为一种RTK原癌基因，在许多癌症中检测到ALK重排，所述癌症包括NSCLC、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、IMT、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、食管鳞状细胞癌(ESCC)、肾髓质癌、肾细胞癌、乳腺癌、结肠癌、浆液性卵巢癌、乳头状甲状腺癌和斯皮茨痣样肿瘤以及在成神经细胞瘤中检测到的ALK活化突变。致癌ALK基因融合物含有ALK的激酶结构域(3’区)与20多个不同配偶体基因的5’区的融合物，所述配偶体基因最常见的为NSCLC中的EML4和ALCL中的NPM。其他配偶体基因包括TMP1、WDCP、GTF2IRD1、TPM3、TPM4、CLTC、LMNA、PRKAR1A、RANBP2、TFG、FN1、KLC1、VCL、STRN、HIP1、DCTN1、SQSTM1、TPR、CRIM1、PTPN3、FBXO36、ATIC和KIF5B。

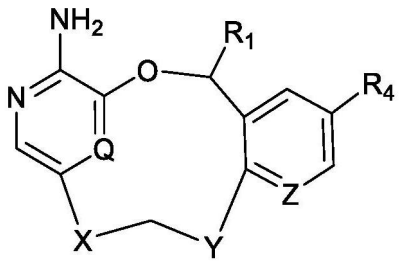
[0006] NTRK1、NTRK2和NTRK3为编码TRK家族激酶的RTK原癌基因，在许多癌症中以低频率检测到NTRK1、NTRK2和NTRK3染色体重排。然而，对于ROS1阳性或ALK阳性患者的治疗，TRK抑制(特别为在中枢神经系统(CNS)中)与不良反应有关，所述不良反应包括头晕/共济失调/步态障碍、感觉异常、体重增加和认知变化。

[0007] 现有技术中用于治疗致癌性ROS1和ALK的药物存在实质性缺陷。这些缺陷可能表示以下一种或多种情况：相关的TRK抑制、有限的CNS活性和不足的针对抗性突变的活性。ROS1阳性或ALK阳性患者的伴随TRK抑制的治疗与不良反应有关，特别为在CNS中，所述不良

反应包括头晕/共济失调/步态障碍、感觉异常、体重增加和认知变化。此外，需要野生型ROS1激酶结构域和具有获得性抗性突变的ROS1的CNS渗透剂和TRK节约抑制剂，所述获得性抗性突变单独或组合出现，包括G2032R、D2033N、S1986F、S1986Y、L2026M、L1951R、E1935G、L1947R、G1971E、E1974K、L1982F、F2004C、F2004V、E2020K、C2060G、F2075V、V2089M、V2098I、G2101A、D2113N、D2113G、L2155S、L2032K和L2086F。同样，需要具有获得性抗性突变的ALK的CNS渗透剂和TRK节约抑制剂。已报告了多种单独或组合出现的ALK抗性突变，包括G1202R、L1196M、G1269A、C1156Y、I1171T、I1171N、I1171S、F1174L、V1180L、S1206Y、E1210K、1151Tins、F1174C、G1202del、D1203N、S1206Y、S1206C、L1152R、L1196Q、L1198P、L1198F、R1275Q、L1152P、C1156T和F1245V。

发明内容

[0008] 本文公开的一个方面为式(I)化合物或其药学上可接受的盐：

[0009] 

(I)

[0010] 其中

[0011] Q为CH或N；

[0012] Z为CR_5或N；

[0013] X为5元亚杂芳基，其包含1至3个选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子；其中所述5元亚杂芳基被0、1或2次出现的R_2取代；

[0014] Y为选自由以下组成的组的亚杂芳基：1,2*-取代的亚咪唑基、4*,5-取代的亚咪唑基、4*,5-取代的-1,2,3-亚噁二唑基、3*,4-取代的-1,2,5-亚噁二唑基、3*,4-取代的-1,2-亚噁唑基、4*,5-取代的-1,3-亚噁唑基、2*,3-取代的亚吡嗪基、1*,5-取代的亚吡唑基、3*,4-取代的亚吡唑基、3*,4-取代的亚哒嗪基、2*,3-取代的亚吡啶基、4*,5-取代的亚嘧啶基、2*,3-取代的亚吡咯基、5*,6-取代的-1,2,3,4-亚四嗪基、1*,5-取代的-1,2,3,4-亚四唑基、1,5*-取代的-1,2,3,4-亚四唑基、4*,5-取代的-1,2,3-亚噻二唑基、3*,4-取代的-1,2,5-亚噻二唑基、3*,4-取代的-1,2-亚噻唑基、4*,5-取代的-1,3-亚噻唑基、4*,5-取代的1,2,3-亚三嗪基、5*,6-取代的-1,2,4-亚三嗪基、5,6*-取代的-1,2,4-亚三嗪基、1*,5-取代的-1,2,3-亚三唑基、4*,5-取代的-1,2,3-亚三唑基、1*,5-取代的-1,2,4-亚三唑基、1,5*-取代的-1,2,4-亚三唑基和3*,4-取代的1,2,4-亚三唑基；其中所述亚杂芳基被0、1或2次出现的R_3取代；

[0015] *表示X或Y与键合至X和Y的亚甲基的连接点；

[0016] 在Y中，与亚甲基的连接点的α位和与包含Z的芳族环的连接点的β位的亚杂芳基环原子为氮；

[0017] R_1选自由H、甲基和羟甲基组成的组；

[0018] 每个R_2独立地选自由以下组成的组：H、卤基、CN、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基、卤代-C_{1-4}烷基、C_{3-4}环烷基甲基、C_{3-6}环烷基和C_{3-6}杂环烷基；

[0019] R_3选自由以下组成的组：H、卤基、CN、C_{1-4}烷氧基、卤代-C_{1-4}烷基和C_{1-4}烷基；并且

[0020] R_4和R_5各自独立地为H或F。

[0021] 在某些实施方案中，本公开提供了一种适用于在受试者中治疗或预防癌症的药物组合物，其包含有效量的本文所述的任何化合物(例如，本公开的化合物，诸如式(I)化合物或其药学上可接受的盐)和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，药物制剂可用于治疗或预防本文所述的疾患或疾病。

[0022] 本公开的一个方面为治疗特征在于ROS1或ALK基因中的一个或多个突变的癌症的方法，其包括向有需要的受试者施用有效量的本文公开的化合物(例如，式(I)化合物或其本文公开的任何实施方案)。在某些实施方案中，化合物为ROS1的抑制剂，在其他实施方案中，化合物为ALK的抑制剂，在另外的实施方案中，化合物为ROS1和ALK的抑制剂。在某些方面，人受试者需要这种治疗。

[0023] 这些癌症包括但不限于非小细胞肺癌、炎症性肌纤维母细胞瘤、卵巢癌、斯皮茨痣样黑素瘤、胶质母细胞瘤、胆管癌、胃癌、结肠直肠癌、血管肉瘤、间变性大细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、食管鳞状细胞癌、肾髓质癌、肾细胞癌、乳腺癌、乳头状甲状腺癌和成神经细胞瘤。

[0024] 在一些实施方案中，治疗或预防癌症的方法可以包括联合施用式(I)化合物和一种或多种其他化学治疗剂。

具体实施方式

[0025] 定义

[0026] 除非另有定义，否则本文所使用的所有技术和科学术语具有本公开领域的技术人员通常理解的含义。以下参考文献向技术人员提供在本公开中使用的许多术语的一般定义：Singleton等人，Dictionary of Microbiology and Molecular Biology(第2版1994)；The Cambridge Dictionary of Science and Technology(Walker编，1988)；The Glossary of Genetics，第5版，R.Rieger等人(编)，Springer Verlag(1991)；以及Hale&Marham，The Harper Collins Dictionary of Biology(1991)。除非另外说明，否则如本文所用，下列术语具有以下赋予它们的含义。

[0027] 在一些实施方案中，公开了具有相应化学名称的化学结构。在冲突的情况下，以化学结构的含义为准，而不为以名称为准。

[0028] 在本公开中，“包含(comprises)”、“包含(comprising)”、“含有(containing)”和“具有(having)”等可以具有美国专利法赋予它们的含义，并且可以意指“包括(includes)”、“包含(including)”等；“基本上由……组成(consisting essentially of)”或“基本上由……组成(consists essentially)”同样具有美国专利法中所赋予的含义，并且所述术语为开放式的，允许存在多于所列举的内容，只要所列举的内容的基本或新颖特征不会因多于所列举的内容的存在而发生实质性改变，但不包括现有技术的实施方案。

[0029] 除非具体说明或从上下文中明显看出，否则如本文所用，术语“或”应理解为包含

性的。除非具体说明或从上下文中明显看出，否则如本文所用，术语“一个/种(a/an)”和“所述(the)”应理解为单数或复数。

[0030] 术语“酰基”为本领域公认的，并且是指由通式烃基C(O)-表示的基团，优选地由烷基C(O)-表示的基团。

[0031] 术语“酰氨基”为本领域公认的，并且是指被酰基取代的氨基，并且可以由例如式烃基C(O)NH-表示。

[0032] 术语“酰氧基”为本领域公认的，并且是指由通式烃基C(O)O-表示的基团，优选地由烷基C(O)O-表示的基团。

[0033] 术语“烷氧基”是指连接有氧的烷基，优选地为低级烷基。代表性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。

[0034] 术语“烷氧基烷基”是指被烷氧基取代的烷基，并且可以由通式烷基-O-烷基表示。

[0035] 如本文所用，术语“烯基”是指含有至少一个双键的脂族基团，并且旨在包括“未取代的烯基”和“取代的烯基”，后者是指具有置换在烯基的一个或多个碳上的氢的取代基的烯基部分。此类取代基可以出现在一个或多个碳上，所述一个或多个碳包含或不包含在一个或多个双键中。此外，除非稳定性受到限制，否则如下所述，这些取代基包括对于烷基所考虑的所有取代基。例如，考虑了烯基被一个或多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基取代。

[0036] “烷基”或“烷烃”为完全饱和的直链或支链非芳香烃。通常，除非另有定义，否则直链或支链烷基具有1至约20个碳原子，优选1至约10个碳原子。直链和支链烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、戊基和辛基。C_1-C_6直链或支链烷基也称为“低级烷基”。

[0037] 此外，如整个说明书、实施例和权利要求书中所用的，术语“烷基”(或“低级烷基”)旨在包括“未取代的烷基”和“取代的烷基”，后者是指具有置换在烃骨架的一个或多个碳上的氢的取代基的烷基部分。如果没有另外指明，则此类取代基可以包括例如卤素、羟基、羰基(例如羧基、烷氧羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基(例如硫酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷酰基、磷酸酯、膦酸酯、次膦酸酯、氨基、酰氨基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、磺酰胺基、磺酰基、杂环基、芳烷基或芳族或杂芳族部分。本领域技术人员将理解，在适当时，烃链上被取代的部分本身也可以被取代。例如，取代的烷基的取代基可包括取代和未取代形式的氨基、叠氮基、亚氨基、酰氨基、磷酰基(包括膦酸酯和次膦酸酯)、磺酰基(包括硫酸酯、磺酰胺基、氨磺酰基和磺酸酯)和甲硅烷基，以及醚、烷硫基、羰基(包括酮、醛、羧酸酯和酯)、-CF_3、-CN等。示例性取代的烷基如下所述。环烷基可以进一步被烷基、烯基、烷氧基、烷硫基、氨基烷基、羰基取代的烷基、-CF_3、-CN等取代。

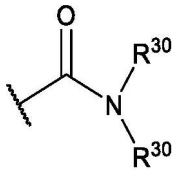
[0038] 术语“C_{x-y}”当与化学部分诸如酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基结合使用时，意味着包括在链中含有x至y个碳的基团。例如，术语“C_{x-y}烷基”是指取代或未取代的饱和烃基，包括在链中含有x至y个碳的直链烷基和支链烷基，包括卤代烷基，例如三氟甲基和2,2,2-三氟乙基等。C_0烷基表示氢，其中所述基团位于末端位置，如果在内部，则为键。术语“C_{2-y}烯基”和“C_{2-y}炔基”是指取代或未取代的不饱和脂族基团，其长度和可能的取代类似于上文所述的烷基，但分别含有至少一个双键或三键。

[0039] 如本文所用，术语“烷基氨基”是指被至少一个烷基取代的氨基。

[0040] 如本文所用，术语“烷硫基”是指被烷基取代的硫醇基，并可由通式烷基S-表示。

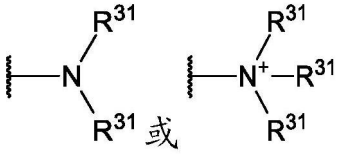
[0041] 如本文所用，术语“炔基”是指含有至少一个三键的脂族基团，并且旨在包括“未取代的炔基”和“取代的炔基”，后者是指具有置换在炔基的一个或多个碳上的氢的取代基的炔基部分。此类取代基可出现在一个或多个碳上，所述碳包括或不包括在一个或多个三键中。此外，除非稳定性受到限制，否则此类取代基包括如上文所讨论的对于烷基所预期的所有取代基。例如，预期炔基被一个或多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基取代。

[0042] 如本文所用，术语“酰胺”是指一种基团，

[0043] 

[0044] 其中每个R^{30}独立地表示氢或烃基，或者两个R^{30}与它们所连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的杂环。

[0045] 术语“胺”和“氨基”为本领域公认的，并且是指未取代和取代的胺及其盐，例如可以由下式表示的部分

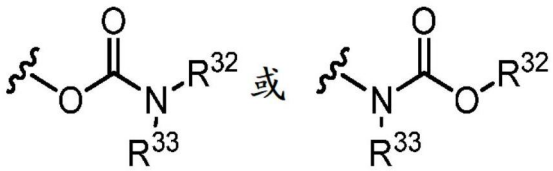
[0046] 

[0047] 其中每个R^{31}独立地表示氢或烃基，或者两个R^{31}与它们所连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的杂环。如本文所用，术语“氨基烷基”是指被氨基取代的烷基。

[0048] 如本文所用，术语“芳烷基”是指被芳基取代的烷基。

[0049] 如本文所用，术语“芳基”包括取代或未取代的单环芳族基团，其中每个环原子为碳。优选地，所述环为5至7元环，更优选地6元环。术语“芳基”还包括具有两个或更多个环的多环体系，其中两个或更多个碳为两个相邻环所共有，其中至少一个环为芳族的，例如其他环可以为环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。芳基包括苯、萘、菲、苯酚、苯胺等。

[0050] 术语“氨基甲酸酯”为本领域公认的，并且指一种基团，

[0051] 

[0052] 其中R^{32}和R^{33}独立地表示氢或烃基，例如烷基，或者R^{32}和R^{33}与插入原子一起形成环结构中具有4至8个原子的杂环。

[0053] 如本文所用，术语“碳环(carbocycle)”和“碳环(carbocyclic)”是指饱和或不饱和环，其中每个环原子为碳。术语碳环包括芳族碳环和非芳族碳环。非芳族碳环包括环烷烃环和环烯烃环，环烷烃环中的所有碳原子都为饱和的，环烯烃环中含有至少一个双键。

[0054] 术语“碳环”包括5-7元单环和8-12元双环。双环碳环的每个环可以选自饱和环、不饱和环和芳族环。碳环包括双环分子，其中一个、两个或三个或更多原子在两个环之间共享。术语“稠合碳环”是指双环碳环，其中每个环与另一个环共享两个相邻原子。稠合碳环的

每个环可以选自饱和环、不饱和环和芳族环。在一个示例性实施方案中，芳族环(例如苯基)可以与饱和或不饱和环(例如环己烷、环戊烷或环己烯)稠合。只要化合价允许，饱和双环、不饱和双环和芳族双环的任何组合都包括在碳环的定义中。示例性的“碳环”包括环戊烷、环己烷、双环[2.2.1]庚烷、1,5-环辛二烯、1,2,3,4-四氢萘、双环[4.2.0]辛-3-烯、萘和金刚烷。示例性稠合碳环包括十氢化萘、萘、1,2,3,4-四氢萘、双环[4.2.0]辛烷、4,5,6,7-四氢-1H-茚和双环[4.1.0]庚-3-烯。“碳环”可以在能够携带氢原子的任一个或多个位置处被取代。

[0055] “环烷基”为完全饱和的环状烃。“环烷基”包括单环和双环。通常，除非另有定义，否则单环环烷基具有3至约10个碳原子，更通常3至8个碳原子。双环环烷基的第二环可以选自饱和环、不饱和环和芳族环。环烷基包括双环分子，其中一个、两个或三个或更多个原子在两个环之间共享。术语“稠合环烷基”是指双环环烷基，其中每个环与另一个环共享两个相邻原子。稠合双环环烷基的第二环可以选自饱和环、不饱和环和芳族环。“环烯基”为含有一个或多个双键的环状烃。

[0056] 如本文所用，术语“碳环基烷基”是指被碳环基团取代的烷基。

[0057] 如本文所用，术语“C_{3-4}环烷基甲基”是指被含有3至4个碳原子的碳环基团取代的甲基。

[0058] 术语“碳酸酯”为本领域公认的，并且是指基团-OCO_2-R^{34}，其中R^{34}表示烃基。

[0059] 如本文所用，术语“羧基”是指由式-CO_2H表示的基团。

[0060] 如本文所用，术语“酯”是指基团-C(O)OR^{35}，其中R^{35}表示烃基。

[0061] 如本文所用，术语“醚”是指通过氧连接至另一个烃基的烃基。因此，烃基的醚取代基可以为烃基-O-。醚可以为对称的或不对称的。醚的实例包括但不限于杂环-O-杂环和芳基-O-杂环。醚包括“烷氧基烷基”基团，其可以由通式烷基-O-烷基表示。

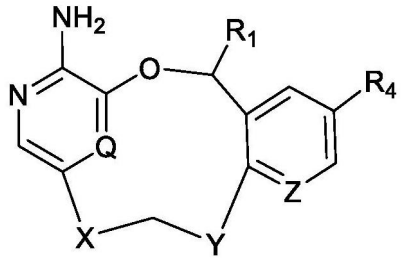
[0062] 如本文所用，术语“卤基”和“卤素”是指卤素，并且包括氯基、氟基、溴基和碘基。

[0063] 如本文所用，术语“杂芳烷基”和“杂芳烷基”是指被杂芳基取代的烷基。

[0064] 如本文所用，术语“杂烷基”是指碳原子和至少一个杂原子的饱和或不饱和链，其中两个杂原子为不相邻的。

[0065] 术语“杂芳基(heteroaryl)”和“杂芳基(hetaryl)”包括取代或未取代的芳族单环结构，优选地5元至7元环，更优选地5元至6元环，其环结构包含至少一个杂原子，优选地一个至四个杂原子，更优选地一个或两个杂原子。术语“杂芳基(heteroaryl)”和“杂芳基(hetaryl)”还包括具有两个或更多个环的多环体系，其中两个或更多个碳为两个相邻环共有的，其中至少一个环为杂芳族的，例如，其他环可以为环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。杂芳基包括例如吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。

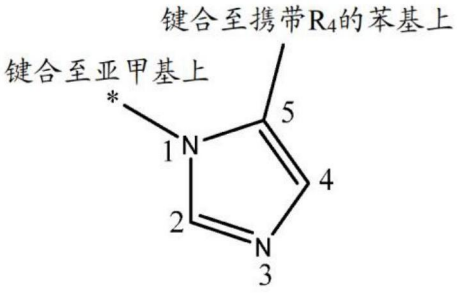
[0066] 在式(I)化合物中对应于X或Y的亚杂芳基环部分上的星号(*)符号表示与X和Y之间的亚甲基键合的部分的环原子，如下文所例示：

[0067] 

。

式(I)

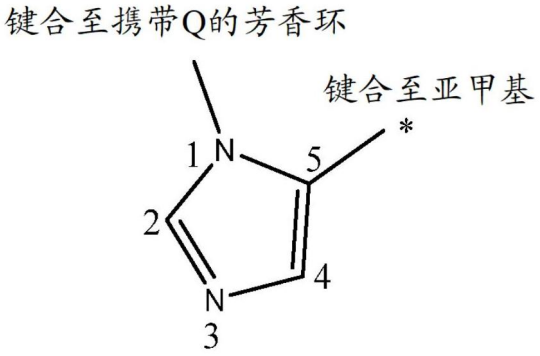
[0068] 例如,Y的“1*,5-取代的亚咪唑基”意指取代的:

[0069] 

。

[0070] 如上文所示,在整个说明书中使用用于亚杂芳基环的IUPAC编号规则来指定环原子位置。在该实例中,亚咪唑基的1位置键合至亚甲基,因此用星号表示。星号符号用于X和Y的杂芳基的名称和结构中。在此,对于Y,5位置的环原子没有标记,因为它与携带变量R_4的苯基结合。

[0071] 对于X,示例性环将为如下所示的“1,5*-取代的亚咪唑基”。

[0072] 

[0073] 在环X亚杂芳基的名称和结构中,与亚甲基结合的环原子(在该实例中为5位置)都用星号表示。与携带Q的芳族环键合的环原子没有标记。

[0074] 如本文所用,术语“杂原子”是指除碳或氢以外的任何元素的原子。优选的杂原子为氮、氧和硫。

[0075] 术语“杂环基”、“杂环(heterocycle)”和“杂环(heterocyclic)”是指取代或未取代的非芳族环结构,优选地3元至10元环,更优选地3元至7元环,其环结构包含至少一个杂原子,优选地一个至四个杂原子,更优选地一个或两个杂原子。术语“杂环基(heterocyclyl)”和“杂环(heterocyclic)”还包括具有两个或更多个环的多环体系,其中两个或更多个碳为两个相邻环共有的,其中至少一个环为杂环的,例如,其他环可以为环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。杂环基包括例如哌啶、哌嗪、吡咯烷、吗啉、

内酯、内酰胺等。

[0076] 如本文所用，术语“杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基。

[0077] 如本文所用，术语“烃基”是指通过碳原子键合的基团，所述基团不具有＝0或＝S取代基，并且通常具有至少一个碳-氢键和主要的碳骨架，但可以任选地包含杂原子。因此，如甲基、乙氧基乙基、2-吡啶基和三氟甲基的基团被认为为用于本申请目的的烃基，但诸如乙酰基(其在连接碳上具有＝0取代基)和乙氧基(其通过氧而不为碳连接)的取代基不为烃基。烃基包括但不限于芳基、杂芳基、碳环、杂环基、烷基、烯基、炔基及其组合。

[0078] 如本文所用，术语“羟烷基”是指被羟基取代的烷基。

[0079] 当与化学部分诸如酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基结合使用时，术语“低级”意指包括如下基团，其中在取代基中有十个或更少，优选地六个或更少的非氢原子。例如，“低级烷基”是指含有十个或更少碳原子，优选地六个或更少碳原子的烷基。在某些实施方案中，本文定义的酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基取代基分别为低级酰基、低级酰氧基、低级烷基、低级烯基、低级炔基或低级烷氧基，无论它们为单独出现还为与其他取代基组合出现，例如在叙述羟烷基和芳烷基时(在这种情况下，例如，当计算烷基取代基中的碳原子时，不计算芳基中的原子)。

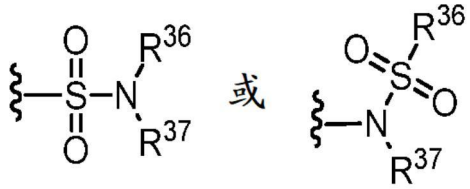
[0080] 术语“多环基”、“多环(polycycle)”和“多环(polycyclic)”是指两个或更多个环(例如，环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基)，其中两个或更多个原子为两个相邻环所共有，例如，所述环为“稠环”。多环的每个环可以为取代的或未取代的。在某些实施方案中，多环的每个环在环中含有3至10个原子，优选地5至7个。

[0081] 术语“甲硅烷基”是指连接有三个烃基部分的硅部分。

[0082] 术语“取代的”是指具有置换在骨架的一个或多个碳上的氢的取代基的部分。应当理解，“取代”或“被取代”包括隐含的限制性条件，即这种取代符合取代的原子和取代基的允许化合价，并且所述取代产生稳定的化合物，例如，其不会自发地经历诸如重排、环化、消除等的转化。如本文所用，术语“取代的”预期包括有机化合物的所有允许的取代基。在一个广义方面，可允许的取代基包括有机化合物的非环状和环状、支链和未支化、碳环和杂环、芳族和非芳族的取代基。对于适当的有机化合物，可允许的取代基可以为一个或多个以及相同或不同的。为了公开的目的，杂原子(诸如氮)可以具有氢取代基和/或满足杂原子化合价的本文所述有机化合物的任何可允许的取代基。取代基可包括本文所述的任何取代基，例如卤素、羟基、羰基(例如羧基、烷氧羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基(例如硫酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷酰基、磷酸酯、膦酸酯、次膦酸酯、氨基、酰氨基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、磺酰胺基、磺酰基、杂环基、芳烷基或芳族或杂芳族部分。本领域技术人员将理解，在适当时，取代基本身可以被取代。除非特别声明为“未取代的”，否则本文提及的化学部分应理解为包括取代的变体。例如，提及“芳基”基团或部分隐含地包括取代和未取代的变体。

[0083] 术语“硫酸盐”为本领域公认的，并且是指基团-OSO_3H，或其药学上可接受的盐。

[0084] 术语“磺酰胺”为本领域公认的，并且是指由以下通式表示的基团

[0085] 

[0086] 其中R^{36}和R^{37}独立地表示氢或烃基，例如烷基，或者R^{36}和R^{37}与插入原子一起形成环结构中具有4至8个原子的杂环。

[0087] 术语“亚砜”为本领域公认的，并且是指基团-S(O)-R^{38}，其中R^{38}表示烃基。

[0088] 术语“磺酸盐”为本领域公认的，并且是指基团SO_3H，或其药学上可接受的盐。

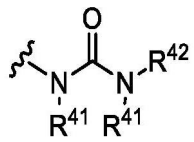
[0089] 术语“砜”为本领域公认的，并且是指基团-$S(O)_2$-R^{39}，其中R^{39}表示烃基。

[0090] 如本文所用，术语“硫代烷基”是指被硫醇基取代的烷基。

[0091] 如本文所用，术语“硫酯”是指基团-C(O)SR^{40}或-SC(O)R^{40}，其中R^{10}表示烃基。

[0092] 如本文所用，术语“硫醚”等同于其中氧被硫置换的醚。

[0093] 术语“脲”为本领域公认的，并且可以由以下通式表示

[0094] 

[0095] 其中R^{41}和R^{42}独立地表示氢或烃基，例如烷基，或者R^{41}的出现与R^{42}和插入原子一起形成在环结构中具有4至8个原子的杂环。

[0096] 术语“保护基团”是指一组原子，当其连接到分子中的反应性官能团时，掩盖、降低或阻止所述官能团的反应性。通常，在合成过程中，可以根据需要选择性地去除保护基团。保护基团的实例可以在Greene和Wuts,Protective Groups in Organic Chemistry,第3版,1999,John Wiley&Sons,NY和Harrison等人,Compendium of Synthetic Organic Methods,第1-8卷,1971-1996,John Wiley&Sons,NY中找到。代表性氮保护基团包括但不限于甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苄基、苄氧基羰基(“CBZ”)、叔丁氧基羰基(“Boc”)、三甲基甲硅烷基(“TMS”)、2-三甲基甲硅烷基-乙磺酰基(“TES”)、三苯甲基和取代的三苯甲基、烯丙氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基(“FMOC”)、硝基-藜芦氧基羰基(“NVOC”)等。代表性羟基保护基团包括但不限于羟基被酰化(酯化)或烷基化的那些基团，例如苄基和三苯甲基醚，以及烷基醚、四氢吡喃基醚、三烷基甲硅烷基醚(例如TMS或TIPS基团)、二醇醚，例如乙二醇和丙二醇衍生物和烯丙基醚。

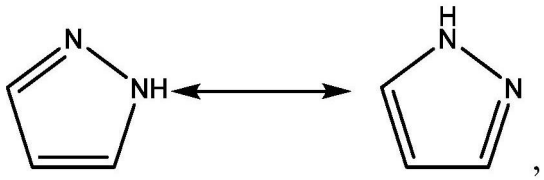
[0097] 在某些实施方案中，本公开的化合物可以为外消旋的。在某些实施方案中，本公开的化合物可以富含一种对映异构体。例如，本公开的化合物可以具有大于约30％ee、约40％ee、约50％ee、约60％ee、约70％ee、约80％ee、约90％ee或甚至约95％或更大的ee。在某些实施方案中，本公开的化合物可以具有多于一个立体中心。在某些此类实施方案中，本公开的化合物可以富含一种或多种非对映异构体。例如，本公开的化合物可以具有大于约30％de、约40％de、约50％de、约60％de、约70％de、约80％de、约90％de或甚至约95％或更大的de。

[0098] 在某些实施方案中，治疗制剂可以被富集以主要提供化合物(例如，式(I)化合物)的一种对映异构体。富含对映异构体的混合物可包含例如至少约60摩尔％的一种对映异构

体，或更优选地至少约75、约90、约95或甚至约99摩尔％。在某些实施方案中，富含一种对映异构体的化合物基本上不含另一种对映异构体，其中基本上不含是指例如在组合物或化合物混合物中与另一种对映异构体的量相比，所讨论的物质的占比小于约10％、或小于约5％、或小于约4％、或小于约3％、或小于约2％、或小于约1％。例如，如果组合物或化合物混合物含有约98克第一对映异构体和约2克第二对映异构体，则可以说它含有约98摩尔％的第一对映异构体和仅约2％的第二对映异构体。

[0099] 在某些实施方案中，治疗制剂可以被富集以主要提供化合物(例如，式(I)化合物)的一种非对映异构体。富含非对映异构体的混合物可包含例如至少约60摩尔％的一种非对映异构体，或更优选地至少约75、约90、约95或甚至约99摩尔％。

[0100] 在一些实施方案中，化合物中的部分作为互变异构体的混合物存在。“互变异构体”为容易与另一种结构异构体相互转化的部分或化合物的结构异构体。例如，吡唑环有两个互变异构体：

[0101] 

，

[0102] 它们在π键和氢原子的位置上不同。除非另有明确说明，否则部分或化合物的一种互变异构体的图包括所有可能的互变异构体。

[0103] 术语预期施用的“受试者”包括但不限于人类(即，任何年龄组的男性或女性，例如，儿科受试者(例如，婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如，年轻人、中年人或老年人))和/或其他灵长类动物(例如，食蟹猴、恒河猴)；哺乳动物，包括商业上相关的哺乳动物，例如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫和/或狗；和/或鸟类，包括商业上相关的鸟类，例如鸡、鸭、鹅、鹌鹑和/或火鸡。优选的受试者为人。

[0104] 如本文所用，“预防”病症或疾患的治疗剂是指在统计学样品中，相对于未处理的对照样品，减少处理的样品中病症或疾患的发生，或相对于未处理的对照样品，延迟病症或疾患的一种或多种症状的发作或降低其严重性的化合物。这些效应也被称为“预防性”效应。因此，如本文所用，除非另有说明，否则术语“预防(prevention和preventing)”是指用于获得有益或期望结果的方法，所述结果包括但不限于预防性益处。出于预防的目的，可以向处于发展特定疾病风险下的患者或报告有一种或多种疾病生理症状的患者施用治疗剂，即使可能尚未做出该疾病的诊断。在一个实施方案中，在不希望的疾患(例如，受试者的疾病或其他不希望的状态)的临床表现之前施用治疗剂，以获得预防益处(例如，它保护受试者免于发展不希望的疾患)。

[0105] 如本文所用，除非另有说明，否则术语“治疗”是指治疗措施或姑息措施。有益的或期望的临床结果包括但不限于，与疾病或病症或疾患相关的症状的整体或部分减轻、疾病程度的减小、稳定的(即，不恶化)疾病状态、疾病进展的延迟或减慢、疾病状态(例如，一种或多种疾病症状)的改善或减轻以及缓解(无论为部分还为全部)，无论为可检测的还为不可检测的。“治疗”还可意指相比于如果不接受治疗的预期生存，延长生存。在一个实施方案中，“治疗”包括在不希望的疾患出现后施用治疗剂(即，旨在减少、改善或稳定现有的不希望的疾患或其副作用)。

[0106] 术语“前药”旨在包括在生理条件下可转化为本公开的治疗活性剂的化合物(例如,式(I)化合物)。用于制备前药的常用方法将包括一个或多个选定的部分,这些部分在生理条件下水解以揭示所需分子。在其他实施方案中,前药通过受试者的酶活性转化。例如,酯或碳酸酯(例如,醇或甲酸的酯或碳酸酯)为本公开的优选前药。在某些实施方案中,上文所示的制剂中的一些或所有式(I)化合物可以用相应的合适的前药代替,例如,其中母体化合物中的羟基以酯或碳酸酯或甲酸的形式存在。

[0107] 如本文所用,“有效量”是指足以实现所需生物效果的量。如本文所用,“治疗有效量”是指足以实现所需治疗效果的量。例如,治疗有效量可以是指足以改善癌症的至少一种体征或症状的量。

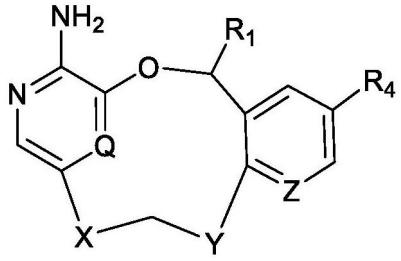
[0108] 对治疗方法的“反应”可以包括阴性症状的减少或改善、疾病或其症状的进展的减少、有益症状或临床结果的增加、副作用的减轻、疾病的稳定、疾病的部分或完全治愈以及其他反应。

[0109] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“复发”是指对先前治疗有反应(例如,实现完全反应)然后有进展的病症、疾病或疾患。先前治疗可以包括一种或多种疗法。

[0110] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“难治性”是指病症、疾病或疾患对包括一种或多种疗法的先前治疗没有反应。

[0111] 化合物

[0112] 在一方面,本文提供了一种式(I)化合物或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体或其药学上可接受的盐:

[0113] 

(I)

[0114] 其中

[0115] Q为CH或N;

[0116] Z为CR_5或N;

[0117] X为5元亚杂芳基,其包含1至3个选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子;其中所述5元亚杂芳基被0、1或2次出现的R_2取代;

[0118] Y为5元或6元亚杂芳基,其包含1至3个选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子;其中所述5元或6元亚杂芳基被0、1或2次出现的R_3取代;

[0119] 在Y中,与键合至X和Y的亚甲基的连接点和与包含Z的芳族环的连接点在相邻原子上,并且在与亚甲基的连接点的α位和与包含Z的芳族环的连接点的β位的5元至6元亚杂芳基环原子为氮;

[0120] R_1选自由H、甲基和羟甲基组成的组;

[0121] 每个R_2独立地选自由以下组成的组:H、卤基、CN、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基、卤代-C_{1-4}烷

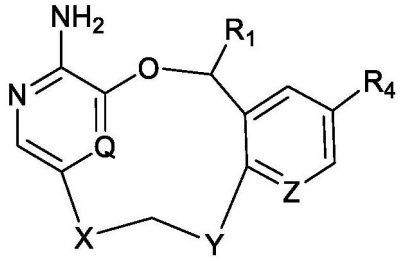
基、C_{3-4}环烷基甲基、C_{3-6}环烷基和C_{3-6}杂环烷基；

[0122] 每个R_3独立地选自由以下组成的组：H、卤基、CN、C_{1-4}烷氧基、卤代-C_{1-4}烷基和C_{1-4}烷基；并且

[0123] R_4和R_5各自独立地为H或F；

[0124] 条件是X不为3*,4-取代的亚吡唑基，其中*表示X或Y与键合至X和Y的亚甲基的连接点。

[0125] 在一方面，公开了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐：

[0126] 

(I)

[0127] 其中

[0128] Q为CH或N；

[0129] Z为CR_5或N；

[0130] X为5元亚杂芳基，其包含1至3个选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子；其中所述5元亚杂芳基被0、1或2次出现的R_2取代；

[0131] Y为选自由以下组成的组的亚杂芳基：1,2*-取代的亚咪唑基、4*,5-取代的亚咪唑基、4*,5-取代的-1,2,3-亚噁二唑基、3*,4-取代的-1,2,5-亚噁二唑基、3*,4-取代的-1,2-亚噁唑基、4*,5-取代的-1,3-亚噁唑基、2*,3-取代的亚吡嗪基、1*,5-取代的亚吡唑基、3*,4-取代的亚吡唑基、3*,4-取代的亚哒嗪基、2*,3-取代的亚吡啶基、4*,5-取代的亚嘧啶基、2*,3-取代的亚吡咯基、5*,6-取代的-1,2,3,4-亚四嗪基、1*,5-取代的-1,2,3,4-亚四唑基、1,5*-取代的-1,2,3,4-亚四唑基、4*,5-取代的-1,2,3-亚噻二唑基、3*,4-取代的-1,2,5-亚噻二唑基、3*,4-取代的-1,2-亚噻唑基、4*,5-取代的-1,3-亚噻唑基、4*,5-取代的1,2,3-亚三嗪基、5*,6-取代的-1,2,4-亚三嗪基、5,6*-取代的-1,2,4-亚三嗪基、1*,5-取代的-1,2,3-亚三唑基、4*,5-取代的-1,2,3-亚三唑基、1*,5-取代的-1,2,4-亚三唑基、1,5*-取代的-1,2,4-亚三唑基和3*,4-取代的1,2,4-亚三唑基；其中所述亚杂芳基被0、1或2次出现的R_3取代；

[0132] *表示X或Y与键合至X和Y的亚甲基的连接点；

[0133] 在Y中，与亚甲基的连接点的α位和与包含Z的芳族环的连接点的β位的亚杂芳基环原子为氮；

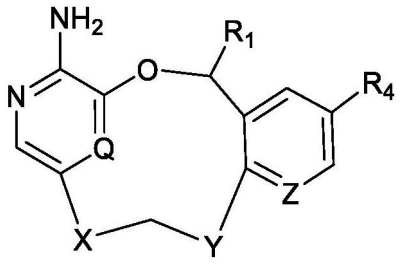
[0134] R_1选自由H、甲基和羟甲基组成的组；

[0135] 每个R_2独立地选自由以下组成的组：H、卤基、CN、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基、卤代-C_{1-4}烷基、C_{3-4}环烷基甲基、C_{3-6}环烷基和C_{3-6}杂环烷基；

[0136] 每个R_3独立地选自由以下组成的组：H、卤基、CN、C_{1-4}烷氧基、卤代-C_{1-4}烷基和C_{1-4}烷基；并且

[0137] R_4和R_5各自独立地为H或F。

[0138] 在一方面，公开了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐：

[0139] 

(I)

[0140] 其中

[0141] Q为CH或N；

[0142] Z为CR_5或N；

[0143] X为5元亚杂芳基，其包含1至3个选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子；其中所述5元亚杂芳基被0、1或2次出现的R_2取代；

[0144] Y为选自由以下组成的组的亚杂芳基：1,2*-取代的亚咪唑基、4*,5-取代的亚咪唑基、4,5*-取代的亚咪唑基、4*,5-取代的-1,2,3-亚噁二唑基、3*,4-取代的-1,2,5-亚噁二唑基、3*,4-取代的-1,2-亚噁唑基、4*,5-取代的-1,3-亚噁唑基、2*,3-取代的亚吡嗪基、1*,5-取代的亚吡唑基、3*,4-取代的亚吡唑基、3*,4-取代的亚哒嗪基、2*,3-取代的亚吡啶基、4*,5-取代的亚嘧啶基、2*,3-取代的亚吡咯基、5*,6-取代的-1,2,3,4-亚四嗪基、1*,5-取代的-1,2,3,4-亚四唑基、1,5*-取代的-1,2,3,4-亚四唑基、4*,5-取代的-1,2,3-亚噻二唑基、3*,4-取代的-1,2,5-亚噻二唑基、3*,4-取代的-1,2-亚噻唑基、4*,5-取代的-1,3-亚噻唑基、4*,5-取代的1,2,3-亚三嗪基、5*,6-取代的-1,2,4-亚三嗪基、5,6*-取代的-1,2,4-亚三嗪基、1*,5-取代的-1,2,3-亚三唑基、4*,5-取代的-1,2,3-亚三唑基、1*,5-取代的-1,2,4-亚三唑基、1,5*-取代的-1,2,4-亚三唑基和3*,4-取代的1,2,4-亚三唑基；其中所述亚杂芳基被0、1或2次出现的R_3取代；

[0145] *表示X或Y与键合至X和Y的亚甲基的连接点；

[0146] 在Y中，与亚甲基的连接点的α位和与包含Z的芳族环的连接点的β位的亚杂芳基环原子为氮；

[0147] R_1选自由H、甲基和羟甲基组成的组；

[0148] 每个R_2独立地选自由以下组成的组：H、卤基、CN、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基、卤代-C_{1-4}烷基、C_{3-4}环烷基甲基、C_{3-6}环烷基和C_{3-6}杂环烷基；

[0149] 每个R_3独立地选自由以下组成的组：H、卤基、CN、C_{1-4}烷氧基、卤代-C_{1-4}烷基和C_{1-4}烷基；并且

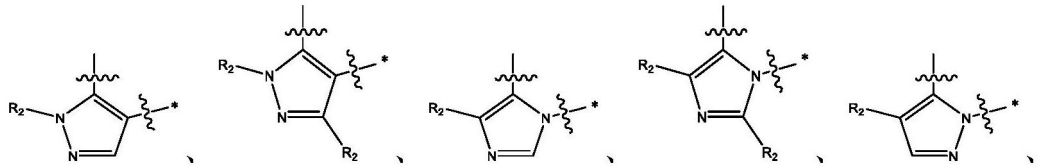
[0150] R_4和R_5各自独立地为H或F。

[0151] 在一些实施方案中，X为选自由亚吡唑基、亚异噁唑基、亚异噻唑基、亚咪唑基和亚三唑基组成的组的5元亚杂芳基。在一些实施方案中，X为选自由亚吡唑基和亚三唑基组成的组的5元杂亚芳基。在某些实施方案中，X为选自由以下组成的组的5元杂亚芳基：4*,5-取代的亚吡唑基、4,5*-取代的亚吡唑基、1*,5-取代的亚吡唑基、4*,5-取代的亚异噁唑基、

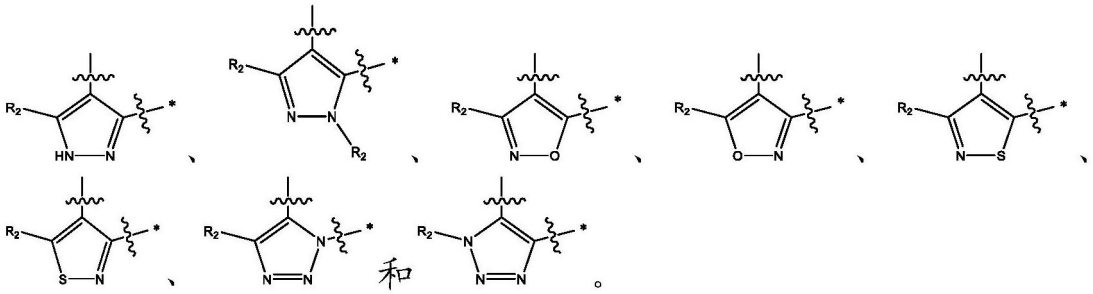
3*,4-取代的亚异噁唑基、3*,4-取代的亚异噻唑基、4*,5-取代的亚异噻唑基、4*,5-取代的亚咪唑基、1*,5-取代的亚咪唑基、1*,5-取代的亚三唑基和4*,5-取代的亚三唑基。

[0152] 在一些实施方案中,X为选自由亚吡唑基、亚异噁唑基、亚异噻唑基、亚咪唑基和亚三唑基组成的组的5元亚杂芳基。在一些实施方案中,X为选自由亚吡唑基和亚三唑基组成的组的5元杂亚芳基。在某些实施方案中,X为选自由以下组成的组的5元杂亚芳基:4*,5-取代的亚吡唑基、4,5*-取代的亚吡唑基、1*,5-取代的亚吡唑基、4*,5-取代的亚异噁唑基、4,5*-取代的亚异噁唑基、3*,4-取代的亚异噁唑基、3*,4-取代的亚异噻唑基、4*,5-取代的亚异噻唑基、4,5*-取代的亚异噻唑基、4*,5-取代的亚咪唑基、1*,5-取代的亚咪唑基、1*,5-取代的亚三唑基和4*,5-取代的亚三唑基。

[0153] 在某些实施方案中,X为选自由以下组成的组的5元杂亚芳基:

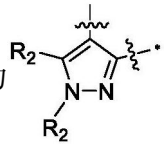


[0154]

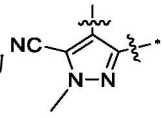


和 。

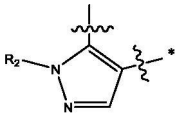
[0155] 在一个实施方案中,X为亚吡唑基。在一个实施方案中,X不为3*,4-取代的亚吡唑基。在一个实施方案中,X不为



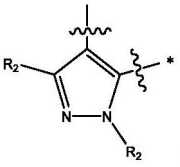
。在一个实施方案中,X不为



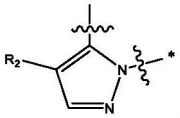
。在另一个实施方案中,X为3*,4-取代的亚吡唑基。在另一个实施方案中,X为4*,5-取代的亚吡唑基。在另一个实施方案中,X为4,5*-取代的亚吡唑基。在另一个实施方案中,X为1*,5-取代的亚吡唑基。在一个实施方案中,X为



。在一个实施方案中,X为

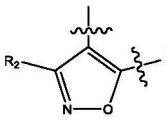


。在一个实施方案中,X为

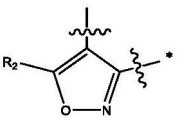


。

[0156] 在一个实施方案中,X为亚异噁唑基。在一个实施方案中,X为4*,5-取代-亚异噁唑基。在一个实施方案中,X为4,5*-取代的亚异噁唑基。在一个实施方案中,X为3*,4-取代-亚异噁唑基。在一个实施方案中,X为

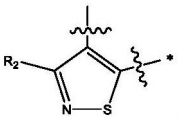
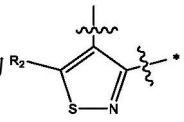


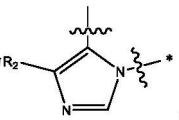
。在一个实施方案中,X为

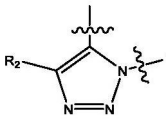
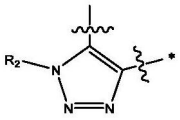


。

[0157] 在一个实施方案中,X为亚异噻唑基。在一个实施方案中,X为3*,4-取代的亚异噻

唑基。在一个实施方案中，X为4*,5-取代的亚异噻唑基。在一个实施方案中，X为4,5*-取代的亚异噻唑基。在一个实施方案中，X为。在一个实施方案中，X为。

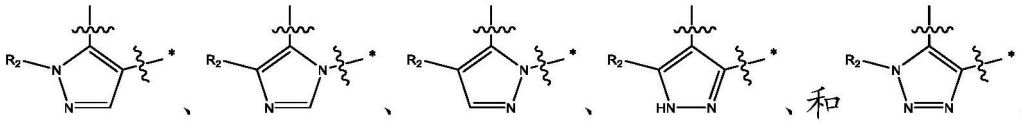
[0158] 在一个实施方案中，X为亚咪唑基。在一个实施方案中，X为4*,5-取代的亚咪唑基。在一个实施方案中，X为1*,5-取代的亚咪唑基。在一个实施方案中，X为。

[0159] 在一个实施方案中，X为亚三唑基。在一个实施方案中，X为1*,5-取代的亚三唑基。在一个实施方案中，X为4*,5-取代的亚三唑基。在一个实施方案中，X为。在一个实施方案中，X为。

[0160] 在一个实施方案中，X被0次出现的R_2取代(即，X上的所有开放位置都为H)。在一个实施方案中，X被1次出现的不为H的R_2取代。在一个实施方案中，X被2次出现的不为H的R_2取代。

[0161] R_2独立地选自由以下组成的组：H、卤基、CN、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基、卤代-C_{1-4}烷基、C_{3-4}环烷基甲基、C_{3-6}环烷基和C_{3-6}杂环烷基。在一个实施方案中，R_2不为H。在一个实施方案中，R_2为C_{1-4}烷基。在一个实施方案中，R_2为甲基。在一个实施方案中，R_2为乙基。在一个实施方案中，R_2为异丙基。在一个实施方案中，R_2为环丙基。在一个实施方案中，R_2为环丁基。在一个实施方案中，R_2为环丙基甲基。在一个实施方案中，R_2为-CHF_2。在一个实施方案中，R_2为-CH_2CHF_2。在一个实施方案中，R_2为卤基。在一个实施方案中，R_2为氟基。在一个实施方案中，R_2为氯基。在一个实施方案中，R_2为CN。在一个实施方案中，R_2为甲氧基。

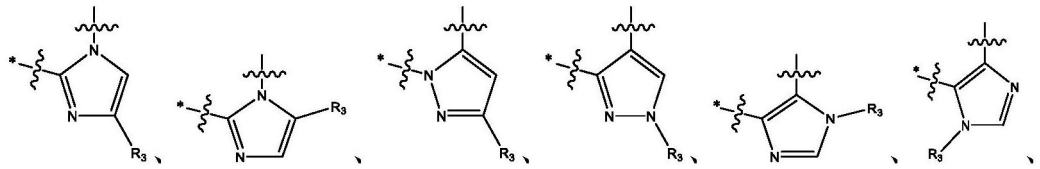
[0162] 在某些实施方案中，X为选自由以下组成的组的5元杂亚芳基：

[0163] 

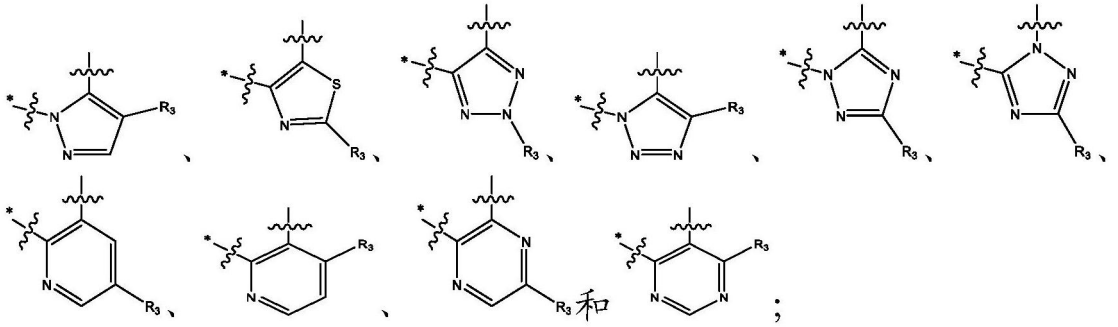
[0164] 在一些实施方案中，Y为选自由以下组成的组的亚杂芳基：1*,5-取代的亚吡唑基、3*,4-取代的亚吡唑基、1,2*-取代的亚咪唑基、4*,5-取代的亚咪唑基、1*,5-取代的-1,2,3-亚三唑基、4*,5-取代的-1,2,3-亚三唑基、1*,5-取代的-1,2,4-亚三唑基、1,5*-取代的-1,2,4-亚三唑基、4*,5-取代的-1,3-亚噻唑基、2*,3-取代的-亚吡啶基、4*,5-取代的-亚嘧啶基和2*,3-取代的-亚吡嗪基。

[0165] 在一些实施方案中，Y为选自由以下组成的组的亚杂芳基：1*,5-取代的亚吡唑基、3*,4-取代的亚吡唑基、1,2*-取代的亚咪唑基、4*,5-取代的亚咪唑基、4,5*-取代的亚咪唑基、1*,5-取代的-1,2,3-亚三唑基、4*,5-取代的-1,2,3-亚三唑基、1*,5-取代的-1,2,4-亚三唑基、1,5*-取代的-1,2,4-亚三唑基、4*,5-取代的-1,3-亚噻唑基、2*,3-取代的-亚吡啶基、4*,5-取代的-亚嘧啶基和2*,3-取代的-亚吡嗪基。

[0166] 在某些实施方案中,Y为选自由以下组成的组的杂亚芳基:

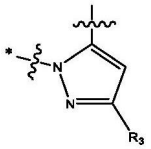
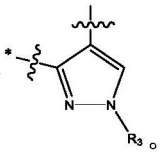
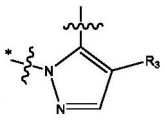


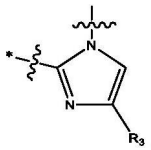
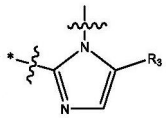
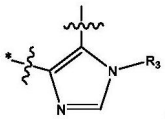
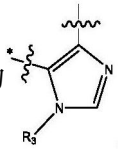
[0167]

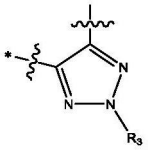
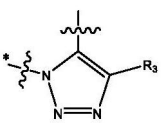


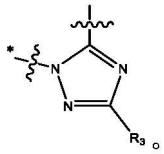
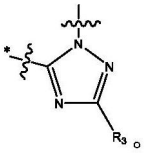
[0168] *表示Y与键合至X和Y的亚甲基的连接点;并且

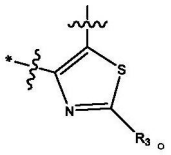
[0169] R_3选自由以下组成的组:H、卤基、CN、C_{1-4}烷氧基、卤代-C_{1-4}烷基和C_{1-4}烷基。

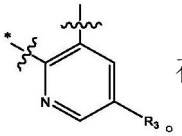
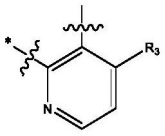
[0170] 在一个实施方案中,Y为5元亚杂芳基。在一个实施方案中,Y为亚吡唑基。在一个实施方案中,Y为1*,5-取代的亚吡唑基。在一个实施方案中,Y为3*,4-取代的亚吡唑基。在一个实施方案中,Y为。在一个实施方案中,Y为。在一个实施方案中,Y为。

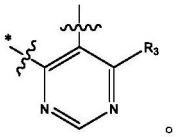
[0171] 在一个实施方案中,Y为亚咪唑基。在一个实施方案中,Y为1,2*-取代的亚咪唑基。在一个实施方案中,Y为4*,5-取代的亚咪唑基。在一个实施方案中,Y为4,5*-取代的亚咪唑基。在一个实施方案中,Y为。在一个实施方案中,Y为。在一个实施方案中,Y为。在一个实施方案中,Y为。

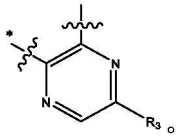
[0172] 在一个实施方案中,Y为亚三唑基。在一个实施方案中,Y为1*,5-取代的-1,2,3-亚三唑基。在一个实施方案中,Y为4*,5-取代的-1,2,3-亚三唑基。在一个实施方案中,Y为1*,5-取代的-1,2,4-亚三唑基。在一个实施方案中,Y为1,5*-取代的-1,2,4-亚三唑基。在一个实施方案中,Y为。在一个实施方案中,Y为。在一个实施方案中,Y为。


在一个实施方案中，Y为

。

[0173] 在一个实施方案中，Y为亚噻唑基。在一个实施方案中，Y为4*,5-取代的-1,3-亚噻唑基。在一个实施方案中，Y为

。

[0174] 在一个实施方案中，Y为6元亚杂芳基。在一个实施方案中，Y为亚吡啶基。在一个实施方案中，Y为2*,3-取代的亚吡啶基。在一个实施方案中，Y为

。在一个实施方案中，Y为

。

[0175] 在一个实施方案中，Y为亚嘧啶基。在一个实施方案中，Y为4*,5-取代的亚嘧啶基。在一个实施方案中，Y为

。

[0176] 在一个实施方案中，Y为亚吡嗪基。在一个实施方案中，Y为2*,3-取代的亚吡嗪基。在一个实施方案中，Y为

。

[0177] 在一个实施方案中，Y被0次出现的R_3取代(即Y上的所有开放位置都为H)。在一个实施方案中，Y被1次出现的不为H的R_3取代。在一个实施方案中，Y被2次出现的不为H的R_3取代。

[0178] 在一个实施方案中，R_3选自由以下组成的组：H、卤基、CN、C_{1-4}烷氧基、卤代-C_{1-4}烷基和C_{1-4}烷基。在一个实施方案中，R_3不为H。在一个实施方案中，R_3为C_{1-4}烷基。在一个实施方案中，R_3为甲基。在一个实施方案中，R_3为乙基。在一个实施方案中，R_3为卤基。在一个实施方案中，R_3为氟基。在一个实施方案中，R_3为氯基。在一个实施方案中，R_3为CN。

[0179] 在一个实施方案中，X为本文提供的亚吡唑基(例如，本文提供的4*,5-取代的亚吡唑基)，并且Y为本文提供的亚吡唑基。在另一个实施方案中，Y为本文提供的亚咪唑基。在另一个实施方案中，Y为本文提供的亚三唑基。在另一个实施方案中，Y为本文提供的亚噻唑基。在另一个实施方案中，Y为本文提供的亚吡啶基。在另一个实施方案中，Y为本文提供的亚嘧啶基。在另一个实施方案中，Y为本文提供的亚吡嗪基。

[0180] 在一个实施方案中，X为本文提供的亚异噁唑基，并且Y为本文提供的亚吡唑基。在另一个实施方案中，Y为本文提供的亚咪唑基。在另一个实施方案中，Y为本文提供的亚三唑基。在另一个实施方案中，Y为本文提供的亚噻唑基。在另一个实施方案中，Y为本文提供的

亚吡啶基。在另一个实施方案中,Y为本文提供的亚嘧啶基。在另一个实施方案中,Y为本文提供的亚吡嗪基。

[0181] 在一个实施方案中,X为本文提供的亚异噻唑基,并且Y为本文提供的亚吡唑基。在另一个实施方案中,Y为本文提供的亚咪唑基。在另一个实施方案中,Y为本文提供的亚三唑基。在另一个实施方案中,Y为本文提供的亚噻唑基。在另一个实施方案中,Y为本文提供的亚吡啶基。在另一个实施方案中,Y为本文提供的亚嘧啶基。在另一个实施方案中,Y为本文提供的亚吡嗪基。

[0182] 在一个实施方案中,X为本文提供的亚咪唑基,并且Y为本文提供的亚吡唑基。在另一个实施方案中,Y为本文提供的亚咪唑基。在另一个实施方案中,Y为本文提供的亚三唑基。在另一个实施方案中,Y为本文提供的亚噻唑基。在另一个实施方案中,Y为本文提供的亚吡啶基。在另一个实施方案中,Y为本文提供的亚嘧啶基。在另一个实施方案中,Y为本文提供的亚吡嗪基。

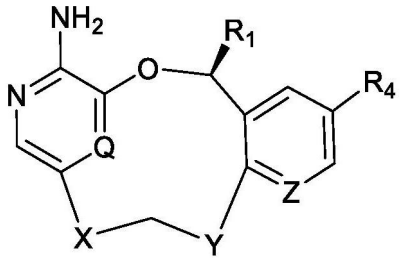
[0183] 在一个实施方案中,X为本文提供的亚三唑基,并且Y为本文提供的亚吡唑基。在另一个实施方案中,Y为本文提供的亚咪唑基。在另一个实施方案中,Y为本文提供的亚三唑基。在另一个实施方案中,Y为本文提供的亚噻唑基。在另一个实施方案中,Y为本文提供的亚吡啶基。在另一个实施方案中,Y为本文提供的亚嘧啶基。在另一个实施方案中,Y为本文提供的亚吡嗪基。

[0184] 在一些实施方案中,Q为CH。在其他实施方案中,Q为N。

[0185] 在一些实施方案中,Z为CR_5。在具体实施方案中,R_5为H。在具体实施方案中,R_5为F。在其他实施方案中,Z为N。

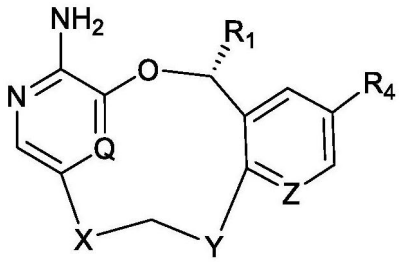
[0186] 在一些实施方案中,R_4为H。在其他实施方案中,R_4为F。

[0187] 在一些实施方案中,式(I)化合物具有结构(I-A):

[0188] 

(I-A)。

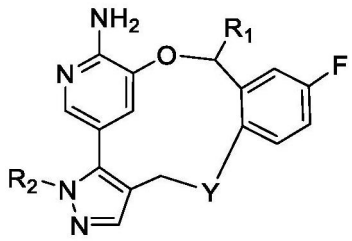
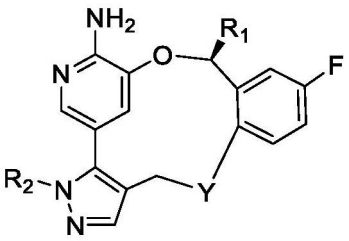
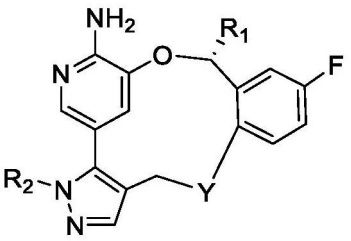
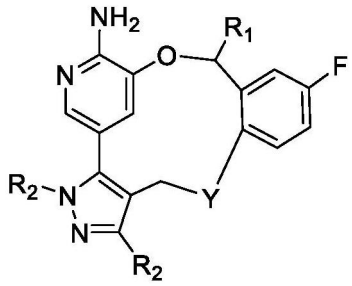
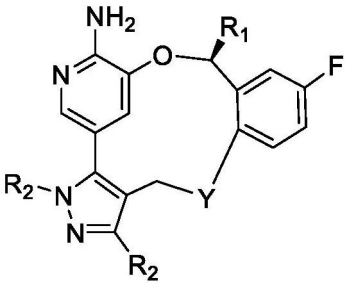
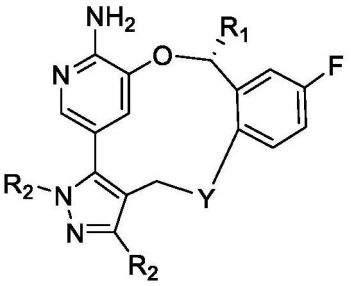
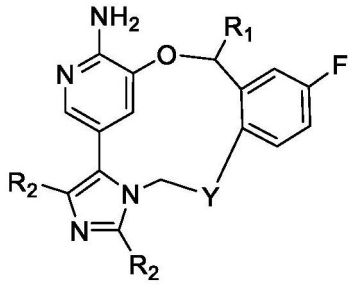
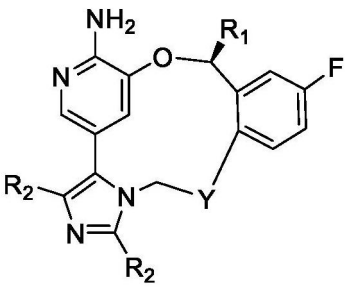
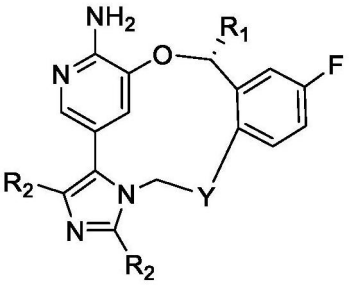
[0189] 在其他实施方案中,式(I)化合物具有结构(I-B):

[0190] 

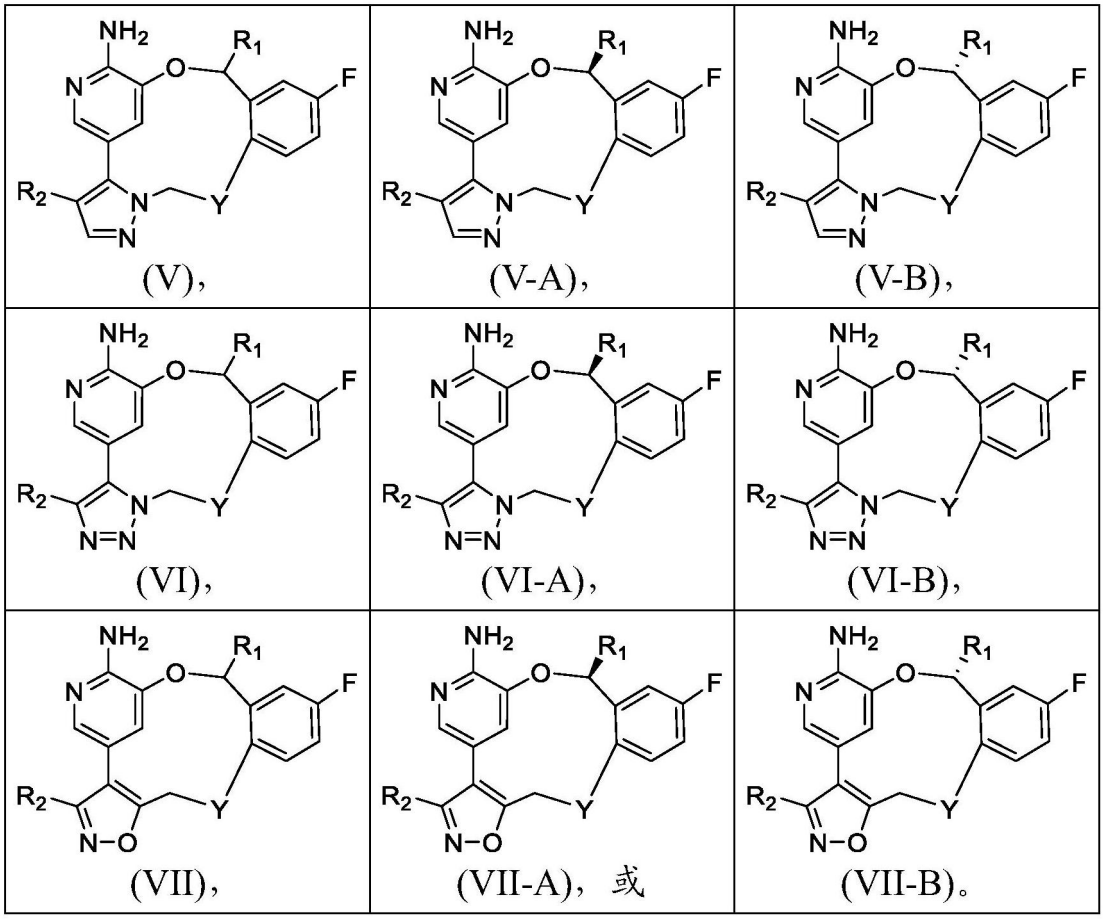
(I-B)。

[0191] 在一个实施方案中，化合物为下式中任一者的化合物，或其对映异构体、对映异构体的混合物、或互变异构体，或其药学上可接受的盐：

[0192]

 (II),	 (II-A),	 (II-B),
 (III),	 (III-A),	 (III-B),
 (IV),	 (IV-A)	 (IV-B),

[0193]

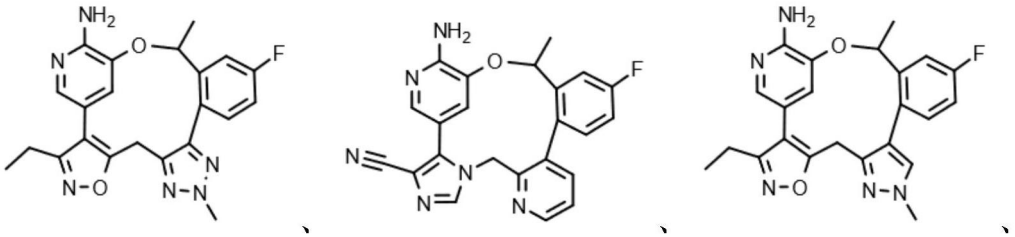


[0194] 在一些实施方案中，R_2各自独立地选自由以下组成的组：H、CN、甲基、乙基、异丁基、甲氧基、氯基、三氟甲基、环丙基、环丙基甲基、2-氟乙基、二氟甲基、2,2-二氟乙基、环丁基和氧杂环丁烷基。

[0195] 在某些实施方案中，R_3选自由以下组成的组：H、氟基、氯基、CN、甲基和乙基。

[0196] 在某些实施方案中，该化合物选自：

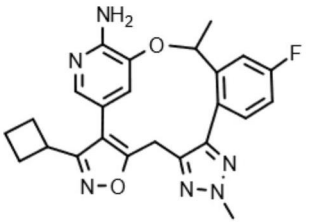
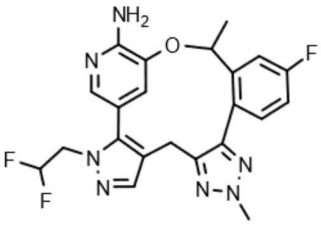
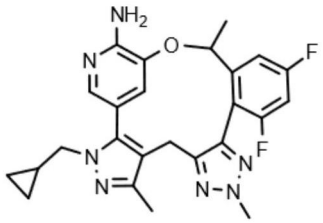
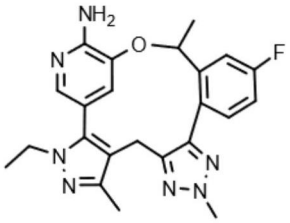
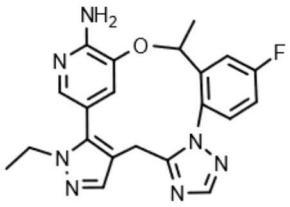
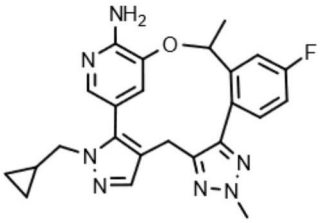
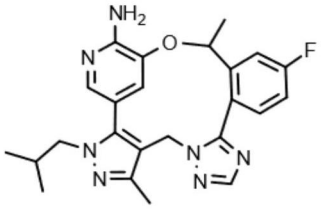
[0197]



、

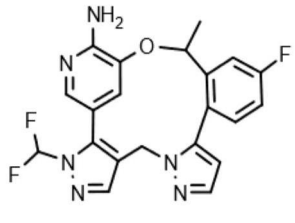
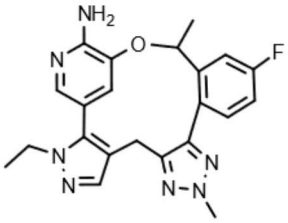
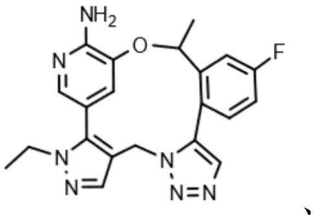
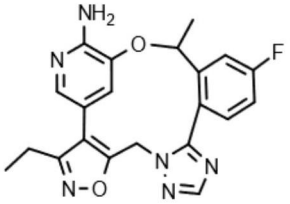
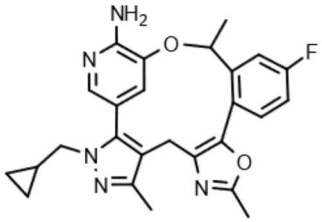
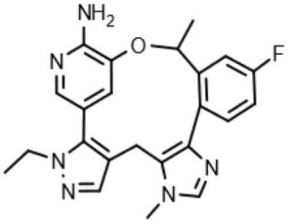
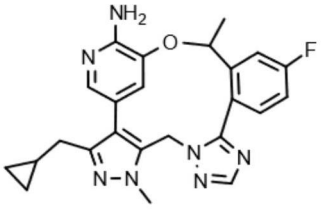
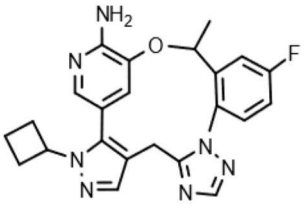
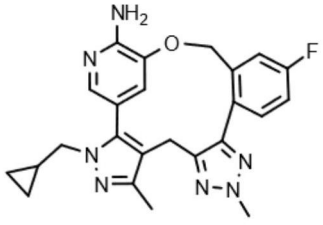
、

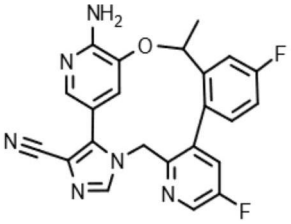
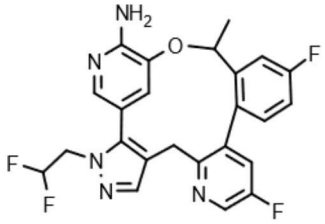
、

[0198] 、、、、、和，

[0199] 或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体，或其药学上可接受的盐。

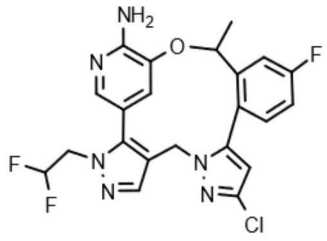
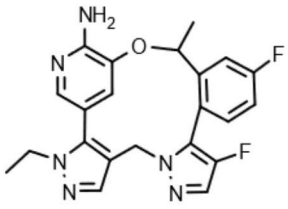
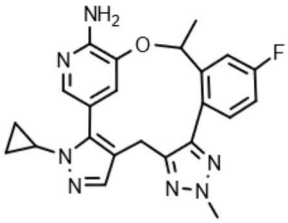
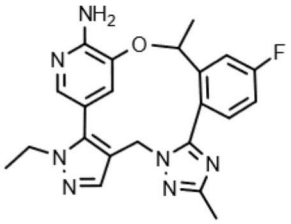
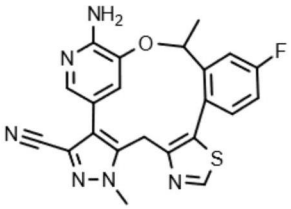
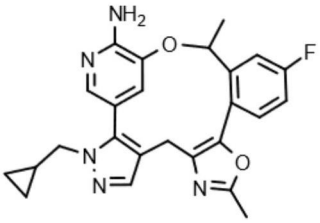
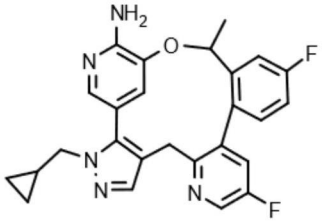
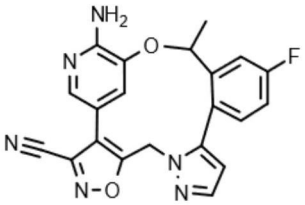
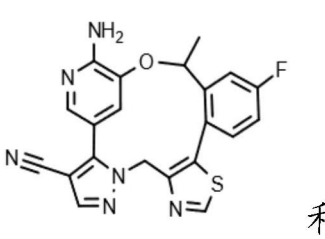
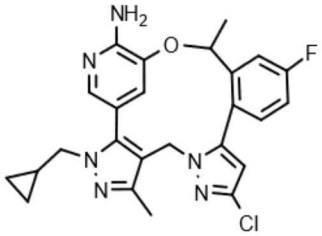
[0200] 在某些实施方案中，该化合物选自：

[0201] 、、、、、、、、

[0202] 和，

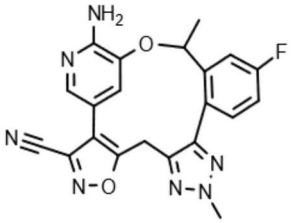
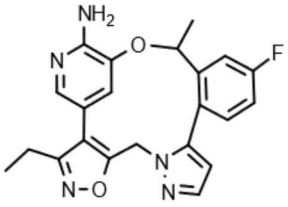
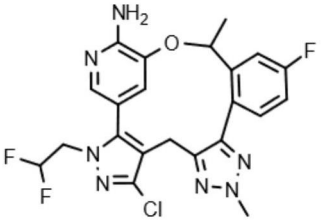
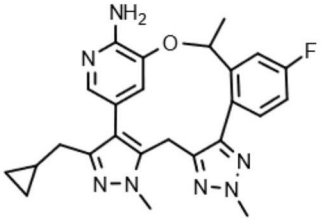
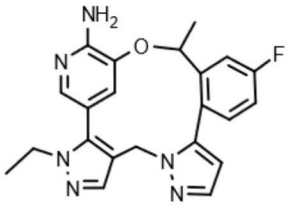
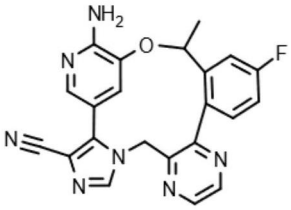
[0203] 或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体，或其药学上可接受的盐。

[0204] 在某些实施方案中，该化合物选自：

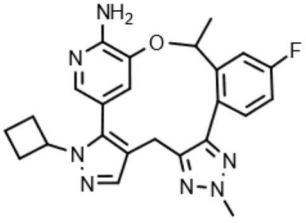
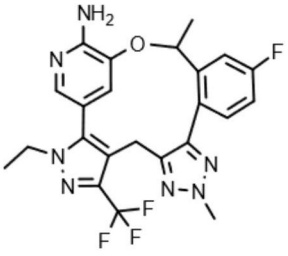
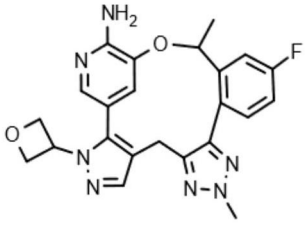
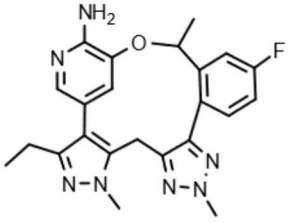
[0205] 、、、、、、、、和，

[0206] 或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体，或其药学上可接受的盐。

[0207] 在某些实施方案中，该化合物选自：

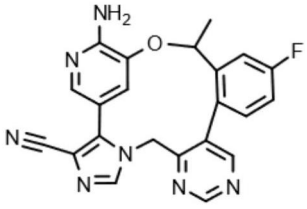
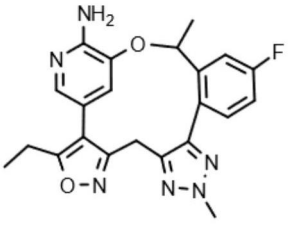
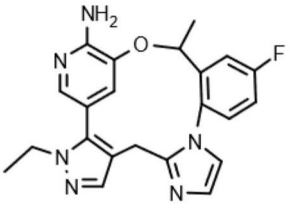

、

、

、

、

、

、

[0208]

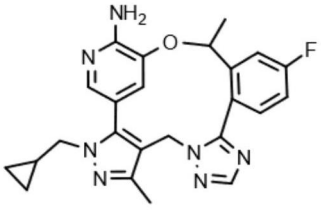
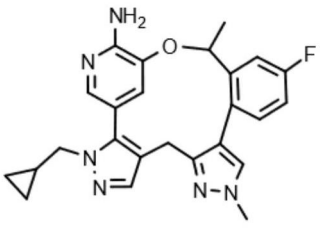
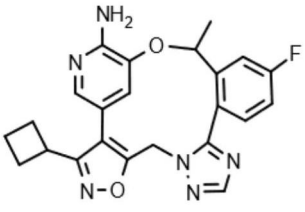

、

、

和

，

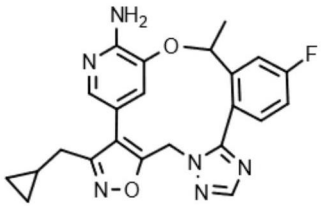
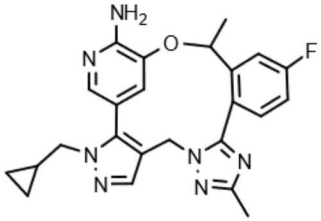
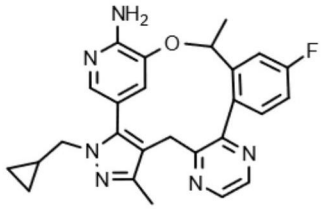
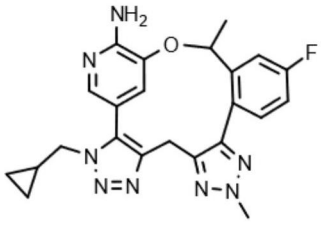
[0209] 或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体，或其药学上可接受的盐。

[0210] 在某些实施方案中，该化合物选自：


、

、

、

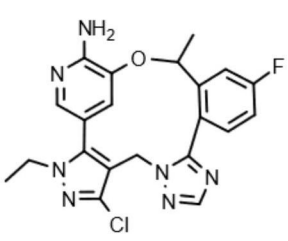
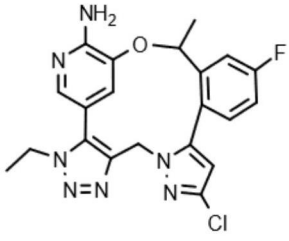
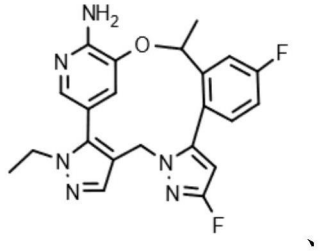
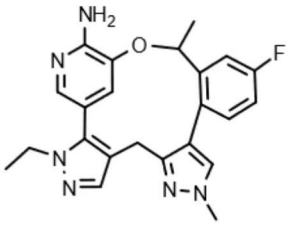
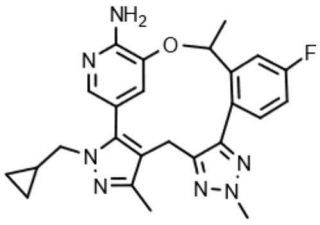
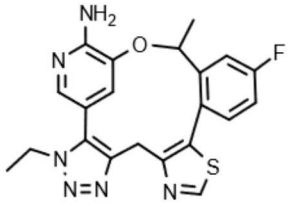
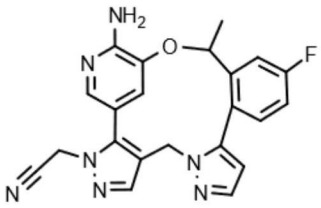
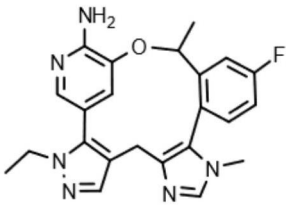
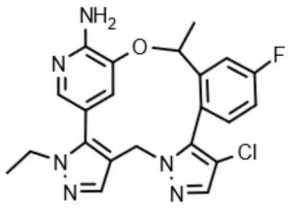
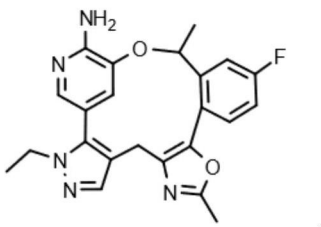
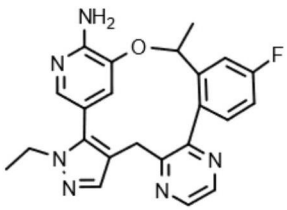
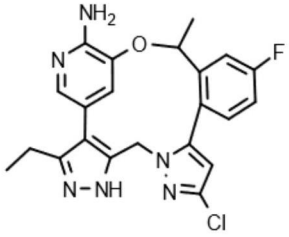
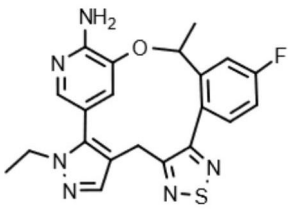
[0211]


、

、

、

[0212] 、、和，

[0213] 或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体，或其药学上可接受的盐。

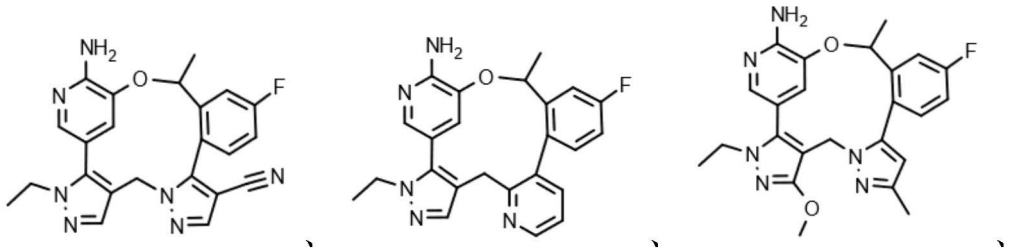
[0214] 在某些实施方案中，该化合物选自：

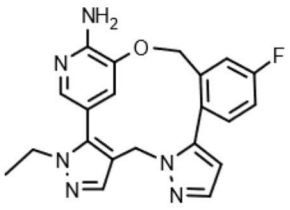
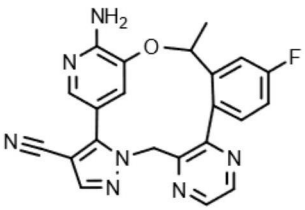
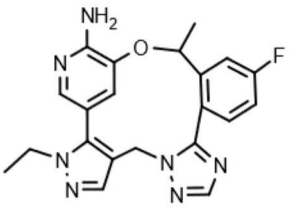
[0215] 、、、、、、、、、、、和，

[0216]

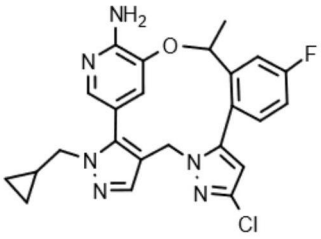
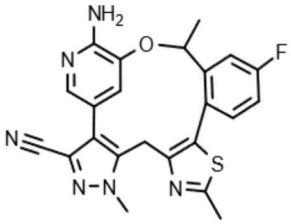
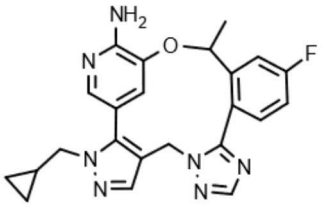
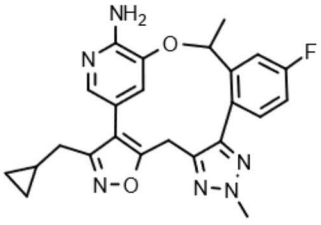
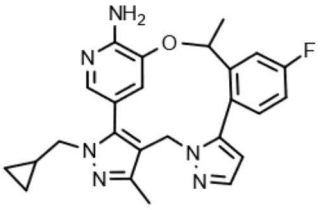
[0217] 或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体，或其药学上可接受的盐。

[0218] 在某些实施方案中，该化合物选自：



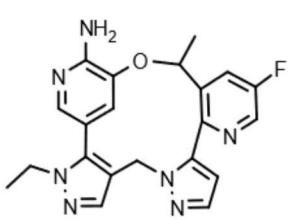
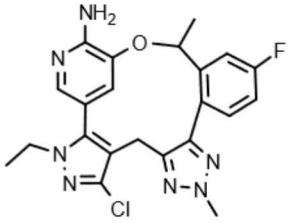
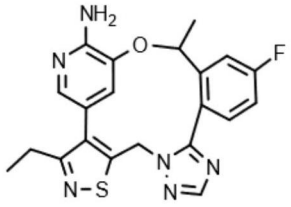
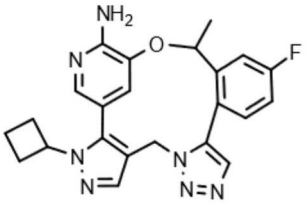
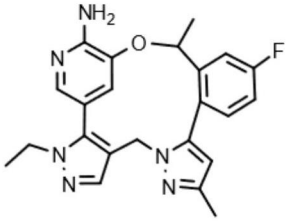
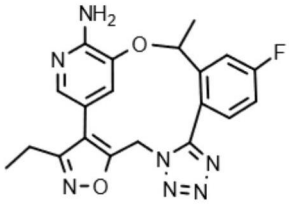
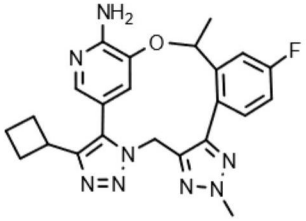
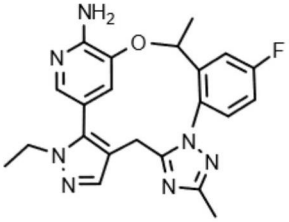
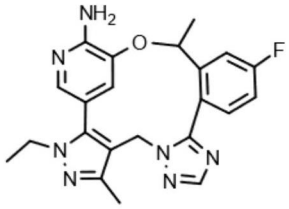
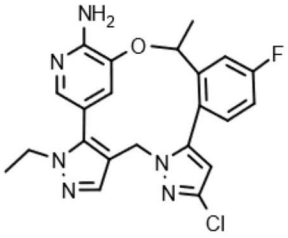
[0219]

和

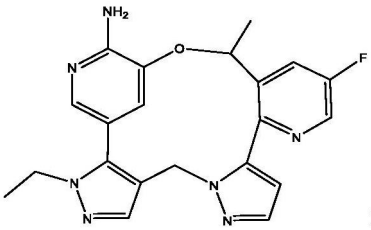
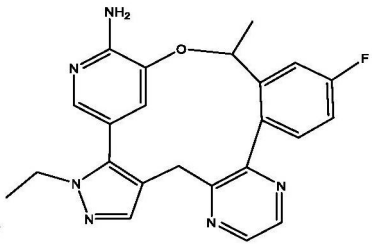
[0220] 或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体，或其药学上可接受的盐。

[0221] 在某些实施方案中，该化合物选自：

[0222] 、、、、、、、、和，

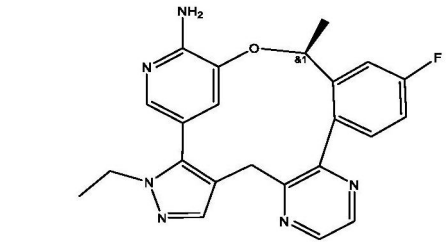
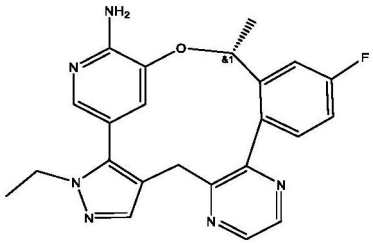
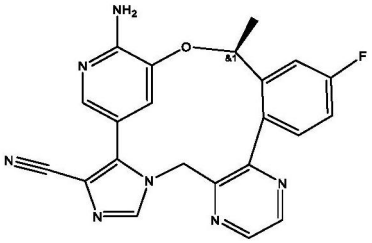
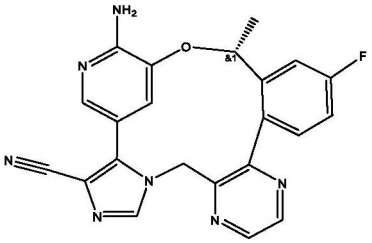
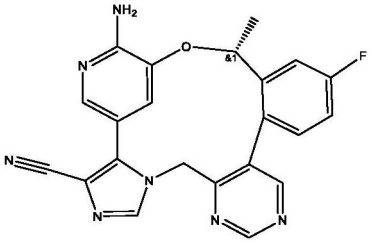
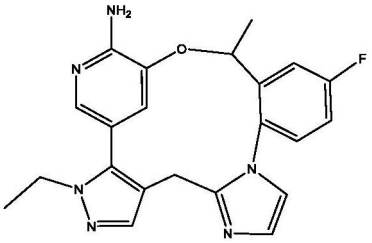
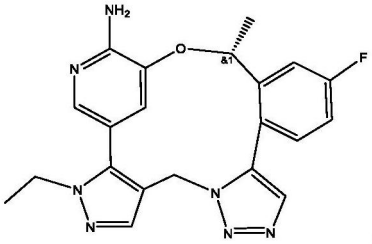
[0223] 或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体，或其药学上可接受的盐。

[0224] 在某些实施方案中，该化合物选自：

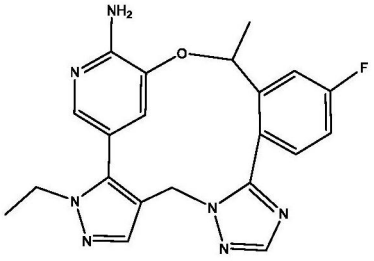
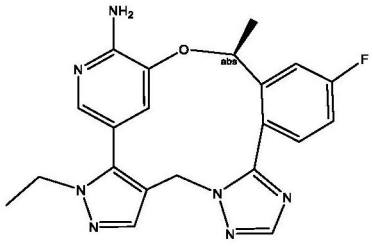
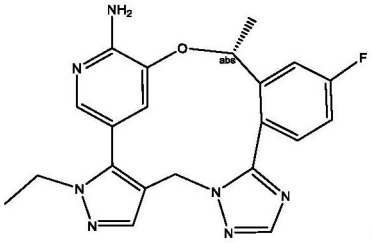
[0225] 和，

[0226] 或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体，或其药学上可接受的盐。

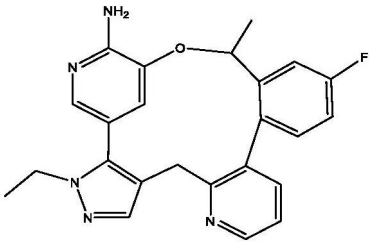
[0227] 在某些实施方案中，该化合物选自：

[0228] 、、、、、、。

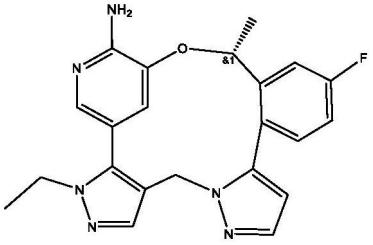
[0229] 在某些实施方案中，该化合物选自：

[0230] 、、。

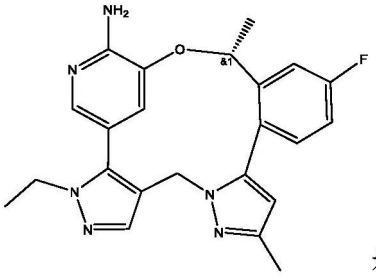
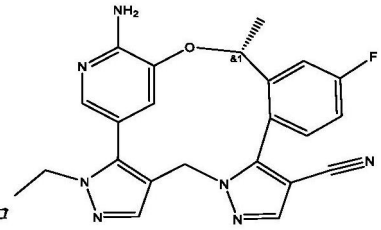
[0231] 在某些实施方案中，该化合物为：

[0232] 。

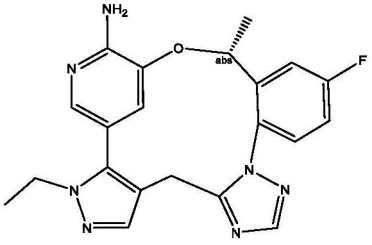
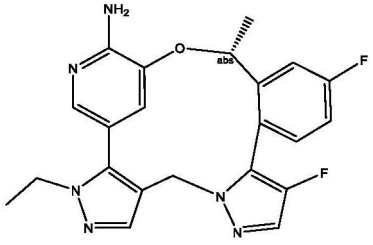
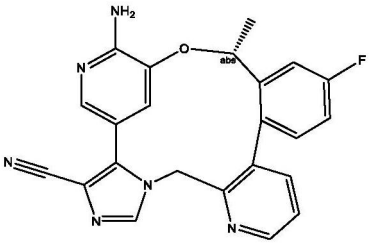
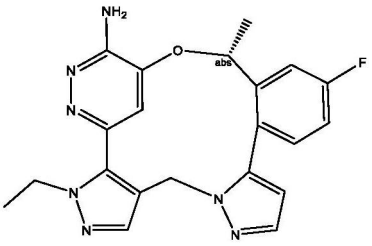
[0233] 在某些实施方案中，该化合物为：

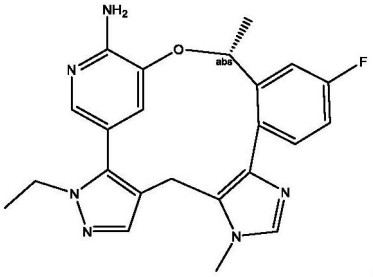
[0234] 。

[0235] 在某些实施方案中，该化合物选自：

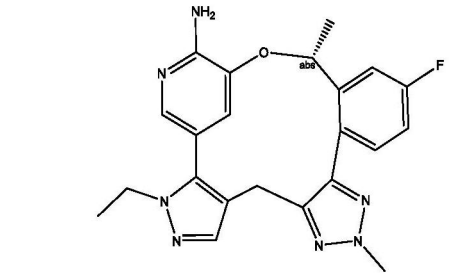
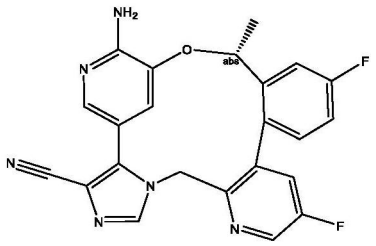
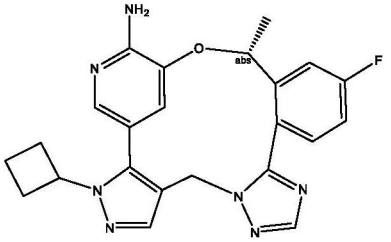
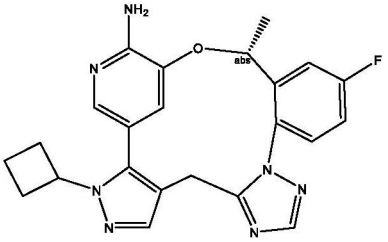
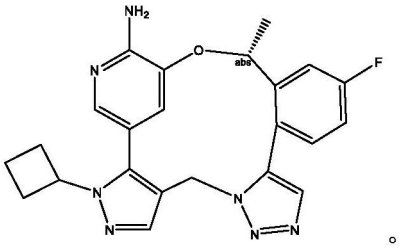
[0236] 和。

[0237] 在某些实施方案中，该化合物选自：

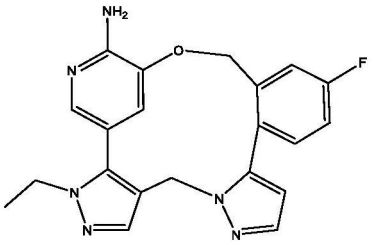
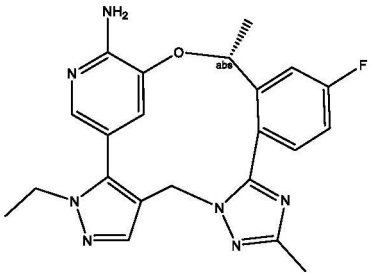
[0238] 、、、和

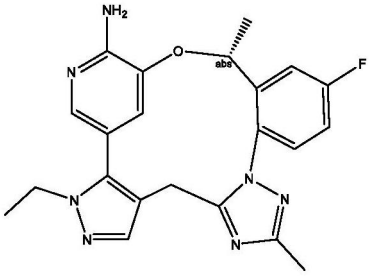
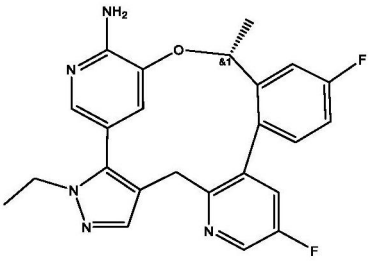
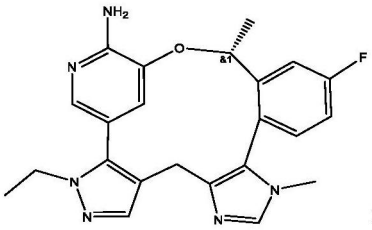
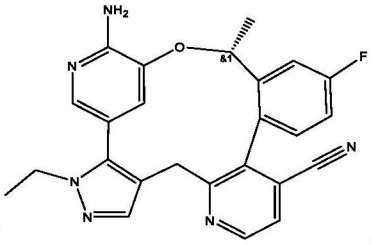
[0239] 。

[0240] 在某些实施方案中，该化合物选自：

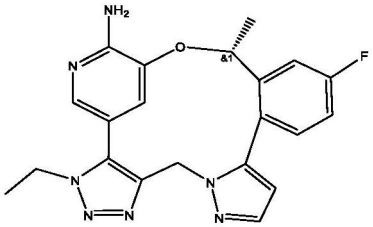
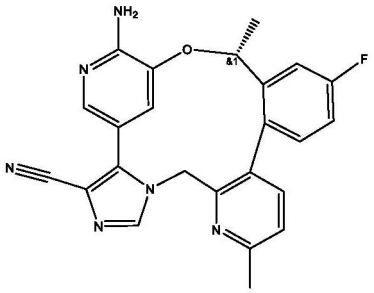
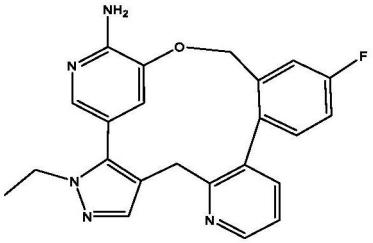
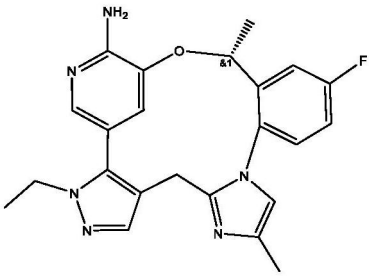
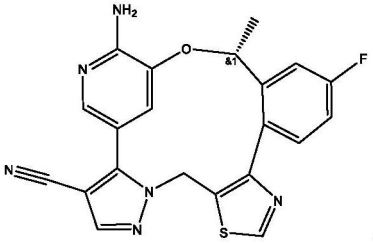
[0241]  、  、  、  和  。

[0242] 在某些实施方案中，该化合物选自：

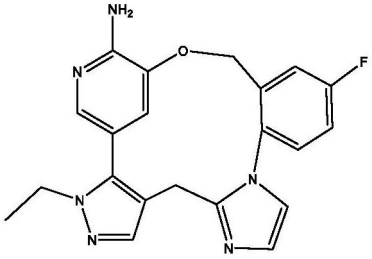
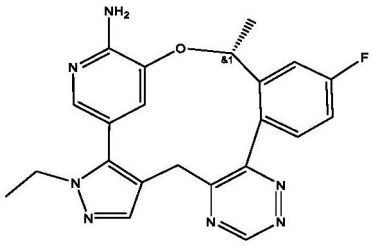
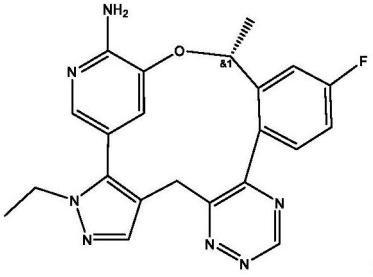
[0243]  、  、

[0244]  、  、  和  。

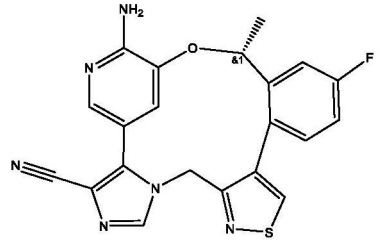
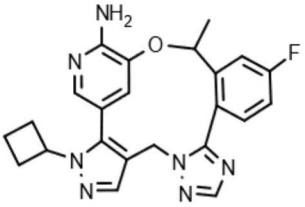
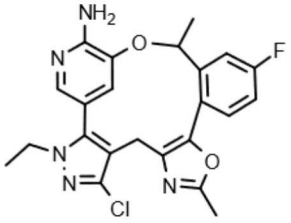
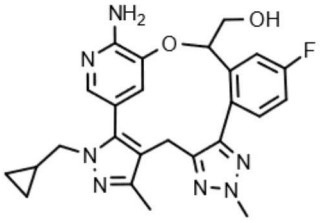
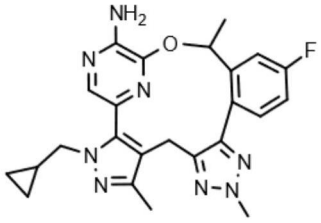
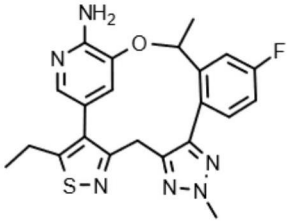
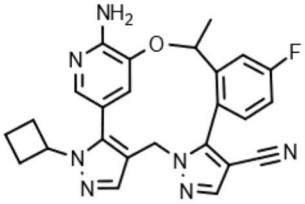
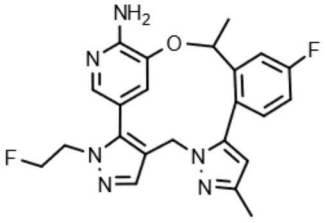
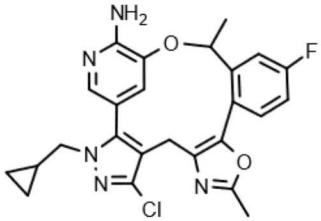
[0245] 在某些实施方案中，该化合物选自：

[0246] 、、、和。

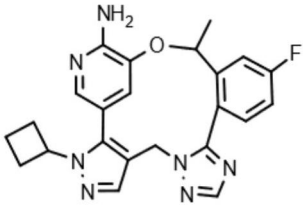
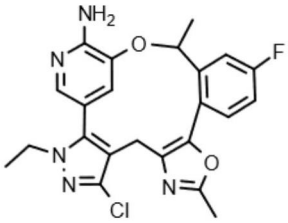
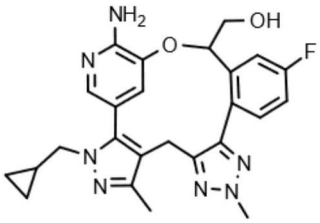
[0247] 在某些实施方案中，该化合物选自：

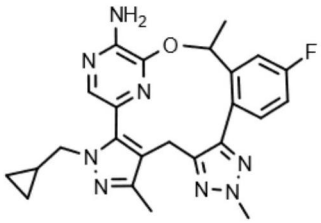
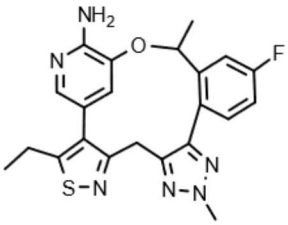
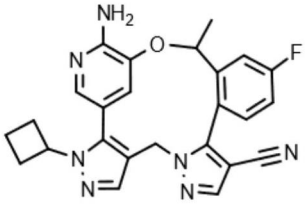
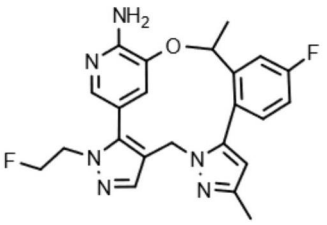
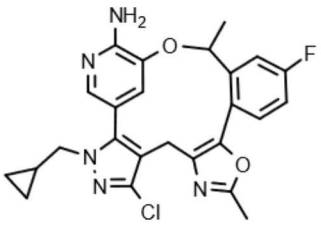
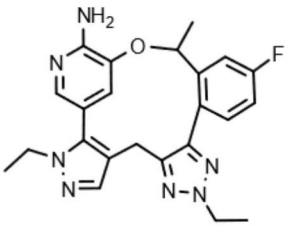
[0248] 、和。

[0249] 在某些实施方案中，该化合物选自：

[0250]         和 

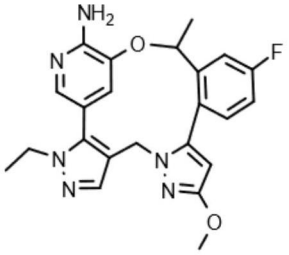
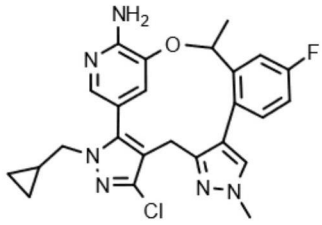
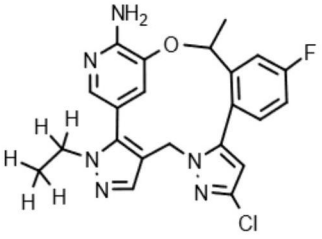
[0251] 在某些实施方案中,该化合物选自:

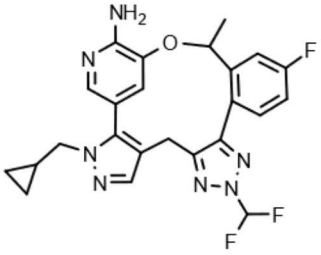
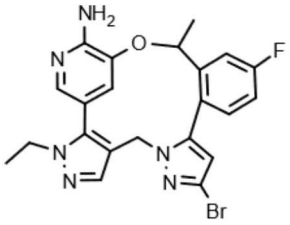
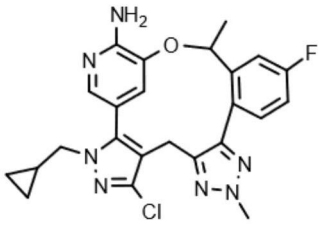
  

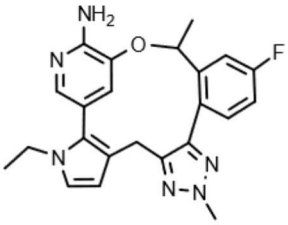
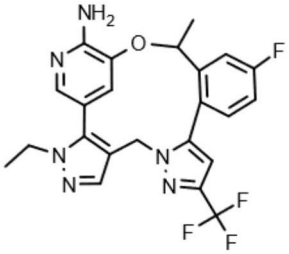
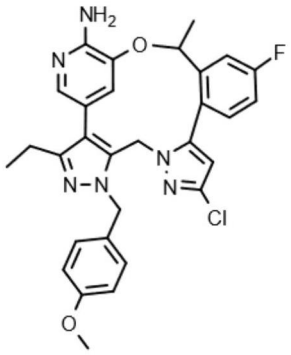
[0252]      和 

[0253] 或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0254] 在某些实施方案中，该化合物选自：

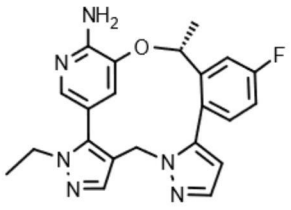
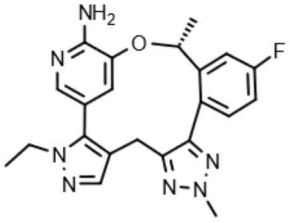
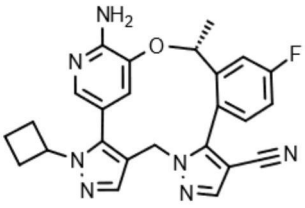

、

、

、

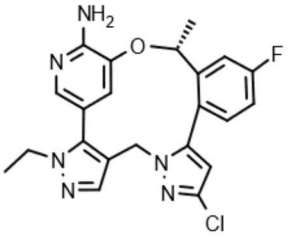
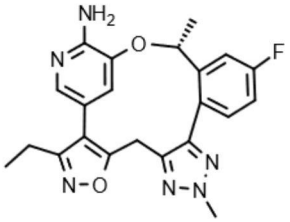
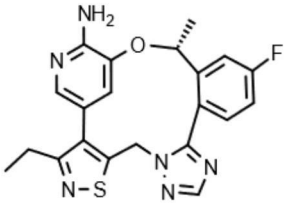
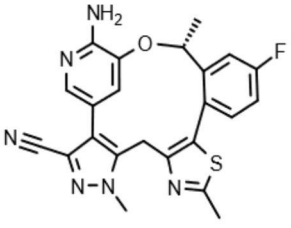
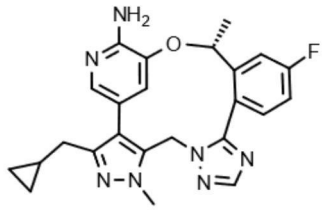
[0255]

、

、

、

[0256]

、

和

，

[0257] 或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体，或其药学上可接受的盐。

[0258] 在某些实施方案中，该化合物选自：


、

、

、

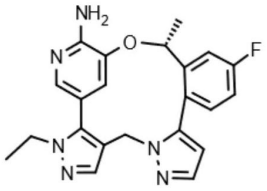
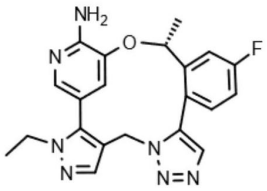
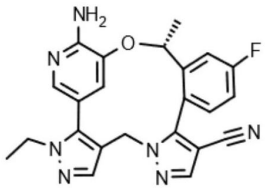
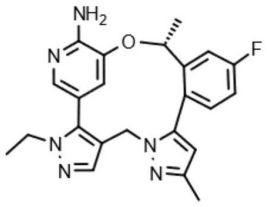
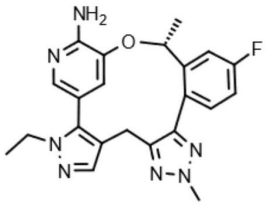
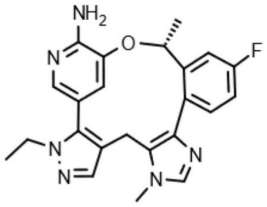
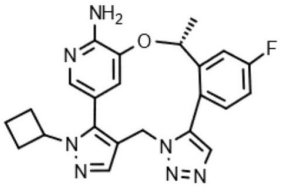
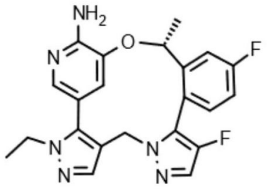
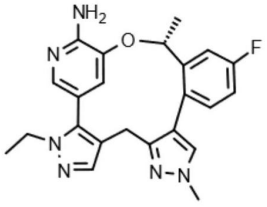
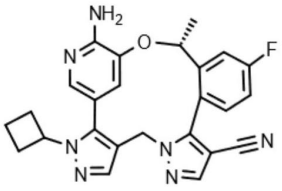
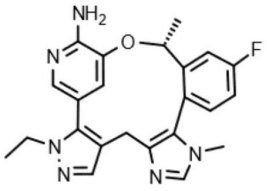
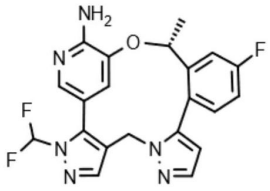
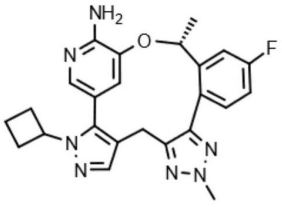
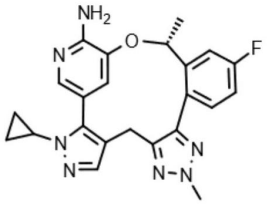
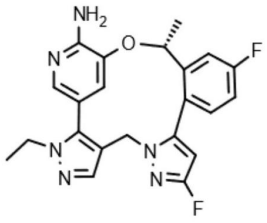
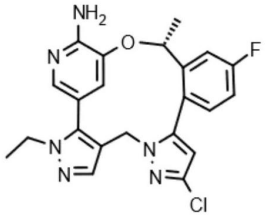
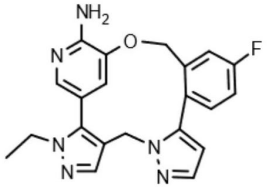
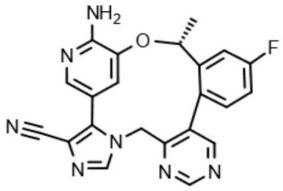
[0259]

、

、

、

和

，

[0260] 或其药学上可接受的盐。

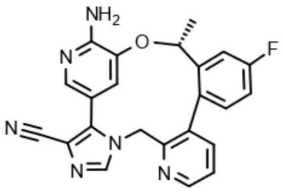
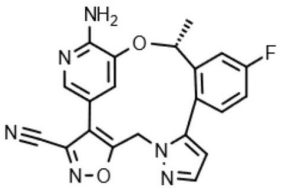
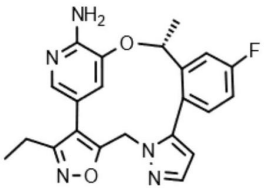
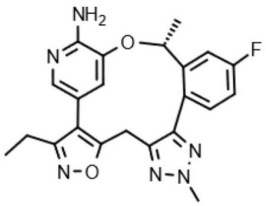
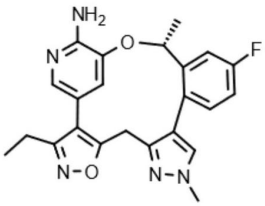
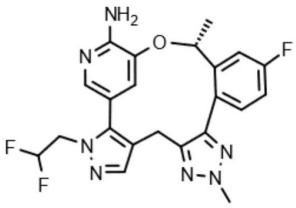
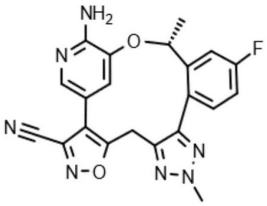
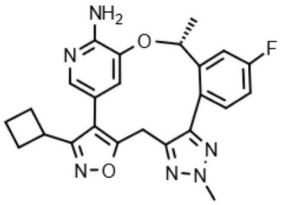
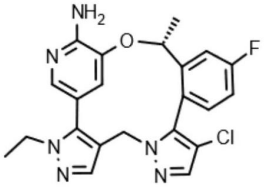
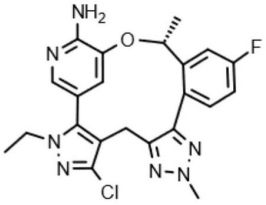
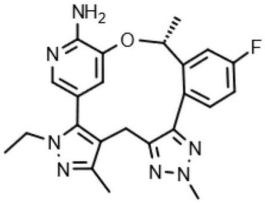
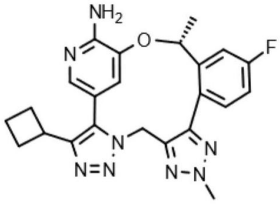
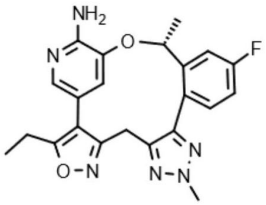
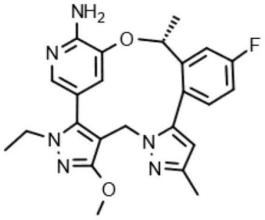
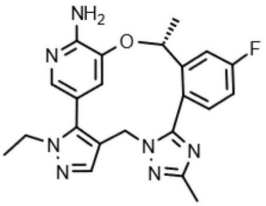
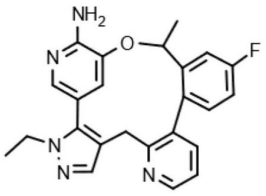
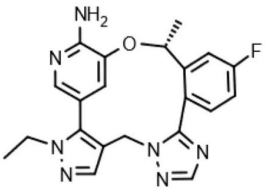
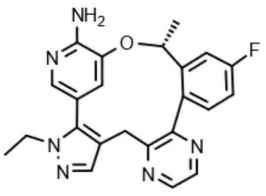
[0261] 在一个实施方案中，本文提供了表1中的化合物：

[0262] 表1.

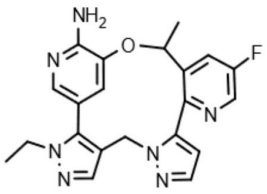
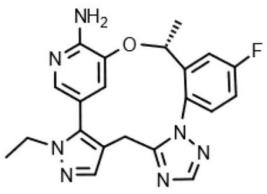
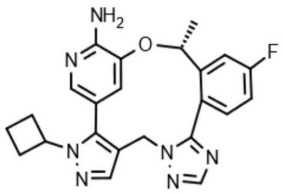
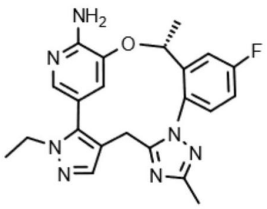
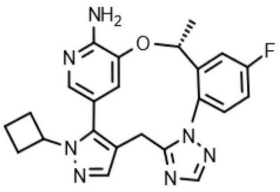
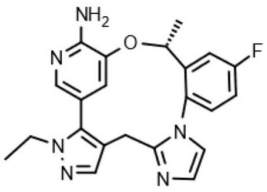
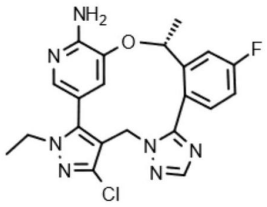
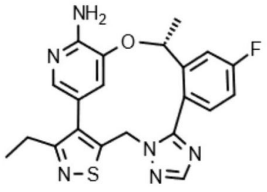
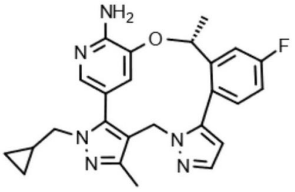
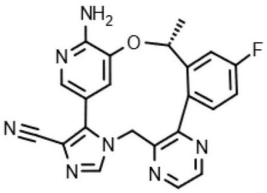
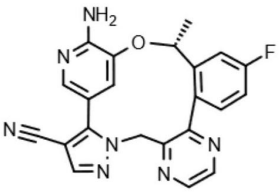
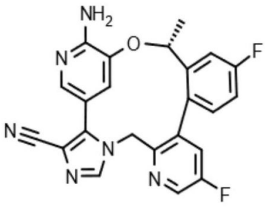
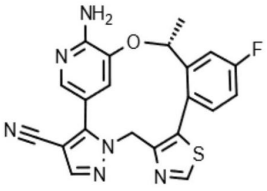
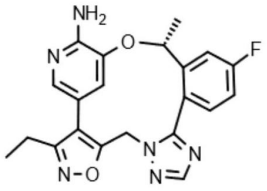
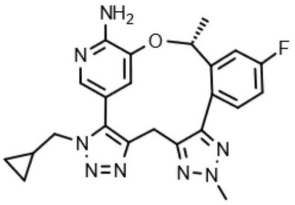
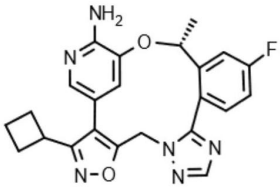
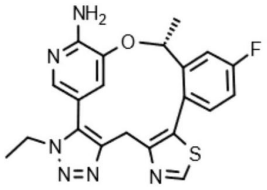
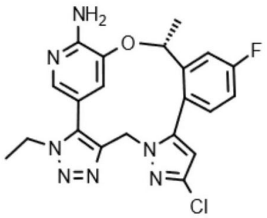
[0263]

 1,	 2,	 3,
 4,	 5,	 6,
 7,	 8,	 9,
 10,	 11,	 12,
 13,	 14,	 15,
 16,	 17,	 18,

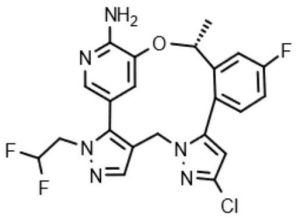
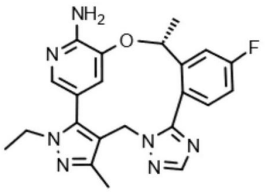
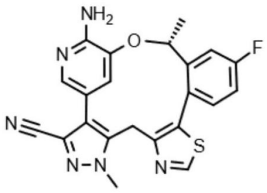
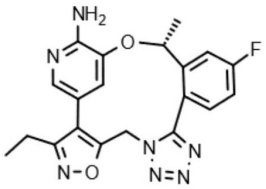
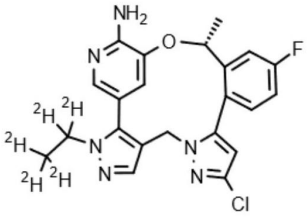
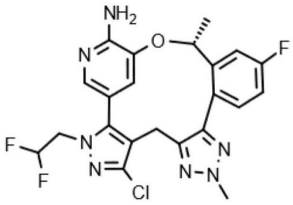
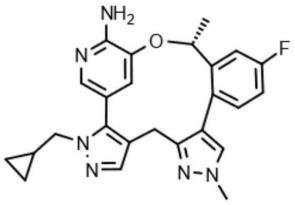
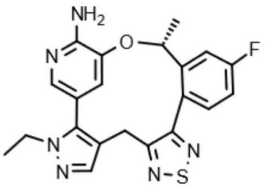
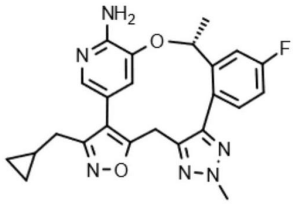
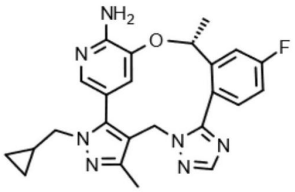
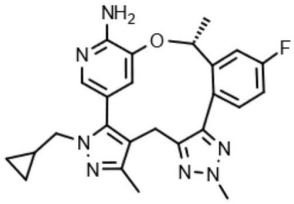
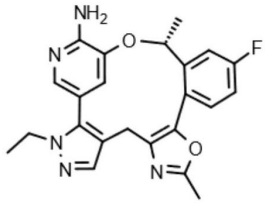
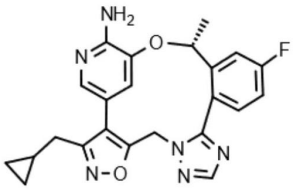
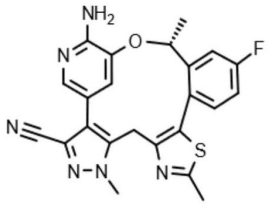
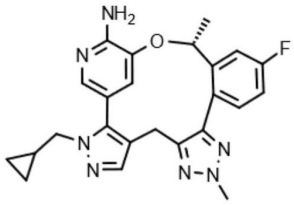
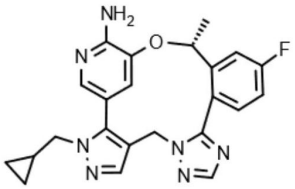
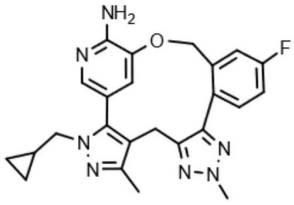
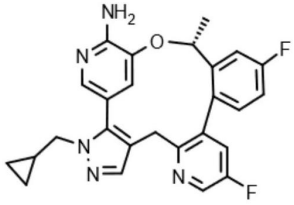
[0264]

 19,	 20,	 21,
 22,	 23,	 24,
 25,	 26,	 27,
 28,	 29,	 30,
 31,	 32,	 33,
 34,	 35,	 36,

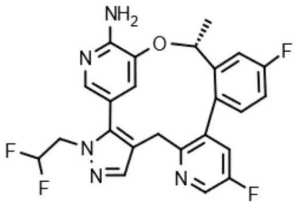
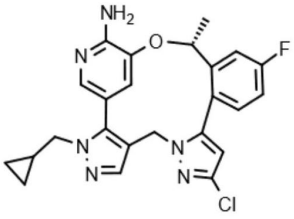
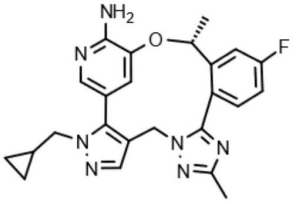
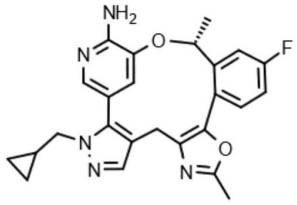
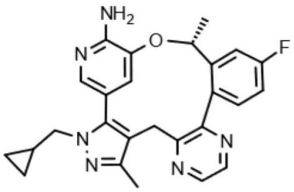
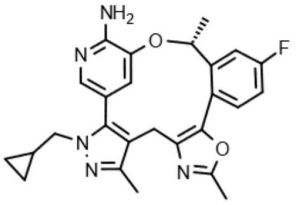
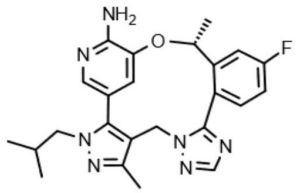
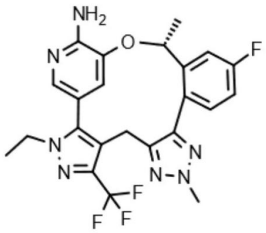
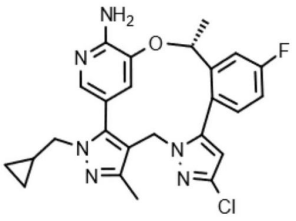
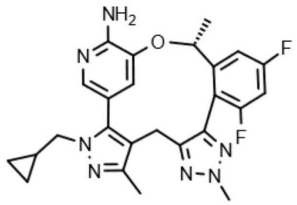
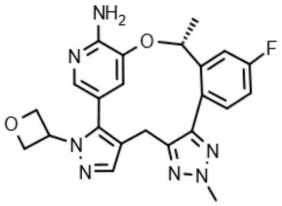
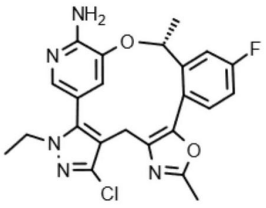
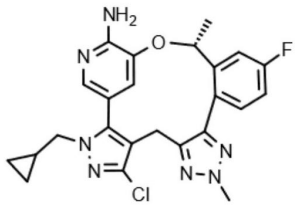
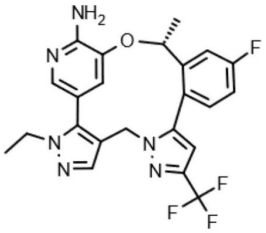
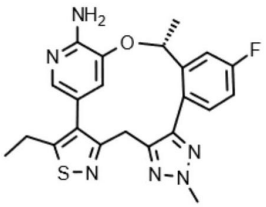
[0265]

 37,	 38,	 39,
 40,	 41,	 42,
 43,	 44,	 45,
 46,	 47,	 48,
 49,	 50,	 51,
 52,	 53,	 54,

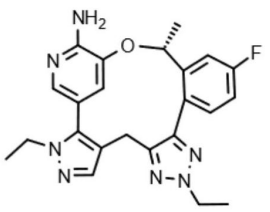
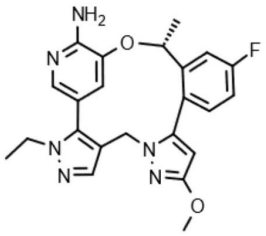
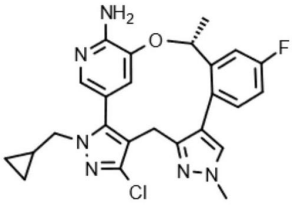
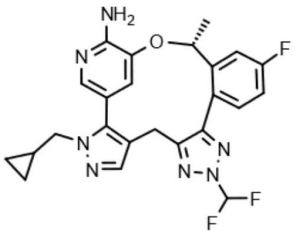
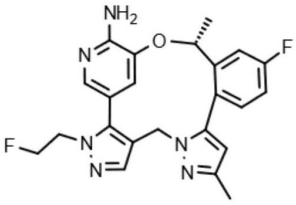
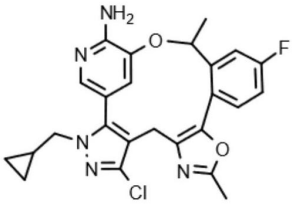
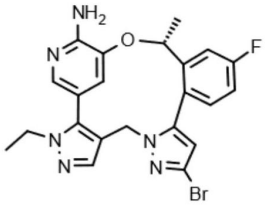
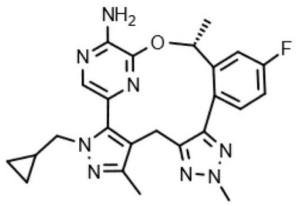
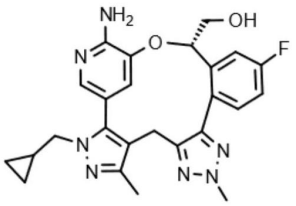
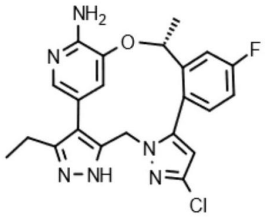
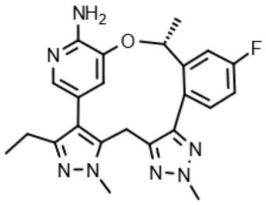
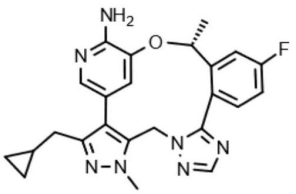
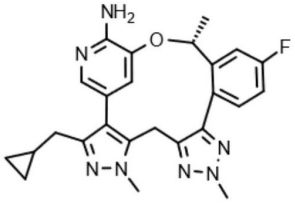
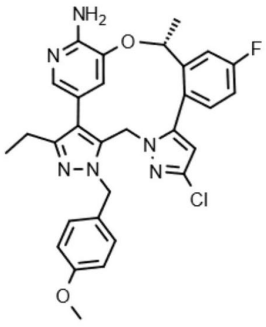
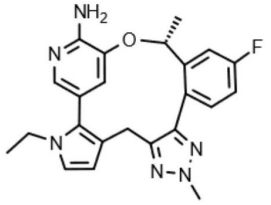
[0266]

 55,	 56,	 57,
 58,	 59,	 60,
 61,	 62,	 63,
 64,	 65,	 66,
 67,	 68,	 69,
 70,	 71,	 72,

[0267]

 73,	 74,	 75,
 76,	 77,	 78,
 79,	 80,	 81,
 82,	 83,	 84,
 85,	 86,	 87,

[0268]

 88,	 89,	 90,
 91,	 92,	 93,
 94,	 95,	 96,
 97,	 98,	 99,
 100,	 101,	 102,

[0269] 或其药学上可接受的盐。

[0270] 对于表1中由于非氢R_1的存在而具有手性中心的任何化合物，此化合物的R-对映异构体、S-对映异构体和外消旋化合物都在本文中具体提供，即使在表1中没有具体显示。

[0271] 在一个实施方案中，本文提供了式(I)化合物的药学上可接受的盐。在一个实施方案中，本文提供了表1中任何化合物的药学上可接受的盐。

[0272] 在某些实施方案中，化合物的药学上可接受的盐选自由以下组成的组：烷基铵盐、

二烷基铵盐、三烷基铵盐、四烷基铵盐、L-精氨酸盐、苯乙苄胺(benenthamine)盐、苄星青霉素(benzathine)盐、甜菜碱盐、氢氧化钙盐、胆碱盐、二甲基乙醇胺盐、二乙醇胺盐、二乙胺盐、2-(二乙基氨基)乙醇盐、乙醇胺盐、乙二胺盐、N-甲基葡糖胺盐、海巴明青霉素(hydrabamine)盐、1H-咪唑盐、锂盐、L-赖氨酸盐、镁盐、4-(2-羟乙基)吗啉盐、哌嗪盐、钾盐、1-(2-羟乙基)吡咯烷盐、钠盐、三乙醇胺盐、氨丁三醇盐、Na盐、Ca盐、K盐、Mg盐和Zn盐。

[0273] 在具体实施方案中,药学上可接受的盐为选自由水、甲醇、乙醇和二甲基甲酰胺组成的组的溶剂化物。

[0274] 在某些实施方案中,化合物为包含药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0275] 在具体实施方案中,组合物的形式选自由以下组成的组:片剂、胶囊、颗粒、用于重构的冻干剂、粉剂、溶液、糖浆、栓剂、注射剂、透皮递送系统和适用于局部施用的溶液。

[0276] 使用方法

[0277] 本文提供了治疗癌症的方法,其包括施用本公开的化合物,例如式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0278] 癌症为由某些基因的变化引起的细胞增殖失控的疾病。这些变化中的一些发生在编码受体酪氨酸激酶(RTK)的基因中,所述RTK为可以从细胞外传递信号以促进细胞存活、生长和增殖的膜结合蛋白家族。异常RTK活化会导致细胞生长过度,从而导致癌症。通常,RTK含有结合细胞外配体的N-末端结构域、跨膜结构域和催化细胞内信号转导的C-末端激酶结构域。

[0279] 在一些实施方案中,式(I)化合物为人ROS1的抑制剂。ROS1为由ROS1基因编码的RTK。人ROS1的配体和生物学功能尚不清楚,但它在一些其他物种中的同系物已显示结合细胞外配体并刺激细胞分化。例如,小鼠ROS1为雄配子成熟和繁殖所必需的。在人中,ROS1染色体重排为癌症的充分证明的原因,占1-2%的非小细胞肺癌(NSCLC)和许多其他癌症的子集。这些重排导致ROS1的C-末端与各种配偶体蛋白的N-末端融合,其中最常见的为CD74。ROS1融合物具有组成型激酶活性,其通过MAPK、PI3K和JAK/STAT信号传导通路驱动肿瘤生长。小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)已被用于靶向癌症中的ROS1融合物,所述抑制剂包括克唑替尼(crizotinib)和恩曲替尼(entrectinib)。克唑替尼为第一个FDA批准用于治疗ROS1阳性NSCLC的TKI,总反应率为60-80%,并且中值无进展生存期为9-19个月。尽管有初始反应,但大多数患者对克唑替尼产生抗性并复发。主要的抗性机制为溶剂前沿的G2032R突变,这显著降低了克唑替尼的亲和力。FDA尚未批准对ROS1-G2032R融合物具有活性的抑制剂,这表明本领域存在需求。

[0280] 在一些实施方案中,式(I)化合物为人间变性淋巴瘤激酶(ALK)的抑制剂。ALK,也称为分化簇246(CD246),为由ALK基因编码的RTK。ALK和ROS1在进化上为相关的;两者都属于胰岛素受体超家族,并且它们的激酶结构域共享约80%的序列相似性。已鉴定了一些人ALK配体,包括多效蛋白和中期因子生长因子。虽然ALK在人体中的作用仍然没有定论,但许多来自小鼠研究的证据表明,它对神经系统的发育非常重要。像ROS1一样,ALK染色体重排也导致组成型活性融合蛋白,其通过MAPK、JAK/STAT或其他信号传导通路促进致癌转化。ALK重排占3-5%的NSCLC、大约一半的间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)以及许多其他癌症的子集,其中主要融合物为NSCLC的EML4-ALK和ALCL的NPM1-ALK。也观察到致癌的点突变和ALK的扩增,尽管频率比易位低得多。克唑替尼、色瑞替尼(ceritinib)、阿莱替尼(alectinib)、

布加替尼(brigatinib)和劳拉替尼(lorlatinib)为FDA批准用于治疗ALK阳性NSCLC和其他癌症的TKI,无论是在一线治疗中还是在先前疗法后。例如,克唑替尼的总反应率为60-80%,中值无进展生存期为8-11个月,这与其在ROS1阳性NSCLC中的活性相当。尽管有初始反应,许多抗性突变已出现在前面提到的FDA批准的TKI中。这些突变中的一些(诸如L1196M看门人和G1202R溶剂前沿突变的组合)对所有批准的药物都有耐药性。本领域需要对具有抗性突变的ALK阳性癌症进行新的治疗。

[0281] 在其他实施方案中,式(I)化合物为人原肌球蛋白受体激酶(TRK)的抑制剂。TRK家族包括受体酪氨酸激酶TRKA、TRKB和TRKC,它们分别由NTRK1、NTRK2和NTRK3基因编码。每个TRK被一组不同但重叠的神经营养因子配体诸如NGF、BDNF和NT-3活化。所有TRK调节相似的下游信号传导通路,与在配体结合结构域中序列趋异但在激酶结构域中趋同(90%相似性)一致。TRK通过调节诸如记忆、运动、疼痛和本体感受的过程,在发育和成年哺乳动物的神经系统中发挥重要作用。像ROS1和ALK一样,NTRK重排产生组成型活性的TRK融合物,其通过MAPK、PI3K和其他通路驱动致癌转化。在许多癌症中发现了TRK融合物,并且在分泌性乳腺癌、乳腺类似分泌性癌、婴儿型纤维肉瘤和先天性中胚层肾瘤中占超过80%的病例。因此,抑制TRK有利于治疗表达TRK融合物的癌症。

[0282] 现有技术中的许多ROS1和ALK抑制剂也表现出对天然非致癌TRK的有效抑制。这为实质性缺点,因为天然TRK在神经系统中发挥重要功能,并且对天然TRK的无意抑制与包括以下的不良反应相关:头晕、共济失调、步态障碍、感觉异常、体重增加和认知变化。本领域需要在选择性靶向非突变和/或突变形式的ROS1和/或ALK的同时不损伤TRK的新疗法。

[0283] 在一个实施方案中,本文提供了一种降低细胞中ROS1或ALK水平的方法,其包括将细胞与本文提供的化合物或药物组合物或药物组合接触。在一个实施方案中,这种接触发生在哺乳动物诸如人的细胞中。在一个实施方案中,这种接触发生在患有本文提供的癌症的人患者的细胞中。

[0284] 在一个实施方案中,本文提供的化合物选择性抑制ROS1。在一个实施方案中,所述化合物相对于ALK选择性抑制ROS1。作为非限制性实例,选择性比率可大于约1.5倍、大于约2倍、大于约3倍、大于约4倍、大于约5倍、大于约10倍、大于约20倍、大于约30倍、大于约50倍或大于约100倍,其中选择性可通过IC_{50}值的比率以及其他方式来测量。在一个实施方案中,ROS1相对于ALK的选择性通过对ALK的IC_{50}值与对ROS1的IC_{50}值的比率来测量。

[0285] 在一个实施方案中,所述化合物相对于TRK(例如,TRKA、TRKB和/或TRBC)选择性抑制ROS1。作为非限制性实例,选择性比率可以大于约5倍、大于约10倍、大于约50倍、大于约100倍、大于约200倍、大于约400倍、大于约600倍、大于约800倍、大于约1000倍、大于约1500倍、大于约2000倍、大于约5000倍、大于约10,000倍或大于约20,000倍,其中选择性可以通过IC_{50}值的比率以及其他方式来测量。在一个实施方案中,ROS1相对于TRK的选择性通过对TRK的IC_{50}值与对ROS1的IC_{50}值的比率来测量。

[0286] 在一个实施方案中,本文提供的化合物选择性抑制ALK。在一个实施方案中,所述化合物相对于ROS1选择性抑制ALK。作为非限制性实例,选择性比率可大于约1.5倍、大于约2倍、大于约3倍、大于约4倍、大于约5倍或大于约10倍,其中选择性可通过IC_{50}值的比率以及其他方式来测量。在一个实施方案中,ALK相对于ROS1的选择性通过对ROS1的IC_{50}值与对ALK的IC_{50}值的比率来测量。

[0287] 在一个实施方案中，所述化合物相对于TRK(例如，TRKA、TRKB和/或TRBC)选择性抑制ALK。作为非限制性实例，选择性比率可以大于约5倍、大于约10倍、大于约50倍、大于约100倍、大于约200倍、大于约400倍、大于约600倍、大于约800倍、大于约1000倍、大于约1500倍、大于约2000倍，大于约5000倍，或大于约10,000倍，其中选择性可以通过IC_{50}值的比率以及其他方式来测量。在一个实施方案中，ALK相对于TRK的选择性通过对TRK的IC_{50}值与对ALK的IC_{50}值的比率来测量。

[0288] 在一个实施方案中，所述化合物相对于TRK(例如，TRKA、TRKB和/或TRBC)选择性抑制ROS1和ALK。作为非限制性实例，选择性比率可以大于约5倍、大于约10倍、大于约50倍、大于约100倍、大于约200倍、大于约400倍、大于约600倍、大于约800倍、大于约1000倍、大于约1500倍、大于约2000倍、大于约5000倍、大于约10,000倍或大于约20,000倍，其中选择性可以通过IC_{50}值的比率以及其他方式来测量。在一个实施方案中，ROS1和ALK相对于TRK的选择性通过对TRK的IC_{50}值与对ROS1和ALK的IC_{50}值的比率来测量。

[0289] 在一个实施方案中，本文提供了一种用于相对于ALK选择性抑制ROS1的方法，其中抑制发生在细胞中。在一个实施方案中，本文提供了一种用于相对于TRK(例如，TRKA、TRKB和/或TRBC)选择性抑制ROS1的方法，其中抑制发生在细胞中。在一个实施方案中，所述方法包括将ROS1与有效量的本文提供的化合物接触。在一个实施方案中，这种接触发生在细胞中。在一个实施方案中，这种接触发生在哺乳动物诸如人的细胞中。在一个实施方案中，这种接触发生在患有本文提供的癌症的人患者的细胞中。

[0290] 在一个实施方案中，本文提供了一种用于相对于ALK选择性抑制ROS1的方法，其中所述抑制发生在患有癌症的受试者中，所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文提供的化合物或药物组合物。在某些实施方案中，本文提供了一种治疗患有与ROS1相关的癌症的受试者的方法，所述方法包括通过向所述受试者施用一定量的本文提供的化合物或药物组合物来相对于ALK选择性抑制ROS1，其中所述量足以相对于ALK选择性抑制ROS1。

[0291] 在一个实施方案中，本文提供了相对于TRK(例如，TRKA、TRKB和/或TRBC)选择性抑制ROS1的方法，其中所述抑制发生在患有癌症的受试者中，所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文提供的化合物或药物组合物。在某些实施方案中，本文提供了一种治疗患有与ROS1相关的癌症的受试者的方法，所述方法包括通过向所述受试者施用一定量的本文提供的化合物或药物组合物来相对于TRK(例如，TRKA、TRKB和/或TRBC)选择性抑制ROS1，其中所述量足以相对于TRK(例如，TRKA、TRKB和/或TRBC)选择性抑制ROS1。

[0292] 在一个实施方案中，本文提供了一种用于相对于ROS1选择性抑制ALK的方法，其中所述抑制发生在细胞中。在一个实施方案中，本文提供了一种用于相对于TRK(例如，TRKA、TRKB和/或TRBC)选择性抑制ALK的方法，其中所述抑制发生在细胞中。在一个实施方案中，所述方法包括将ALK与有效量的本文提供的化合物接触。在一个实施方案中，这种接触发生在细胞中。在一个实施方案中，这种接触发生在哺乳动物诸如人的细胞中。在一个实施方案中，这种接触发生在患有本文提供的癌症的人患者的细胞中。

[0293] 在一个实施方案中，本文提供了一种用于相对于ROS1选择性抑制ALK的方法，其中所述抑制发生在患有癌症的受试者中，所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文提供的化合物或药物组合物。在某些实施方案中，本文提供了一种治疗患有与ALK相关的癌症的受试者的方法，所述方法包括通过向所述受试者施用一定量的本文提供的化合物或药物组

合物来相对于ROS1选择性抑制ALK,其中所述量足以相对于ROS1选择性抑制ALK。

[0294] 在一个实施方案中,本文提供了一种用于相对于TRK(例如,TRKA、TRKB和/或TRBC)选择性抑制ALK的方法,其中所述抑制发生在患有癌症的受试者中,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文提供的化合物或药物组合物。在某些实施方案中,本文提供了一种治疗患有与ALK相关的癌症的受试者的方法,所述方法包括通过向所述受试者施用一定量的本文提供的化合物或药物组合物来相对于TRK(例如,TRKA、TRKB和/或TRBC)选择性抑制ALK,其中所述量足以相对于TRK(例如,TRKA、TRKB和/或TRBC)选择性抑制ALK。

[0295] 如本文所用,除非另有说明,否则对ROS1的抑制包括对野生型ROS1或其突变的抑制;对ALK的抑制包括对野生型ALK或其突变的抑制;对TRK的抑制包括对野生型TRK或其突变的抑制。

[0296] 通过本公开的方法治疗的癌症包括但不限于肺癌(例如非小细胞肺癌)、炎症性肌纤维母细胞瘤、卵巢癌(例如浆液性卵巢癌)、黑素瘤(例如斯皮茨痣样黑素瘤)、胶质母细胞瘤、胆管癌(bile duct cancer)(例如胆管癌(cholangiocarcinoma))、胃癌、结肠直肠癌、血管肉瘤、间变性大细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、大B细胞淋巴瘤、食管癌(例如食管鳞状细胞癌)、肾癌(例如肾髓质癌或肾细胞癌)、乳腺癌(例如三阴性乳腺癌)、甲状腺癌(例如乳头状甲状腺癌)、成神经细胞瘤、上皮样血管内皮瘤、结肠癌和斯皮茨痣样肿瘤。

[0297] 通过本公开的方法治疗的癌症包括源自一种或多种选自ROS1、ALK、TRKA、TRKB和TRKC的致癌蛋白的癌症。在某些实施方案中,通过本公开的方法治疗的癌症包括对针对选自ROS1、ALK、TRKA、TRKB和TRKC的一种或多种致癌蛋白的治疗具有抗性的癌症。

[0298] 在一个实施方案中,本文提供的方法中的癌症为间变性淋巴瘤激酶阳性(ALK+)。如本文所用,除非另有说明,否则“ALK阳性”(ALK+)癌症、疾病或病症是指特征为ALK基因的不适当高表达和/或ALK基因中存在突变的癌症、疾病或病症。在一个实施方案中,突变改变了ALK核酸分子或多肽的生物活性。如本文所用,除非另有说明,否则ALK的“突变”或“突变体”包含ALK的氨基酸或核苷酸序列或其片段中的一个或多个缺失、取代、插入、倒位、复制、易位或扩增。如本文所用,除非另有说明,否则ALK“重排”是指涉及ALK基因的遗传易位,其可产生ALK融合基因和/或ALK融合蛋白。ALK融合物还可包含一个或多个缺失、取代、插入、倒位、复制、易位或扩增或其片段,只要突变体保留激酶磷酸化活性。

[0299] 在一个实施方案中,ALK突变包括一个或多个ALK点突变。在一些实施方案中,通过本公开的方法治疗的癌症包括ALK激酶中的一个或多个突变。在一个实施方案中,一个或多个ALK点突变选自在L1152、C1156、I1171、F1174、V1180、L1196、L1198、G1202、D1203、S1206、E1210、F1245、G1269和R1275处的点突变。在一个实施方案中,一个或多个ALK点突变选自G1202R、G1202K、L1196M、G1269A、C1156Y、I1171T、I1171N、I1171S、F1174L、V1180L、S1206Y、E1210K、1151Tins、F1174C、G1202del、D1203N、S1206Y、S1206C、L1152R、L1196Q、L1198P、L1198F、R1275Q、L1152P、C1156T和F1245V。在一个实施方案中,ALK突变为G1202R。在一个实施方案中,ALK突变为L1196M。在一个实施方案中,ALK突变为G1269A。在一个实施方案中,ALK突变为L1198F。在一个实施方案中,ALK突变为G1202R与一个或多个选自L1196M、G1269A和L1198F的突变的共突变。在一个实施方案中,ALK突变为G1202R/L1196M双重突变。在一个实施方案中,ALK突变为G1202R/G1269A双重突变。在一个实施方案中,ALK突变为G1202R/L1198F双重突变。

[0300] 在一个实施方案中,ALK突变包括一个或多个ALK重排(在一个实施方案中,一个重排)。在一个实施方案中,ALK突变包括一个或多个ALK融合物(在一个实施方案中,一个融合物)。在一些实施方案中,通过本公开的方法治疗的癌症包括ALK融合物。在一个实施方案中,ALK融合物为与选自以下的融合配偶体之一的融合物:EML4、TMP1、WDCP、GTF2IRD1、TPM3、TPM4、CLTC、LMNA、PRKAR1A、RANBP2、TFG、FN1、KLC1、VCL、STRN、HIP1、NPM1、DCTN1、SQSTM1、TPR、CRIM1、PTPN3、FBXO36、ATIC和KIF5B。在一个实施方案中,ALK突变为棘皮动物微管相关蛋白样4(EML4)基因与ALK酪氨酸激酶结构域之间的融合EML4-ALK。EML4-ALK有许多变体,它们的不同之处在于断点连接,其中变体1(v1)和变体3(v3)在临床上最普遍。

[0301] 在一个实施方案中,ALK突变包括一个ALK重排和一个或多个ALK点突变。在一个实施方案中,ALK突变为EML4-ALK wt(变体1)。在一个实施方案中,ALK突变为EML4-ALK G1202R(变体1)。在一个实施方案中,ALK突变为EML4-ALK L1196M/G1202R(变体1)。在一个实施方案中,ALK突变为EML4-ALK G1202R/G1269A(变体1)。在一个实施方案中,ALK突变为EML4-ALK G1202R/L1198F(变体1)。

[0302] 在一个实施方案中,ALK+癌症通过FDA批准的测试或本领域已知的其他测试来确定。可以使用的测试包括例如FoundationOne CDx™(F1CDx)(用于使用从福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)肿瘤组织样本中分离的DNA检测324个基因中的取代、插入和缺失变化(indel)和拷贝数变化(CNA)并选择基因重排以及基因组特征(包括微卫星不稳定性(MSI)和肿瘤突变负荷(TMB)的基于测序的体外诊断装置));VE NTANA ALK(D5F3)CDx测定(在用BenchMark XT或BenchMark ULTRA自动化染色仪染色的福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)非小细胞肺癌(NSCLC)组织中间变性淋巴瘤激酶(ALK)蛋白的定性检测);和Vysis ALK Break Apart FISH探针试剂盒测试(在福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)非小细胞肺癌(NSCLC)组织样本中通过荧光原位杂交(FISH)检测涉及ALK基因的重排的定性测试)。在一个实施方案中,所述测试为荧光原位杂交(FISH)测试,例如Vysis ALK Break Apart FISH探针试剂盒测试。有关FDA批准的检测的额外信息可见于例如https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm303030.htm;并且有关Vysis ALK Break Apart FISH探针试剂盒的额外信息可见于例如https://www.molecular.abbott/us/en/products/oncology/vysis-alk-break-apart-fish-probe-kit;所述文献的全部内容以引用方式并入本文。

[0303] 还提供了治疗患有癌症(例如,ALK阳性癌症)的受试者的方法,其包括:确定从患有癌症且先前施用第一ALK抑制剂的受试者获得的样品中的癌细胞是否具有一种或多种ALK抑制剂抗性突变;以及如果所述受试者带有具有一种或多种ALK抑制剂抗性突变的癌细胞,则将式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合向所述受试者施用。在一些实施方案中,一种或多种ALK抑制剂抗性突变赋予增加的癌细胞或肿瘤对用第一ALK抑制剂治疗的抗性。在一些实施方案中,一种或多种ALK抑制剂抗性突变包括一种或多种ALK抑制剂抗性突变。例如,一种或多种ALK抑制剂抗性突变可以包括在氨基酸位置1202、1196、1269、1156、1171、1174、1180、1206、1210、1151、1174、1203、1206、1152、1196、1198、1275、1152、1156和1245中的一个或多个处的取代,例如G1202R、L1196M、G1269A、C1156Y、I1171T、I1171N、I1171S、F1174L、V1180L、S1206Y、E1210K、1151Tins、F1174C、G1202del、D1203N、S1206Y、S1206C、L1152R、L1196Q、L1198P、L1198F、

R1275Q、L1152P、C1156T和F1245V。在一些实施方案中，另一种抗癌剂为本领域已知的任何抗癌剂。例如，另一种抗癌剂可以为另一种ALK抑制剂(例如，第二ALK抑制剂)。

[0304] 在一个实施方案中，本文提供的方法中的癌症为ROS1阳性(ROS1+)癌症。如本文所用，除非另有说明，否则“ROS1阳性”(ROS1+)癌症、疾病或病症是指特征为ROS1基因的不适当高表达和/或ROS1基因中存在突变的癌症、疾病或病症。在一个实施方案中，突变改变了ROS1核酸分子或多肽的生物活性。如本文所用，除非另有说明，否则ROS1的“突变”或“突变体”包含ROS1的氨基酸或核苷酸序列或其片段中的一个或多个缺失、取代、插入、倒位、复制、易位或扩增。如本文所用，除非另有说明，否则ROS1“重排”是指涉及ROS1基因的遗传易位，其可产生ROS1融合基因和/或ROS1融合蛋白。ROS1融合物还可以包括一个或多个缺失、取代、插入、倒位、复制、易位或扩增或其片段，只要突变体保留激酶磷酸化活性。

[0305] 在一个实施方案中，ROS1突变包括一个或多个ROS1点突变。在一些实施方案中，通过本公开的方法治疗的癌症包括ROS1激酶中的一个或多个突变。在一个实施方案中，一个或多个ROS1点突变选自E1935、L1947、L1951、G1971、E1974、L1982、S1986、F2004、E2020、L2026、G2032、D2033、C2060、F2075、L2086、V2089、V2098、G2101、D2113和L2155处的点突变。在一个实施方案中，一个或多个ROS1点突变选自G2032R、G2032K、D2033N、S1986F、S1986Y、L2026M、L1951R、E1935G、L1947R、G1971E、E1974K、L1982F、F2004C、F2004V、E2020K、C2060G、F2075V、V2089M、V2098I、G2101A、D2113N、D2113G、L2155S和L2086F。在一个实施方案中，ROS1突变为G2032R。在一个实施方案中，ROS1突变为S1986F。在一个实施方案中，ROS1突变为S1986Y。在一个实施方案中，ROS1突变为L2026M。在一个实施方案中，ROS1突变为D2033N。在一个实施方案中，ROS1突变为L2086F。在一个实施方案中，ROS1突变为F2004C。在一个实施方案中，ROS1突变为F2004V。在一个实施方案中，ROS1突变为G2101A。在一个实施方案中，ROS1突变为L1982F。在一个实施方案中，ROS1突变为G2032R与S1986F、S1986Y、F2004C、F2004V、L2026M或D2033N中的一个或多个的共突变。

[0306] 在一个实施方案中，ROS1突变包含一个或多个ROS1重排(在一个实施方案中，一个重排)。在一个实施方案中，ROS1突变包含一个或多个ROS1融合物(在一个实施方案中，一个融合物)。在一些实施方案中，通过本公开的方法治疗的癌症包括ROS1融合物。在一个实施方案中，ROS1融合物为与选自以下的融合配偶体之一的融合物：SLC34A2、CD74、TPM3、SDC4、EZR、LRIG3、KDELR2、CEP72、CLTL、CTNND2、GOPC(例如GOPC-S、GOPC-L)、GPRC6A、LIMA1、LRIG3、MSN、MYO5C、OPRM1、SLC6A17 SLMAP、SRSF6、TFG、TMEM106B、TPD52L1、ZCCHC8、CCDC6、CAPRIN1、CEP85L、CHCHD3、CLIP1、EEF1G、KIF21A、KLC1、SART3、ST13、TRIM24、ERC1、FIP1L1、HLAA、KIAA1598、MYO5A、PPFIBP1、PWWP2A、FN1、YWHAE、CCDC30、NCOR2、NFKB2、APOB、PLG、RBP4和GOLGB1。在一个实施方案中，ROS1融合物为CD74-ROS1融合物。在一个实施方案中，ROS1融合物为SDC4-ROS1融合物。在一个实施方案中，ROS1融合物为EZR-ROS1融合物。在一个实施方案中，ROS1融合物为SLC34A2-ROS1融合物。在一个实施方案中，ROS1融合物为GOPC-ROS1融合物(例如，GOPC-ROS1-S、GOPC-ROS1-L)。在一个实施方案中，ROS1融合物为CEP85L-ROS1融合物。

[0307] 在一个实施方案中，ROS1突变包括一个ROS1重排和一个或多个ROS1点突变。在一个实施方案中，ROS1突变包括来自CD74-ROS1、EZR-ROS1、SLC34A2-ROS1、GOPC-ROS1(例如GOPC-ROS1-S、GOPC-ROS1-L)和CEP85L-ROS1的一个或多个ROS1重排以及选自F2004C、

F2004V和G2032R的一个或多个ROS1点突变。在一个实施方案中,ROS1突变包括来自CD74-ROS1、EZR-ROS1和SLC34A2-ROS1的一个或多个ROS1重排以及G2101A的ROS1点突变。

[0308] 在一个实施方案中,ROS1突变为CD74-ROS1 F2004C。在一个实施方案中,ROS1突变为CD74-ROS1 F2004V。在一个实施方案中,ROS1突变为CD74-ROS1 G2101A。在一个实施方案中,ROS1突变为CD74-ROS1 G2032R。在一个实施方案中,ROS1突变为CD74-ROS1 S1986F。在一个实施方案中,ROS1突变为CD74-ROS1 L2026M。在一个实施方案中,ROS1突变为CD74-ROS1 D2033N。在一个实施方案中,ROS1突变为EZR-ROS1 F2004C。在一个实施方案中,ROS1突变为EZR-ROS1 F2004V。在一个实施方案中,ROS1突变为EZR-ROS1 G2101A。在一个实施方案中,ROS1突变为EZR-ROS1 G2032R。在一个实施方案中,ROS1突变为SLC34A2-ROS1 F2004C。在一个实施方案中,ROS1突变为SLC34A2-ROS1 F2004V。在一个实施方案中,ROS1突变为SLC34A2-ROS1 G2101A。在一个实施方案中,ROS1突变为SLC34A2-ROS1 G2032R。在一个实施方案中,ROS1突变为GOPC-ROS1 F2004C(例如,GOPC-ROS1-S F2004C、GOPC-ROS1-L F2004C)。在一个实施方案中,ROS1突变为GOPC-ROS1 F2004V(例如,GOPC-ROS1-S F2004V、GOPC-ROS1-L F2004V)。在一个实施方案中,ROS1突变为GOPC-ROS1 G2032R(例如,GOPC-ROS1-S G2032R、GOPC-ROS1-L G2032R)。在一个实施方案中,ROS1突变为CEP85L-ROS1 F2004C。在一个实施方案中,ROS1突变为CEP85L-ROS1 F2004V。在一个实施方案中,ROS1突变为CEP85L-ROS1 G2032R。在一个实施方案中,ROS1突变为GOPC-ROS1 L1982F(例如,GOPC-ROS1-S L1982F、GOPC-ROS1-L L1982F)。在一个实施方案中,ROS1突变为CD74-ROS1 L1982F。

[0309] 在一个实施方案中,ROS1+癌症通过FDA批准的测试或本领域已知的其他测试来确定。可以使用的测试包括例如由Thermo Fisher Scientific进行的Oncomine™ Dx Target测试。(一种定性的体外诊断测试,其使用靶向高通量平行测序技术,使用Ion PGM Dx系统来检测从患有非小细胞肺癌(NSCLC)的患者的福尔马林固定石蜡包埋肿瘤(FFPE)组织样品中分离的DNA和RNA中23个基因的序列变异);Vysis ROS1 Break Apart FISH探针试剂盒(通过荧光原位杂交(FISH)在福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)非小细胞肺癌(NSCLC)组织样本中检测涉及在6q22处的ROS1基因重排的重排的定性测试)或RT实时聚合酶链反应(RT-PCR)或通过局部诊断测试进行的NGSNext Generation测序。

[0310] 还提供了治疗患有癌症(例如,ROS1阳性癌症)的受试者的方法,其包括:确定从患有癌症且先前施用第一ROS1抑制剂的受试者获得的样品中的癌细胞是否具有一种或多种ROS1抑制剂抗性突变;以及如果所述受试者带有具有一种或多种ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,则将式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合向所述受试者施用。在一些实施方案中,一种或多种ROS1抑制剂抗性突变赋予增加的癌细胞或肿瘤对用第一ROS1抑制剂治疗的抗性。在一些实施方案中,一种或多种ROS1抑制剂抗性突变包括一种或多种ROS1抑制剂抗性突变。例如,一种或多种ROS1抑制剂抗性突变可包括在氨基酸位置2032、2033、1986、2026、1951、1935、1947、1971、1974、1982、2004、2020、2060、2075、2089、2098、2101、2113、2155、2032和2086中的一个或多个处的取代,例如G2032R、D2033N、S1986F、S1986Y、L2026M、L1951R、E1935G、L1947R、G1971E、E1974K、L1982F、F2004C、F2004V、E2020K、C2060G、F2075V、V2089M、V2098I、G2101A、D2113N、D2113G、L2155S、L2032K和L2086F。在一些实施方案中,另一种抗癌剂为本领域已知的任何抗癌剂。例如,另

一种抗癌剂可以为另一种ROS1抑制剂(例如,第二ROS1抑制剂)。

[0311] 在一个实施方案中,本文提供的化合物为穿透CNS的化合物。在一个实施方案中,在施用有效量的本文提供的化合物(例如,口服或静脉内)后,所述化合物能够穿透CNS(例如,血脑屏障)并在CNS(例如,脑)中达到仍足以抑制(例如,选择性抑制)ROS1或ALK或两者的浓度。

[0312] 在一个实施方案中,本文提供了一种治疗癌症的CNS转移的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的本文提供的化合物,例如式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体,或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,CNS转移为脑转移。在一个实施方案中,癌症为ROS1+癌症。在一个实施方案中,癌症为ALK+癌症。

[0313] 在一些实施方案中,化合物为人原肌球蛋白受体激酶A、B或C的抑制剂。在某些实施方案中,用于抑制突变或非突变ROS1或ALK的化合物的IC_{50}不超过用于抑制野生型原肌球蛋白受体激酶A、B或C的化合物的IC_{50}的五分之一。TRK抑制,特别为在中枢神经系统(CNS)中,已与不良反应相关,所述不良反应包括头晕/共济失调/步态障碍、感觉异常、体重增加和认知变化。

[0314] 在一些实施方案中,提供了使需要治疗癌症(例如,ROS1阳性癌症或ALK阳性癌症)的受试者中的不良事件最小化的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文提供的化合物,例如,式(I)化合物、其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体或其药学上可接受的盐,并且其中所述方法使与TRK抑制剂相关的不良事件最小化。在一些实施方案中,癌症为ROS1相关性癌症或ALK相关性(或ALK+)癌症。在一些实施方案中,不良事件为TRK相关的CNS不良事件。

[0315] 如本文所用,使不良事件“最小化”是指与用TRK抑制剂(例如,恩曲替尼、洛普替尼(repotrectinib)或劳拉替尼)治疗的受试者或患者群体中不良事件的典型发生率相比,受试者或患者群体中不良事件的发生率降低。在一些实施方案中,不良事件的发生率是指受试者或患者群体中特定不良事件的频率或百分比。在一些实施方案中,不良事件的发生率是指个体受试者经历的不良事件的总数。在一些实施方案中,使不良事件最小化是指使TRK相关的CNS不良事件最小化。在一些实施方案中,使TRK相关的CNS不良事件最小化意指少于40%的患者群体具有TRK相关的CNS不良事件。在一些实施方案中,使TRK相关的CNS不良事件最小化意指少于35%、少于30%、少于25%、少于20%、少于15%、少于10%或少于5%的患者群体具有TRK相关的CNS不良事件。在一些实施方案中,使TRK相关的CNS不良事件最小化意指少于12%的患者群体具有多于一种TRK相关的CNS不良事件。在一些实施方案中,使TRK相关CNS不良事件最小化意指少于11%、少于10%、少于9%、少于8%、少于7%、少于6%、少于5%、少于4%或少于3%的患者群体具有多于一种TRK相关的CNS不良事件。

[0316] 在一些实施方案中,TRK相关的CNS不良事件是指以下的一种或多种:头晕、共济失调、步态障碍、感觉异常、体重增加、摄食过度、感觉异常、异常运动、认知变化、言语影响(例如构音障碍、言语迟缓或语言障碍)、情绪障碍(例如易怒、焦虑、抑郁、情感不稳定、人格改变、情绪波动、情感障碍、攻击、激越、情绪改变、抑郁情绪、欣快情绪或躁狂)和认知障碍(例如记忆受损、认知障碍、健忘、困惑、注意力紊乱、精神错乱、心理伤害、注意力缺陷/多动症、痴呆或阅读障碍)。

[0317] 在一个实施方案中,本文提供了意指用于预防或限制癌症治疗中TRK相关的CNS副

作用或不良事件的方法，其包括向有需要的受试者施用有效量的本文提供的化合物，例如式(I)化合物，或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体，或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中，所述方法预防TRK相关的CNS不良事件的发生。在一个实施方案中，所述方法限制TRK相关的CNS不良事件的发生频率。在一个实施方案中，所述方法限制TRK相关的副作用的严重性。在一个实施方案中，本文提供了一种用于在TRK相关副作用降低的情况下治疗癌症的CNS转移的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文提供的化合物，例如式(I)化合物，或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体，或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中，在统计样品中确定与标准护理治疗相比CNS副作用或不良事件的减少/限制/预防，所述标准护理治疗例如用于ROS1+和/或ALK+癌症的批准的ROS1和/或ALK抑制剂(例如，克唑替尼、恩曲替尼、劳拉替尼或洛普替尼)。在一个实施方案中，TRK相关的副作用为TRKB相关的CNS副作用。在一个实施方案中，TRK相关的CNS副作用或不良事件为头晕、共济失调、步态障碍、感觉异常、体重增加、认知障碍、情绪障碍或睡眠障碍。

[0318] 在一个实施方案中，本文提供了一种用于治疗癌症的方法，其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文提供的化合物，例如式(I)化合物，或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体，或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中，癌症为ROS1相关的癌症。在一个实施方案中，癌症为ROS1+癌症。在一个实施方案中，癌症为ALK相关的癌症。在一个实施方案中，癌症为ALK+癌症。在一个实施方案中，癌症被鉴定为ROS1+。在一个实施方案中，癌症被鉴定为ALK+。

[0319] 在一个实施方案中，本文提供了一种用于治疗ROS1+癌症的方法，其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文提供的化合物，例如式(I)化合物，或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体，或其药学上可接受的盐。

[0320] 在一个实施方案中，本文提供了一种用于治疗ALK+癌的方法，其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文提供的化合物，例如式(I)化合物，或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体，或其药学上可接受的盐。

[0321] 在一个实施方案中，本文提供了一种用于治疗受试者的癌症的方法，其包括：(i)鉴定受试者的癌症为ROS1+，以及(ii)向受试者施用治疗有效量的本文提供的化合物，例如式(I)化合物，或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体，或其药学上可接受的盐。

[0322] 在一个实施方案中，本文提供了一种用于治疗受试者的癌症的方法，其包括：(i)鉴定受试者的癌症为ALK+，以及(ii)向受试者施用治疗有效量的本文提供的化合物，例如式(I)化合物，或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体，或其药学上可接受的盐。

[0323] 在一个实施方案中，癌症(或ROS1+癌症或ALK+癌症)为实体瘤。在一个实施方案中，癌症(或ROS1+癌症或ALK+癌症)为肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))、胶质母细胞瘤、炎症性肌纤维母细胞瘤(IMT)、胆管癌(bile duct cancer)(例如胆管癌(cholangiocarcinoma))、卵巢癌(例如浆液性卵巢癌)、胃癌、结肠直肠癌、血管肉瘤、黑素瘤(例如斯皮茨痣样黑素瘤)、上皮样血管内皮瘤、食管癌(例如食管鳞状细胞癌(ESCC))、肾癌(例如肾髓质癌或肾细胞癌)、乳腺癌(例如三阴性乳腺癌)、结肠癌、甲状腺癌(例如乳头

状甲状腺癌)、斯皮茨痣样肿瘤或成神经细胞瘤。

[0324] 在一实施方案中,所症为肺癌。在一个实施方案中,癌症为非小细胞肺癌。在一个实施方案中,癌症为ROS1+非小细胞肺癌。在一个实施方案中,癌症为ALK+非小细胞肺癌。在一个实施方案中,癌症为复发性或难治性非小细胞肺癌。在一个实施方案中,癌症为复发性或难治性ROS1+非小细胞肺癌。在一个实施方案中,癌症为复发性或难治性ALK+非小细胞肺癌。在一个实施方案中,癌症为新诊断的非小细胞肺癌。在一个实施方案中,癌症为新诊断的ROS1+非小细胞肺癌。在一个实施方案中,癌症为新诊断的ALK+非小细胞肺癌。

[0325] 在一个实施方案中,癌症为胶质母细胞瘤。在一个实施方案中,癌症为ROS1+胶质母细胞瘤。在一个实施方案中,癌症为ALK+胶质母细胞瘤。在一个实施方案中,癌症为复发性或难治性胶质母细胞瘤。在一个实施方案中,癌症为复发性或难治性ROS1+胶质母细胞瘤。在一个实施方案中,癌症为复发性或难治性ALK+胶质母细胞瘤。在一个实施方案中,癌症为新诊断的胶质母细胞瘤。在一个实施方案中,癌症为新诊断的ROS1+胶质母细胞瘤。在一个实施方案中,癌症为新诊断的ALK+胶质母细胞瘤。

[0326] 在一个实施方案中,癌症为IMT。在一个实施方案中,癌症为ROS1+IMT。在一个实施方案中,癌症为ALK+IMT。在一个实施方案中,癌症为复发性或难治性IMT。在一个实施方案中,癌症为复发性或难治性ROS1+IMT。在一个实施方案中,癌症为复发性或难治性ALK+IMT。在一个实施方案中,癌症为新诊断的IMT。在一个实施方案中,癌症为新诊断的ROS1+IMT。在一个实施方案中,癌症为新诊断的ALK+IMT。

[0327] 在一个实施方案中,癌症为胆管癌(bile duct cancer)。在一个实施方案中,癌症为胆管癌(cholangiocarcinoma)。在一个实施方案中,癌症为ROS1+胆管癌。在一个实施方案中,癌症为ALK+胆管癌。在一个实施方案中,癌症为复发性或难治性胆管癌。在一个实施方案中,癌症为复发性或难治性ROS1+胆管癌。在一个实施方案中,癌症为复发性或难治性ALK+胆管癌。在一个实施方案中,癌症为新诊断的胆管癌。在一个实施方案中,癌症为新诊断的ROS1+胆管癌。在一个实施方案中,癌症为新诊断的ALK+胆管癌。

[0328] 在一实施方案中,癌症为卵巢癌。在一个实施方案中,癌症为ROS1+卵巢癌。在一个实施方案中,癌症为ALK+卵巢癌。在一个实施方案中,癌症为复发性或难治性卵巢癌。在一个实施方案中,癌症为复发性或难治性ROS1+卵巢癌。在一个实施方案中,癌症为复发性或难治性ALK+卵巢癌。在一个实施方案中,癌症为新诊断的卵巢癌。在一个实施方案中,癌症为新诊断的ROS1+卵巢癌。在一个实施方案中,癌症为新诊断的ALK+卵巢癌。在一个实施方案中,卵巢癌为浆液性卵巢癌。在一个实施方案中,卵巢癌为高级浆液性卵巢癌。

[0329] 在一实施方案中,癌症为胃癌。在一个实施方案中,癌症为ROS1+胃癌。在一个实施方案中,癌症为ALK+胃癌。在一个实施方案中,癌症为复发性或难治性胃癌。在一个实施方案中,癌症为复发性或难治性ROS1+胃癌。在一个实施方案中,癌症为复发性或难治性ALK+胃癌。在一个实施方案中,癌症为新诊断的胃癌。在一个实施方案中,癌症为新诊断的ROS1+胃癌。在一个实施方案中,癌症为新诊断的ALK+胃癌。

[0330] 在一实施方案中,癌症为结肠直肠癌。在一个实施方案中,癌症为ROS1+结肠直肠癌。在一个实施方案中,癌症为ALK+结肠直肠癌。在一个实施方案中,癌症为复发性或难治性结肠直肠癌。在一个实施方案中,癌症为复发性或难治性ROS1+结肠直肠癌。在一个实施方案中,癌症为复发性或难治性ALK+结肠直肠癌。在一个实施方案中,癌症为新诊断的结肠

直肠癌。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ROS1+结肠直肠癌。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ALK+结肠直肠癌。

[0331] 在一个实施方案中，癌症为血管肉瘤。在一个实施方案中，癌症为ROS1+血管肉瘤。在一个实施方案中，癌症为ALK+血管肉瘤。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性血管肉瘤。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ROS1+血管肉瘤。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ALK+血管肉瘤。在一个实施方案中，癌症为新诊断的血管肉瘤。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ROS1+血管肉瘤。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ALK+血管肉瘤。

[0332] 在一个实施方案中，癌症为黑素瘤。在一个实施方案中，癌症为斯皮茨痣样肿瘤。在一个实施方案中，癌症为斯皮茨痣样黑素瘤。在一个实施方案中，癌症为ROS1+斯皮茨痣样黑素瘤。在一个实施方案中，癌症为ALK+斯皮茨痣样黑素瘤。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性斯皮茨痣样黑素瘤。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ROS1+斯皮茨痣样黑素瘤。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ALK+斯皮茨痣样黑素瘤。在一个实施方案中，癌症为新诊断的斯皮茨痣样黑素瘤。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ROS1+斯皮茨痣样黑素瘤。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ALK+斯皮茨痣样黑素瘤。

[0333] 在一个实施方案中，癌症为上皮样血管内皮瘤。在一个实施方案中，癌症为ROS1+上皮样血管内皮瘤。在一个实施方案中，癌症为ALK+上皮样血管内皮瘤。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性上皮样血管内皮瘤。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ROS1+上皮样血管内皮瘤。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ALK+上皮样血管内皮瘤。在一个实施方案中，癌症为新诊断的上皮样血管内皮瘤。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ROS1+上皮样血管内皮瘤。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ALK+上皮样血管内皮瘤。

[0334] 在一个实施方案中，癌症为食管癌。在一个实施方案中，癌症为ESCC。在一个实施方案中，癌症为ROS1+ESCC。在一个实施方案中，癌症为ALK+ESCC。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ESCC。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ROS1+ESCC。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ALK+ESCC。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ESCC。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ROS1+ESCC。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ALK+ESCC。

[0335] 在一个实施方案中，癌症为肾癌。在一个实施方案中，癌症为肾髓质癌。在一个实施方案中，癌症为ROS1+肾髓质癌。在一个实施方案中，癌症为ALK+肾髓质癌。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性肾髓质癌。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ROS1+肾髓质癌。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ALK+肾髓质癌。在一个实施方案中，癌症为新诊断的肾髓质癌。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ROS1+肾髓质癌。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ALK+肾髓质癌。在一个实施方案中，癌症为肾细胞癌。在一个实施方案中，癌症为ROS1+肾细胞癌。在一个实施方案中，癌症为ALK+肾细胞癌。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性肾细胞癌。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ROS1+肾细胞癌。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ALK+肾细胞癌。在一个实施方案中，癌症为新诊断的肾细胞癌。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ROS1+肾细胞癌。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ALK+肾细胞癌。

[0336] 在一个实施方案中，癌症为乳腺癌。在一个实施方案中，癌症为ROS1+乳腺癌。在一个实施方案中，癌症为ALK+乳腺癌。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性乳腺癌。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ROS1+乳腺癌。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ALK+乳腺癌。在一个实施方案中，癌症为新诊断的乳腺癌。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ROS1+乳腺癌。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ALK+乳腺癌。在一个实施方案中，乳腺癌为三阴性乳腺癌。

[0337] 在一个实施方案中，癌症为结肠癌。在一个实施方案中，癌症为ROS1+结肠癌。在一个实施方案中，癌症为ALK+结肠癌。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性结肠癌。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ROS1+结肠癌。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ALK+结肠癌。在一个实施方案中，癌症为新诊断的结肠癌。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ROS1+结肠癌。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ALK+结肠癌。

[0338] 在一个实施方案中，癌症为甲状腺癌。在一个实施方案中，癌症为乳头状甲状腺癌。在一个实施方案中，癌症为ROS1+乳头状甲状腺癌。在一个实施方案中，癌症为ALK+乳头状甲状腺癌。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性乳头状甲状腺癌。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ROS1+乳头状甲状腺癌。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ALK+乳头状甲状腺癌。在一个实施方案中，癌症为新诊断的乳头状甲状腺癌。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ROS1+乳头状甲状腺癌。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ALK+乳头状甲状腺癌。

[0339] 在一个实施方案中，癌症为成神经细胞瘤。在一个实施方案中，癌症为ROS1+成神经细胞瘤。在一个实施方案中，癌症为ALK+成神经细胞瘤。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性成神经细胞瘤。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ROS1+成神经细胞瘤。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ALK+成神经细胞瘤。在一个实施方案中，癌症为新诊断的成神经细胞瘤。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ROS1+成神经细胞瘤。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ALK+成神经细胞瘤。

[0340] 在一个实施方案中，癌症(或ROS1+癌症或ALK+癌症)为血液癌症。在一个实施方案中，癌症(或ROS1+癌症或ALK+癌症)为淋巴瘤。在一个实施方案中，淋巴瘤为非霍奇金淋巴瘤。在一个实施方案中，淋巴瘤为间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)或大B细胞淋巴瘤。除了血液癌症，本文还提供了用于治疗ROS1+或ALK+的其他血液病症或血液恶性肿瘤的方法。

[0341] 在一个实施方案中，癌症为ALCL。在一个实施方案中，癌症为ROS1+ALCL。在一个实施方案中，癌症为ALK+ALCL。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ALCL。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ROS1+ALCL。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ALK+ALCL。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ALCL。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ROS1+ALCL。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ALK+ALCL。

[0342] 在一个实施方案中，癌症为DLBCL。在一个实施方案中，癌症为ROS1+DLBCL。在一个实施方案中，癌症为ALK+DLBCL。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性DLBCL。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ROS1+DLBCL。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ALK+DLBCL。在一个实施方案中，癌症为新诊断的DLBCL。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ROS1+DLBCL。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ALK+DLBCL。

[0343] 在一个实施方案中，癌症为大B细胞淋巴瘤。在一个实施方案中，癌症为ROS1+大B细胞淋巴瘤。在一个实施方案中，癌症为ALK+大B细胞淋巴瘤。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性大B细胞淋巴瘤。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ROS1+大B细胞淋巴瘤。在一个实施方案中，癌症为复发性或难治性ALK+大B细胞淋巴瘤。在一个实施方案中，癌症为新诊断的大B细胞淋巴瘤。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ROS1+大B细胞淋巴瘤。在一个实施方案中，癌症为新诊断的ALK+大B细胞淋巴瘤。

[0344] 在一个实施方案中，癌症(或ROS1+癌症或ALK+癌症)为新诊断的。在一个实施方案中，癌症(或ROS1+癌症或ALK+癌症)先前尚未治疗。

[0345] 在一个实施方案中，癌症(或ROS1+癌症或ALK+癌症)为复发的或难治的。在一个实施方案中，癌症为复发性的。在一个实施方案中，癌症(或ROS1+癌症或ALK+癌症)为难治性的。

[0346] 在一个实施方案中，受试者先前尚未治疗。在一个实施方案中，受试者未用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)疗法治疗。在一个实施方案中，受试者已接受一种或多种先前疗法。在一个实施方案中，受试者已接受两种或更多种先前疗法。在一个实施方案中，受试者已对一种或多种先前疗法产生抗性。在一个实施方案中，先前疗法包括酪氨酸激酶抑制剂(TKI)。在一个实施方案中，先前疗法包括克唑替尼、色瑞替尼、阿莱替尼、布加替尼、劳拉替尼、恩曲替尼、洛普替尼、卡博替尼(cabozantinib)、福瑞替尼(foretinib)、他来替尼(taletrectinib)、梅沙替尼(merestinib)、马赛替尼(masitinib)和恩沙替尼(ensartinib)中的一种或多种。在一个实施方案中，先前疗法包括一种或多种化学疗法。在一个实施方案中，一种或多种化学疗法为除了TKI疗法的补充。

[0347] 在一个实施方案中，癌症(或ROS1+癌症或ALK+癌症)对酪氨酸激酶抑制剂(TKI)具有抗性。

[0348] 在一个实施方案中，癌症为耐药性肺癌。在一个实施方案中，癌症为耐药性非小细胞肺癌。在一个实施方案中，癌症为对TKI具有抗性的非小细胞肺癌。在一个实施方案中，癌症为对TKI具有抗性的ROS1+非小细胞肺癌。在一个实施方案中，癌症为对TKI具有抗性的ALK+非小细胞肺癌。

[0349] 在一个实施方案中，癌症为肺癌(例如，NSCLC)，并且癌症在通过TKI进行治疗后复发或在所述治疗前为难治性的。

[0350] 在一个实施方案中，施用本文提供的化合物作为一线治疗。在一个实施方案中，施用本文提供的化合物作为二线治疗。在一个实施方案中，施用本文提供的化合物作为三线或四线治疗。

[0351] 在一个实施方案中，癌症(或ROS1+癌症或ALK+癌症)为转移性的。在一个实施方案中，癌症具有CNS转移。在一个实施方案中，癌症具有脑转移。在一个实施方案中，癌症为转移性非小细胞肺癌(NSCLC)。在一个实施方案中，癌症为转移性ROS1+NSCLC。在一个实施方案中，癌症为转移性ALK+NSCLC。

[0352] 在一个实施方案中，本文提供了一种用于治疗患有转移性ALK+非小细胞肺癌(NSCLC)的患者的方法，其包括向所述患者施用治疗有效量的本文提供的化合物，例如式(I)化合物，或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体，或其药学上可接受的盐。

[0353] 在一个实施方案中，本文提供了一种用于治疗患有转移性ROS1+非小细胞肺癌

(NSCLC)的患者的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的本文提供的化合物,例如式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0354] 在一个实施方案中,患者为成年患者。在一个实施方案中,患者为儿科患者。

[0355] 在一个实施方案中,本文提供了一种用于治疗患有转移性ROS1+NSCLC的成年患者的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的本文提供的化合物,例如式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、或互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0356] 在一个实施方案中,本文提供了一种用于治疗患有转移性ROS1+NSCLC的成年患者的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的本文提供的化合物,例如式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中所述患者在至少一种先前TKI疗法时已进展或不能耐受。

[0357] 在一个实施方案中,本文提供了一种用于治疗患有转移性NSCLC的成年患者的方法,所述转移性NSCLC为ROS1+并具有溶剂前沿突变G2032R,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的本文提供的化合物,例如式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体,或其药学上可接受的盐,其中所述患者在至少一种先前TKI疗法时已进展或不能耐受。

[0358] 在一个实施方案中,本文提供了一种用于治疗有需要的受试者的ROS1相关性(或ROS1+)癌症的方法,其中所述癌症已对酪氨酸激酶抑制剂(TKI)产生抗性,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文提供的化合物,例如式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0359] 在一个实施方案中,本文提供了一种用于治疗有需要的受试者的ROS1相关性(或ROS1+)癌症的方法,其中所述癌症对酪氨酸激酶抑制剂(TKI)产生抗性,并且其中所述癌症已被鉴定为具有一种或多种ROS1抑制剂抗性突变,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文提供的化合物,例如式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体,或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,一种或多种ROS1抑制剂抗性突变包含一种或多种选自1986、2004、2026、2032和2033的氨基酸位置处的氨基酸取代。在一个实施方案中,一种或多种ROS1抑制剂抗性突变包含一种或多种选自S1986F、S1986Y、F2004C、F2004V、L2026M、G2032R、D2033N、L2086F和G2101A的氨基酸取代。在一个实施方案中,一种或多种ROS1抑制剂抗性突变为G2032R。在一个实施方案中,一种或多种ROS1抑制剂抗性突变包含G2032R与S1986F、S1986Y、F2004C、F2004V、L2026M、D2033N或G2101A中的一种或多种。在一个实施方案中,ROS1抑制剂抗性突变为L2086F。

[0360] 在一个实施方案中,本文提供了一种用于治疗有需要的受试者的ALK相关性(或ALK+)癌症的方法,其中所述癌症已对酪氨酸激酶抑制剂(TKI)产生抗性,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文提供的化合物,例如式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体,或其药学上可接受的盐。

[0361] 在一个实施方案中,本文提供了一种用于治疗有需要的受试者的ALK-相关性(或ALK+)癌症的方法,其中所述癌症已对酪氨酸激酶抑制剂(TKI)产生抗性,并且其中所述癌症已被鉴定为具有一种或多种ALK抑制剂抗性突变,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文提供的化合物,例如式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体,或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,一种或多种ALK抑制剂抗性突变

包含一种或多种在选自1196、1198、1202和1269的氨基酸位置处的氨基酸取代。在一个实施方案中，一种或多种ALK抑制剂抗性突变包含一种或多种选自L1196M、L1198F、G1202R和G1269A的氨基酸取代。在一个实施方案中，一种或多种ALK抑制剂抗性突变为G1202R。在一个实施方案中，一种或多种ALK抑制剂抗性突变包含G1202R与L1196M、L1198F和G1269A中的一种或多种。

[0362] 在一个实施方案中，本文提供了一种用于治疗患有转移性NSCLC的成年患者的方法，所述转移性NSCLC为具有突变G1202R的ALK+，所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的本文提供的化合物，例如式(I)化合物，或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体，或其药学上可接受的盐，其中所述患者在至少一种先前TKI疗法时已进展或不能耐受。

[0363] 在一个实施方案中，本文提供了一种用于治疗有需要的受试者的ALK相关性(或ALK+)癌症的方法，其中所述癌症已对酪氨酸激酶抑制剂(TKI)产生抗性，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文提供的化合物，例如式(I)化合物，或其对映异构体、对映异构体的混合物或互变异构体，或其药学上可接受的盐。

[0364] 在一个实施方案中，TKI为ROS1抑制剂。在一个实施方案中，TKI为ALK抑制剂。在一个实施方案中，TKI为克唑替尼、色瑞替尼、阿莱替尼、布加替尼、劳拉替尼、恩曲替尼、洛普替尼、卡博替尼、福瑞替尼、梅沙替尼、他来替尼、马赛替尼或恩沙替尼。在一个实施方案中，TKI为克唑替尼。在一个实施方案中，TKI为恩曲替尼。

[0365] 在某些实施方案中，受试者在一线癌症治疗后复发。在其他实施方案中，受试者在二线癌症治疗后复发。

[0366] 在一个实施方案中，癌症或疾病发生在儿科患者(包括婴儿患者)中。在一个实施方案中，癌症在1岁或以上的儿科患者和年轻人中为ALK+全身性间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)。在另一个实施方案中，癌症在1岁或以上的儿科患者和年轻人中为ALK+复发性或难治性全身性间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)。在一个实施方案中，癌症在1岁或以上的儿科患者和年轻人中为ROS1+全身性间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)。在另一个实施方案中，癌症在1岁或以上的儿科患者和年轻人中为ROS1+复发性或难治性全身性间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)。

[0367] 在某些实施方案中，用于治疗或预防癌症的方法可以通过一种或多种反应来证明，例如细胞凋亡增加、肿瘤生长抑制、肿瘤转移减少、肿瘤转移抑制、微血管密度减少、新血管形成减少、肿瘤迁移抑制、肿瘤消退和受试者存活率增加。

[0368] 组合治疗

[0369] 在一些实施方案中，治疗或预防癌症的方法可以包括联合施用式(I)化合物和一种或多种其他化学治疗剂。

[0370] 如本文所用，除非另有说明，否则“联合”或“组合”并不意味着其他药剂和式(I)化合物必须同时施用和/或配制用于一起递送，尽管这些递送方法也在本发明的范围内。本文提供的化合物可在一种或多种其他药剂(例如，一种或多种其他附加药剂)同时、之前(例如，之前5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、12周或16周)或之后(例如，之后5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、

96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、12周或16周后)施用。一般来说,每种治疗剂以对于特定药物确定的剂量和/或时间表施用。其他治疗剂可以与本文提供的化合物在单一组合物中施用或者在不同的组合物中单独施用。本文还考虑了三联疗法。

[0371] 可以与本公开的化合物联合施用的化学治疗剂包括:1-氨基-4-苯氨基-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐(酸性蓝25)、1-氨基-4-[4-羟基苯基-氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[4-氨基苯氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[1-萘基氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[4-氟-2-羧基苯基氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[2-蒽基氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、ABT-263、马来酸阿法替尼(afatinib dimaleate)、阿昔替尼(axitinib)、氨鲁米特(aminoglutethimide)、安吖啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、APCP、天冬酰胺酶、AZD5363、卡介苗(Bacillus Calmette-Guérin vaccine,bcg)、比卡鲁胺(bicalutamide)、博莱霉素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、β-亚甲基-ADP(AOPCP)、乙基酰胺(buserelin)、白消安(busulfan)、卡巴他赛(cabazitaxel)、卡博替尼(cabozantinib)、喜树碱(campothecin)、卡培他滨(capecitabine)、卡铂(carboplatin)、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫司汀(carmustine)、色瑞替尼(ceritinib)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氯喹(chloroquine)、顺铂、克拉屈滨(cladribine)、氯膦酸盐(clodronate)、考比替尼(cobimetinib)、秋水仙碱、克唑替尼、环磷酰胺、环丙孕酮(cyproterone)、阿糖孢苷、达卡巴嗪(dacarbazine)、更生霉素(dactinomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、去甲氧绿胶霉素(demethoxyviridin)、地塞米松(dexamethasone)、二氯乙酸盐(dichloroacetate)、己二烯雌酚(dienestrol)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、多西他赛(docetaxel)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾日布林(eribulin)、埃罗替尼(erlotinib)、雌二醇(estradiol)、雌莫司汀(estramustine)、依托泊苷(etoposide)、依维莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、非格司亭(filgrastim)、氟达拉滨(fludarabine)、氟氢可的松(fludrocortisone)、氟尿嘧啶、氟甲睾酮(fluoxymesterone)、氟他胺(flutamide)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他滨、染料木黄酮(genistein)、戈舍瑞林(goserelin)、GSK1120212、羟基脲、伊达比星(idarubicin)、异环磷酰胺(ifosfamide)、伊马替尼(imatinib)、干扰素、伊立替康(irinotecan)、伊沙匹隆(ixabepilone)、来那度胺(lenalidomide)、来曲唑(letrozole)、甲酰四氢叶酸(leucovorin)、亮丙瑞林(leuprolide)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼达明(lonidamine)、氮芥(mechlorethamine)、甲羟孕酮(medroxyprogesterone)、甲地孕酮(megestrol)、美法仑(melphalan)、巯嘌呤、美司钠(mesna)、二甲双胍(metformin)、甲氨蝶呤(methotrexate)、米替福新(miltefosine)、丝裂霉素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、MK-2206、突变霉素(mutamycin)、N-(4-氨磺酰基苯基氨基甲硫基)棕榈酰胺、NF279、NF449、尼鲁米特(nilutamide)、诺考达唑(nocodazole)、奥曲肽(octreotide)、奥拉帕尼(olaparib)、奥沙利铂(oxaliplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸二钠(pamidronate)、帕唑帕尼(pazopanib)、培美曲塞(pemexetred)、喷司他丁(pentostatin)、哌立福辛(perifosine)、PF-04691502、普卡霉素(plicamycin)、泊马度胺(pomalidomide)、卟菲尔钠(porfimer)、PPADS、甲基苄肼(procarbazine)、槲皮素(quercetin)、雷替曲塞(raltitrexed)、雷莫芦单

抗(ramucirumab)、活性蓝2、利妥昔单抗(rituximab)、罗洛菲林(rolofylline)、罗米地辛(romidepsin)、卢卡帕尼(rucaparib)、司美替尼(selumetinib)、雷帕霉素(sirolimus)、2,4-二硝基苯磺酸钠、索拉非尼(sorafenib)、链脲菌素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、苏拉明(suramin)、他拉唑帕尼(talazoparib)、它莫西芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、西罗莫司(temsirolimus)、替尼泊苷(teniposide)、睾酮(testosterone)、沙利度胺(thalidomide)、硫鸟嘌呤、噻替派(thiotepa)、二氯二茂钛、它那菲林(tonapofylline)、拓扑替康(topotecan)、曲美替尼(trametinib)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、维甲酸(tretinoin)、维利帕尼(veliparib)、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、长春瑞滨(vinorelbine)和伏立诺他(vorinostat,SAHA)。在其他实施方案中,可以与本公开的化合物联合施用的化学治疗剂包括:ABT-263、地塞米松、5-氟尿嘧啶、PF-04691502、罗米地辛和伏立诺他(SAHA)。在其他实施方案中,可以与本公开的化合物联合施用的化学治疗剂包括:1-氨基-4-苯基氨基-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐(酸性蓝25)、1-氨基-4-[4-羟基苯基-氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[4-氨基苯基氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[1-萘基氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[4-氟-2-羧基苯基氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[2-蒽基氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、APCP、β-亚甲基-ADP(AOPCP)、卡培他滨、克拉屈滨、阿糖孢苷、氟达拉滨、多柔比星、吉西他滨、N-(4-氨磺酰基苯基氨基甲硫基)棕榈酰胺、NF279、NF449、PPADS、槲皮素、活性蓝2、罗洛菲林、2,4-二硝基苯磺酸钠、sumarin和它那菲林。

[0372] 已开发了许多用于治疗癌症的组合疗法。在某些实施方案中,本公开的化合物(例如,式(I)化合物)可以与一种或多种组合疗法联合施用。表2中包括了可以与本公开的化合物联合施用的组合疗法的实例。

[0373] 表2:用于治疗癌症的示例性组合疗法

[0374]

名称	治疗剂
ABV	多柔比星、博莱霉素、长春碱
ABVD	多柔比星、博莱霉素、长春碱、达卡巴嗪
AC(乳腺癌)	多柔比星、环磷酰胺

[0375]

名称	治疗剂
AC (肉瘤)	多柔比星、顺铂
AC (成神经细胞瘤)	环磷酰胺、多柔比星
ACE	环磷酰胺、多柔比星、依托泊苷
ACe	环磷酰胺、多柔比星
AD	多柔比星、达卡巴嗪
AP	多柔比星、顺铂
ARAC-DNR	阿糖胞苷、柔红霉素
B-CAVe	博莱霉素、洛莫司汀、多柔比星、长春碱
BCVPP	卡莫司汀、环磷酰胺、长春碱、甲基苄肼、泼尼松
BEACOPP	博莱霉素、依托泊苷、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、甲基苄肼、泼尼松、非格司汀
BEP	博莱霉素、依托泊苷、顺铂
BIP	博莱霉素、顺铂、异环磷酰胺、美司钠
BOMP	博莱霉素、长春新碱、顺铂、丝裂霉素
CA	阿糖胞苷、天冬酰胺酶
CABO	顺铂、甲氨蝶呤、博莱霉素、长春新碱
CAF	环磷酰胺、多柔比星、氟尿嘧啶
CAL-G	环磷酰胺、柔红霉素、长春新碱、泼尼松、天冬酰胺酶
CAMP	环磷酰胺、多柔比星、甲氨蝶呤、丙卡巴肼
CAP	环磷酰胺、多柔比星、顺铂
CAV	环磷酰胺、多柔比星、长春新碱
CAVE ADD	CAV 和依托泊苷
CA-VP16	环磷酰胺、多柔比星、依托泊苷
CC	环磷酰胺、卡铂
CDDP/VP-16	顺铂、依托泊苷
CEF	环磷酰胺、表柔比星、氟尿嘧啶
CEPP(B)	环磷酰胺、依托泊苷、泼尼松，加或不加博莱霉素
CEV	环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱
CF	顺铂、氟尿嘧啶或卡铂、氟尿嘧啶
CHAP	环磷酰胺或环磷酰胺、六甲蜜胺、多柔比星、顺铂
ChlVPP	苯丁酸氮芥、长春碱、甲基苄肼、泼尼松
CHOP	环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松

名称	治疗剂
CHOP-BLEO	向 CHOP 中添加博莱霉素
CISCA	环磷酰胺、多柔比星、顺铂
CLD-BOMP	博莱霉素、顺铂、长春新碱、丝裂霉素
CMF	甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、环磷酰胺
CMFP	环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、泼尼松
CMFVP	环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、长春新碱、泼尼松
CMV	顺铂、甲氨蝶呤、长春碱
CNF	环磷酰胺、米托蒽醌、氟尿嘧啶
CNOP	环磷酰胺、米托蒽醌、长春新碱、泼尼松
COB	顺铂、长春新碱、博莱霉素
CODE	顺铂、长春新碱、多柔比星、依托泊苷
COMLA	环磷酰胺、长春新碱、甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸、阿糖胞苷
COMP	环磷酰胺、长春新碱、甲氨蝶呤、泼尼松
库珀疗法 (Cooper Regimen)	环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、长春新碱、泼尼松
[0376] COP	环磷酰胺、长春新碱、泼尼松
COPE	环磷酰胺、长春新碱、顺铂、依托泊苷
COPP	环磷酰胺、长春新碱、甲基苄肼、泼尼松
CP(慢性淋巴细胞白血病)	苯丁酸氮芥、泼尼松
CP (卵巢癌)	环磷酰胺、顺铂
CVD	顺铂、长春碱、达卡巴嗪
CVI	卡铂、依托泊苷、异环磷酰胺、美司钠
CVP	环磷酰胺、长春新碱、泼尼松
CVPP	洛莫司汀、甲基苄肼、泼尼松
CYVADIC	环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、达卡巴嗪
DA	柔红霉素、阿糖胞苷
DAT	柔红霉素、阿糖胞苷、硫鸟嘌呤
DAV	柔红霉素、阿糖胞苷、依托泊苷
DCT	柔红霉素、阿糖胞苷、硫鸟嘌呤
DHAP	顺铂、阿糖胞苷、地塞米松
DI	多柔比星、异环磷酰胺
DTIC/它莫西芬	达卡巴嗪、它莫西芬
DVP	柔红霉素、长春新碱、泼尼松

名称	治疗剂
EAP	依托泊苷、多柔比星、顺铂
EC	依托泊苷、卡铂
EFP	依托泊苷、氟尿嘧啶、顺铂
ELF	依托泊苷、甲酰四氢叶酸、氟尿嘧啶
EMA 86	米托蒽醌、依托泊苷、阿糖胞苷
EP	依托泊苷、顺铂
EVA	依托泊苷、长春碱
FAC	氟尿嘧啶、多柔比星、环磷酰胺
FAM	氟尿嘧啶、多柔比星、丝裂霉素
FAMTX	甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸、多柔比星
FAP	氟尿嘧啶、多柔比星、顺铂
F-CL	氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸
FEC	氟尿嘧啶、环磷酰胺、表柔比星
FED	氟尿嘧啶、依托泊苷、顺铂
FL	氟他胺、亮丙瑞林
FZ	氟他胺、醋酸戈舍瑞林植入剂
HDMTX	甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸
[0377] Hexa-CAF	六甲蜜胺、环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶
IDMTX/6-MP	甲氨蝶呤、巯基嘌呤、甲酰四氢叶酸
IE	异环磷酰胺、依托泊苷(Etoposie)、美司钠
IfoVP	异环磷酰胺、依托泊苷、美司钠
IPA	异环磷酰胺、顺铂、多柔比星
M-2	长春新碱、卡莫司汀、环磷酰胺、泼尼松、美法仑
MAC-III	氨甲喋呤、甲酰四氢叶酸、更生霉素、环磷酰胺
MACC	甲氨蝶呤、多柔比星、环磷酰胺、洛莫司汀
MACOP-B	甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、博莱霉素、泼尼松
MAID	美司钠、多柔比星、异环磷酰胺、达卡巴嗪
m-BACOD	博莱霉素、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、地塞米松、甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸
MBC	甲氨蝶呤、博莱霉素、顺铂
MC	米托蒽醌、阿糖胞苷
MF	甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸
MICE	异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷、美司钠

名称	治疗剂
MINE	美司钠、异环磷酰胺、米托蒽醌、依托泊苷
mini-BEAM	卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、美法仑
MOBP	博莱霉素、长春新碱、顺铂、丝裂霉素
MOP	氮芥、长春新碱、甲基苄肼
MOPP	氮芥、长春新碱、甲基苄肼、泼尼松
MOPP/ABV	氮芥、长春新碱、甲基苄肼、泼尼松、多柔比星、博莱霉素、长春碱
MP (多发性骨髓瘤)	美法仑、泼尼松
MP (前列腺癌)	米托蒽醌、泼尼松
MTX/6-MO	甲氨蝶呤、巯基嘌呤
MTX/6-MP/VP	甲氨蝶呤、巯基嘌呤、长春新碱、泼尼松
MTX-CDDPAdr	甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸、顺铂、多柔比星
MV(乳腺癌)	丝裂霉素、长春碱
MV (急性髓细胞白血病)	米托蒽醌、依托泊苷
M-VAC 甲氨蝶呤	长春碱、多柔比星、顺铂
MVP 丝裂霉素	长春碱、顺铂
[0378] MVPP	氮芥、长春碱、甲基苄肼、泼尼松
NFL	米托蒽醌、氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸
NOVP	米托蒽醌、长春碱、长春新碱
OPA	长春新碱、泼尼松、多柔比星
OPPA	向 OPA 中添加甲基苄肼。
PAC	顺铂、多柔比星
PAC-I	顺铂、多柔比星、环磷酰胺
PA-CI	顺铂、多柔比星
PCV	洛莫司汀、甲基苄肼、长春新碱
PFL	顺铂、氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸
POC	泼尼松、长春新碱、洛莫司汀
ProMACE	泼尼松、甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸、多柔比星、环磷酰胺、依托泊苷
ProMACE/cytaBOM	泼尼松、多柔比星、环磷酰胺、依托泊苷、阿糖胞苷、博莱霉素、长春新碱、甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸、复方新诺明
PRoMACE/MOPP	泼尼松、多柔比星、环磷酰胺、依托泊苷、氮芥、长春新碱、甲基苄肼、甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸

[0379]

名称	治疗剂
Pt/VM	顺铂、替尼泊苷
PVA	泼尼松、长春新碱、天冬酰胺酶
PVB	顺铂、长春碱、博莱霉素
PVDA	泼尼松、长春新碱、柔红霉素、天冬酰胺酶
SMF	链脲霉素、丝裂霉素、氟尿嘧啶
TAD	氮芥、多柔比星、长春碱、长春新碱、博莱霉素、依托泊苷、泼尼松
TTT	甲氨蝶呤、阿糖胞苷、氢化可的松
Topo/CTX	环磷酰胺、拓扑替康、美司钠
VAB-6	环磷酰胺、更生霉素、长春碱、顺铂、博莱霉素
VAC	长春新碱、更生霉素、环磷酰胺
VACAdr	长春新碱、环磷酰胺、多柔比星、更生霉素、长春新碱
VAD	长春新碱、多柔比星、地塞米松
VATH	长春碱、多柔比星、噻替派、氟羟孕酮
VBAP	长春新碱、卡莫司汀、多柔比星、泼尼松
VBCMP	长春新碱、卡莫司汀、美法仑、环磷酰胺、泼尼松
VC	长春瑞滨、顺铂
VCAP	长春新碱、环磷酰胺、多柔比星、泼尼松
VD	长春瑞滨、多柔比星
VelP	长春碱、顺铂、异环磷酰胺、美司钠
VIP	依托泊苷、顺铂、异环磷酰胺、美司钠
VM	丝裂霉素、长春碱
VMCP	长春新碱、美法仑、环磷酰胺、泼尼松
VP	依托泊苷、顺铂
V-TAD	依托泊苷、硫鸟嘌呤、柔红霉素、阿糖胞苷
5 + 2	阿糖胞苷、柔红霉素、米托蒽醌
7 + 3	阿糖胞苷与柔红霉素或伊达比星或米托蒽醌
“8 合 1”	甲基强的松龙、长春新碱、洛莫司汀、甲基苄肼、羟基脲、顺铂、阿糖胞苷、达卡巴嗪

[0380] 在某些实施方案中，本公开的联合疗法包括与其他类型的化学治疗剂诸如免疫肿瘤剂的联合施用。癌细胞通常具有可以被免疫系统识别的特异性细胞表面抗原。因此，免疫肿瘤剂诸如单克隆抗体可以选择性地结合癌细胞抗原并导致细胞死亡。其他免疫肿瘤剂可以抑制肿瘤介导的对天然免疫反应的抑制，或者活化免疫反应，从而促进免疫系统识别肿瘤。示例性抗体免疫肿瘤剂包括但不限于阿巴伏单抗(abagovomab)、阿德木单抗(adecatumumab)、阿夫土珠单抗(afutuzumab)、阿仑单抗(alemtuzumab)、马安那莫单抗

(anatumomab mafenatox)、阿泊珠单抗(apolizumab)、博纳吐单抗(blinatumomab)、BMS-936559、卡妥索单抗(catumaxomab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)、艾卡哚司他(epacadostat)、依帕珠单抗(epratuzumab)、吲哚莫德(indoximod)、奥英妥珠单抗(inotuzumab ozogamicin)、intelumumab、伊匹单抗(ipilimumab)、艾沙妥昔单抗(isatuximab)、派姆单抗(lambrolizumab)、MED14736、MPDL3280A、纳武单抗(nivolumab)、奥妥珠单抗(obinutuzumab)、奥卡妥珠单抗(ocaratuzumab)、奥法木单抗(ofatumumab)、奥拉单抗(olatatumab)、帕博利珠单抗(pembrolizumab)、匹地利珠单抗(pidilizumab)、利妥昔单抗(rituximab)、替西木单抗(ticilimumab)、沙马组单抗(samalizumab)和曲美木单抗(tremelimumab)。在一些实施方案中,抗体免疫肿瘤剂选自抗CD73单克隆抗体(mAb)、抗CD39 mAb、抗PD-1mAb和抗CTLA4 mAb。因此,在一些实施方案中,本公开的方法包括联合施用一种或多种免疫肿瘤剂,例如上文所述的药剂。

[0381] 在一些实施方案中,组合疗法包括联合施用本公开的化合物(例如式(I)化合物)与SH2抑制剂(例如CGP78850、CPG85793、C90、C126、G7-18NATE、G7-B1和NSC642056)。

[0382] 在一些实施方案中,组合疗法包括联合施用本公开的化合物(例如式(I)化合物)与MEK抑制剂(例如曲美替尼、考比替尼、比美替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib)、PD-325901、CI-1040和TAK-733)。

[0383] 在一些实施方案中,组合疗法包括联合施用本公开的化合物(例如式(I)化合物)与选自JNJ-38877605、PF-04217903、福瑞替尼、AMG 458、替凡替尼(tivantinib)、卡博替尼、克唑替尼、盐酸卡马替尼(capmatinib hydrochloride)、盐酸特泊替尼(tepotinib hydrochloride)和赛沃替尼(savolitinib)的MET抑制剂。

[0384] 在一些实施方案中,组合疗法包括联合施用本公开的化合物(例如式(I)化合物)与选自TNO-155、RMC-4630、JAB-3068或RLY-1971的SHP2抑制剂。

[0385] 在一些实施方案中,组合疗法包括联合施用本公开的化合物(例如式(I)化合物)与选自以下的RAS抑制剂:阿利吉仑(aliskiren)、卡托普利(captopril)、氯沙坦(losartan)、厄贝沙坦(irbesartan)、奥美沙坦(olmesartan)、坎地沙坦(candesartan)、缬沙坦(valsartan)、非马沙坦(fimasartan)、阿齐沙坦(azilsartan)、替米沙坦(telmisartan)、依普罗沙坦(eprosartan)、贝那普利(benazepril)、依那普利(enalapril)、赖诺普利(lisinopril)、培哚普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)和群多普利(trandolapril)。

[0386] 在一些实施方案中,组合疗法包括施用本文提供的化合物(例如式(I)化合物)与TKI的组合。在一个实施方案中,TKI为ROS1抑制剂。在一个实施方案中,TKI为ALK抑制剂。在一个实施方案中,TKI为克唑替尼、色瑞替尼、阿莱替尼、布加替尼、劳拉替尼、恩曲替尼、洛普替尼、卡博替尼、福瑞替尼、梅沙替尼、他来替尼、马赛替尼或恩沙替尼。在一个实施方案中,TKI为克唑替尼。在一个实施方案中,TKI为恩曲替尼。在一个实施方案中,TKI为阿莱替尼。在一个实施方案中,TKI为布加替尼。

[0387] 在一些实施方案中,组合疗法包括联合施用本公开的化合物(例如式(I)化合物)与抗PD-1疗法。在某些实施方案中,组合疗法包括联合施用本公开的化合物(例如式(I)化合物)与奥沙利铂。在其他实施方案中,组合疗法包括联合施用本公开的化合物(例如式(I)化合物)与多柔比星。

[0388] 在某些实施方案中，本公开的化合物可以与癌症治疗的非化学方法联合施用。在某些实施方案中，本公开的化合物可以与放射疗法联合施用。在某些实施方案中，本公开的化合物可以与手术、热消融、超音波聚焦疗法、冷冻疗法或这些疗法的任何组合联合施用。

[0389] 在某些实施方案中，本公开的化合物可以与本公开的一种或多种其他化合物联合施用。此外，此类组合可以与其他治疗剂，例如适用于治疗癌症、免疫或神经疾病的其他药物，例如上文所鉴别的药物联合施用。在某些实施方案中，联合施用一种或多种额外化学治疗剂与本公开的化合物提供了协同效应。在某些实施方案中，联合施用一种或多种额外化学治疗剂提供了累加效应。

[0390] 药物组合物

[0391] 在某些实施方案中，本公开提供了适用于人患者的药物制剂，其包含上文所示的任何化合物(例如本公开的化合物，诸如式(I)化合物)和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，药物制剂可用于治疗或预防本文所述的疾患或疾病。任何公开的化合物可用于制备用于治疗本文公开的任何疾病或疾患的药物。

[0392] 本公开的组合物和方法可用于治疗有需要的受试者。在某些实施方案中，受试者为哺乳动物，例如人或非人哺乳动物。当向受试者例如人施用时，组合物或化合物优选作为药物组合物施用，所述药物组合物包含例如本公开的化合物和药学上可接受的载体。药学上可接受的载体为本领域熟知的，包括例如水溶液(诸如水或生理缓冲盐水)或其他溶剂或媒介物(诸如乙二醇、甘油、油类(诸如橄榄油)或可注射有机酯)。在一个优选的实施方案中，当此类药物组合物用于人施用，特别为用于侵入性施用途径(即，诸如注射或植入的途径，其避免通过上皮屏障运输或扩散)时，水溶液为无热原的或基本上无热原的。可以选择赋形剂，例如以实现药剂的延迟释放或选择性靶向一种或多种细胞、组织或器官。药物组合物可以为剂量单位形式，例如片剂、胶囊(包括撒布胶囊(sprinkle capsule)和明胶胶囊)、颗粒、用于重构的冻干剂、粉剂、溶液、糖浆、栓剂、注射剂等。组合物也可以存在于透皮递送系统中，例如皮肤贴片。组合物也可以存在于适用于局部施用的溶液中，例如滴眼剂。

[0393] 药学上可接受的载体可以含有生理学上可接受的试剂，所述试剂起到例如稳定化合物诸如本公开的化合物、增加其溶解度或增加其吸收的作用。此类生理上可接受的试剂包括例如碳水化合物(诸如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖)、抗氧化剂(诸如抗坏血酸或谷胱甘肽)、螯合剂、低分子量蛋白质或其他稳定剂或赋形剂。药学上可接受的载体(包括生理学上可接受的试剂)的选择取决于例如组合物的施用途径。制剂或药物组合物可以为自乳化药物递送系统或自微乳化药物递送系统。药物组合物(制剂)也可以为脂质体或其他聚合物基质，其中可以掺入例如本公开的化合物。例如，包含磷脂或其他脂质的脂质体为无毒的、生理上可接受的和可代谢的载体，其制备和施用相对简单。

[0394] 短语“药学上可接受的”在本文中是指在合理医学判断范围内适用于与受试者的组织接触地使用而没有过量毒性、刺激性、过敏反应、或其他问题或并发症、与合理的利益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0395] 如本文所用，短语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介物，例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。每种载体在与制剂的其他成分相容并且对受试者无害的意义上必须为“可接受的”。可以用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括：(1)糖，诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖；(2)淀粉，诸如玉米淀粉和马铃薯淀

粉;(3)纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;(4)粉状黄蓍胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;(9)油类,诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二元醇,诸如丙二醇;(11)多元醇,诸如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;(12)酯类,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原的水;(17)等渗盐水;(18)林格氏溶液;(19)乙醇;(20)磷酸盐缓冲溶液;和(21)药物制剂中使用的其他无毒相容物质。

[0396] 药物组合物(制剂)可以通过多种施用途径中的任一种向受试者施用,所述途径包括例如口服(例如,呈水性或非水性溶液形式的浸液或悬浮液、片剂、胶囊(包括撒布胶囊和明胶胶囊)、丸剂、粉剂、颗粒剂、应用于舌头的糊剂);通过口腔粘膜吸收(例如,舌下);肛门、直肠或阴道(例如,作为阴道栓、乳膏或泡沫);肠胃外(包括肌肉内、静脉内、皮下或鞘内,例如作为无菌溶液或悬浮液);经鼻;腹膜内;皮下;经皮(例如作为应用于皮肤的贴片);和局部(例如,作为应用于皮肤的乳膏、软膏或喷雾剂或作为滴眼剂)。该化合物也可以被配制用于吸入。在某些实施方案中,化合物可以简单地溶解或悬浮在无菌水中。合适的施用途径和适用于所述途径的组合物的详情可以在例如以下美国专利号中找到:6,110,973、5,763,493、5,731,000、5,541,231、5,427,798、5,358,970和4,172,896以及其中引用的专利。

[0397] 制剂可方便地以单位剂型存在并且可通过药学领域中熟知的任何方法来制备。可以与载体材料组合产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的受试者、特定施用方式而变化。可以与载体材料组合产生单一剂型的活性成分的量通常为产生治疗效果的化合物的量。通常,在百分之百中,该量的范围将为约1百分比至约99百分比的活性成分,优选地约5百分比至约70百分比,最优选地约10百分比至约30百分比。

[0398] 制备这些制剂或组合物的方法包括将活性化合物诸如本公开的化合物与载体和任选的一种或多种辅助成分结合的步骤。通常,通过使本公开的化合物与液体载体或细碎固体载体或两者均匀并紧密地结合,然后根据需要将产物成形来制备制剂。

[0399] 适用于口服施用的本公开的制剂可以为胶囊(包括撒布胶囊和明胶胶囊)、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用调味基质,通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)、亲液剂、粉剂、颗粒的形式,或者作为在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液,或者作为水包油或油包水液体乳剂,或者作为酏剂或糖浆,或者作为糖果锭剂(使用惰性基质(例如明胶和甘油)或蔗糖和阿拉伯树胶)和/或作为漱口剂等,每种形式都含有预定量的本公开的化合物作为活性成分。组合物或化合物也可以以丸剂、冲剂或糊剂的形式施用。

[0400] 为了制备用于口服施用的固体剂型(胶囊(包括撒布胶凝和明胶胶凝)、片剂、丸剂、糖锭剂、粉末、颗粒等),将活性成分与一种或多种药学上可接受的载体(诸如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或以下中的任何一项进行混合:(1)填充剂或增充剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;(2)粘合剂,诸如,例如,羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)湿润剂,诸如甘油;(4)崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐、以及碳酸钠;(5)溶液延迟剂,诸如石蜡;(6)吸收加速剂,如季铵化合物;(7)润湿剂,诸如,例如,鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(8)吸收剂,诸如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物;(10)络合剂,诸如改性和未改性环糊精;以及(11)着色剂。在胶囊(包括撒布胶囊和明

胶胶囊)、片剂和丸剂的情况下,药物组合物还可以包含缓冲剂。在使用赋形剂诸如乳糖或乳糖以及高分子量聚乙二醇等的软填充和硬填充的明胶胶囊中还可以采用类似类型的固体组合物作为填充剂。

[0401] 可以任选地与一种或多种辅助成分通过压制或模制来制备片剂。可以使用粘合剂(例如,明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,淀粉乙醇酸钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备压缩片剂。可通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物来制备模制片剂。

[0402] 可以任选地用包衣和外壳,诸如肠溶包衣和药物制剂领域熟知的其他包衣对药物组合物的片剂和其他固体剂型,诸如糖衣丸、胶囊(包括撒布胶囊和明胶胶囊)、丸剂和颗粒剂进行刻痕或制备。也可以使用例如提供所需释放曲线的不同比例的羟丙基甲基纤维素、其他聚合物基质、脂质体和/或微球来配制它们,以提供其中活性成分的缓慢或受控释放。可以通过例如细菌截留过滤器进行过滤来对它们进行灭菌,或者通过掺入可在使用前立即溶解在无菌水或一些其他无菌注射介质中的无菌固体组合物形式的灭菌剂来对它们进行灭菌。这些组合物还可以任选地含有不透明剂,并且可以是这样的组合物,其仅或优选地在胃肠道的特定部分中任选地以延迟的方式释放活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。如果合适,活性成分也可以是与一种或多种上述赋形剂的微囊化形式。

[0403] 可用于口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、用于重构的冻干剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除所述活性成分之外,所述液体剂型可以包含本领域常用的惰性稀释剂,诸如,例如,水或其他溶剂、环糊精及其衍生物、增溶剂以及乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(具体地说,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油以及芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇以及脱水山梨醇的脂肪酸酯及其混合物。

[0404] 除惰性稀释剂外,口服组合物还可包含佐剂,诸如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂、着色剂、芳香剂以及防腐剂。

[0405] 除活性成分之外,混悬剂还可以包含助悬剂,例如乙氧基化异十八醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂以及黄芪胶、及其混合物。

[0406] 用于直肠、阴道或尿道施用的药物组合物制剂可以以栓剂的形式存在,其可以通过将一种或多种活性化合物与一种或多种合适的非刺激性赋形剂或载体混合来制备,所述赋形剂或载体包括例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸盐,并且其在室温下为固体,但在体温下为液体,因此将在直肠或阴道腔中融化并释放活性化合物。

[0407] 用于口腔施用的药物组合物的制剂可以呈现为漱口剂、或口腔喷雾剂、或口腔软膏。

[0408] 可替代地或另外地,可以配制组合物用于通过导管、支架、管线或其他腔内装置递送。通过此类装置的递送尤其可用于递送至膀胱、尿道、输尿管、直肠或肠。

[0409] 适用于阴道施用的制剂还包括含有本领域已知适当的此类载体的阴道栓剂、卫生棉条、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾制剂。

[0410] 用于局部或透皮施用的剂型包括粉剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶、溶液、贴剂和吸入剂。可以在无菌条件下将所述活性化合物与药学上可接受的载体,和与可能必需的任何防腐剂、缓冲剂、或推进剂进行混合。

[0411] 除活性化合物之外，所述软膏、糊剂、乳膏和凝胶可以包含赋形剂，诸如动物和蔬菜脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄芪胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石以及氧化锌、或其混合物。

[0412] 除活性化合物之外，粉末和喷雾剂可以含有赋形剂如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙以及聚酰胺粉末、或这些物质的混合物。喷雾剂可以额外地包含常规推进剂，诸如氯氟烃和挥发性未取代的烃(诸如丁烷或丙烷)。

[0413] 透皮贴剂具有向身体提供本公开的化合物的受控递送的额外优点。此类剂型可以通过将活性化合物溶解或分散在合适的介质中来制备。吸收促进剂也可用于增加化合物穿过皮肤的流量。可通过提供速率控制膜或将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制此流量的速率。

[0414] 眼用制剂、眼用软膏、粉剂、溶液等也被认为在本公开的范围内。示例性眼用制剂描述于美国公开号2005/0080056、2005/0059744、2005/0031697和2005/004074以及美国专利号6,583,124中，所述专利的内容以引用方式并入本文。需要时，液体眼用制剂具有类似于泪液、房水或玻璃体液的性质，或者与此类流体相容。优选的施用途径为局部施用(例如，局部施用，诸如滴眼液，或通过植入物施用)。

[0415] 如本文所用，短语“胃肠外施用(parenteral administration和administered parenterally)”是指除肠内和局部施用(通常通过注射)以外的施用方式，并未包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、被膜下、蛛网膜下、椎管内和胸骨内注射和输注。

[0416] 适用于胃肠外施用的药物组合物包含一种或多种活性化合物与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水性或非水性溶液、分散体、悬浮液或乳液或可在使用前重构为无菌注射溶液或分散体的无菌粉末的组合，后者可包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质或悬浮剂或增稠剂。

[0417] 本公开的药物组合物中可以采用的适合的水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)、及其适合混合物、植物油(诸如橄榄油)、以及可注射的有机酯(诸如油酸乙酯)。适当流动性可例如通过使用包覆材料(如卵磷脂(lecithin))、在分散液的情况下通过维持所需粒度以及通过使用表面活性剂加以维持。

[0418] 这些组合物也可含有佐剂，如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。对微生物作用的预防可通过包含各种抗细菌剂和抗真菌剂，例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等来确保。还可期望在组合物中包含等渗剂，例如糖、氯化钠等。另外，注射用药物形式的延长吸收可以通过包含延迟吸收剂诸如单硬脂酸铝和明胶来完成。

[0419] 在某些情况下，为了延长药物的作用，需要减缓药物从皮下或肌肉注射的吸收。这可通过使用水溶性不良的结晶或非晶物质的液体混悬液来达成。药物的吸收速率则取决于它的溶解速率，所述溶解速率又可取决于晶体大小和结晶形式。或者，通过将药物溶解或悬浮于油媒介物中来完成肠胃外施用的药物形式的延迟吸收。

[0420] 可注射储库形式为通过在诸如聚丙交酯-聚乙交酯的可生物降解聚合物中形成主题化合物的微胶囊基质来制备。根据药物与聚合物的比及所使用的特定聚合物的性质，可以控制药物释放速率。其它生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还通过将所述药物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备储库式可注射制剂。

[0421] 为了在本公开的方法中使用,活性化合物可以本身或作为含有例如0.1至99.5%(更优选地0.5至90%)活性成分与药学上可接受的载体的组合的药物组合物给药。

[0422] 引入的方法也可由再充电或生物可降解装置提供。近年来,已开发了各种缓释聚合物装置,并进行了体内测试,用于药物,包括蛋白质生物药物的受控递送。多种生物相容性聚合物(包括水凝胶),包括可生物降解和不可降解的聚合物,可用于形成在特定靶位点持续释放化合物的植入物。

[0423] 药物组合物中活性成分的实际剂量水平可以变化,以便获得对于特定患者、组合物和施用方式有效实现所需治疗反应且对患者无毒性的活性成分的量。

[0424] 所选择的剂量水平将取决于多种因素,包括所用特定化合物或化合物组合或其酯、盐或酰胺的活性,施用途径,施用时间,所用特定化合物的排泄速率,治疗持续时间,与所用特定化合物组合使用的其他药物、化合物和/或材料,所治疗受试者的年龄、性别、体重、疾患、总体健康和既往病史,以及医学领域熟知的类似因素。

[0425] 具有本领域普通技能的医师或兽医可以容易地确定和开出所需药物组合物的治疗有效量。例如,医生或兽医可以比所需水平低的水平开始药物组合物或化合物的剂量,以便达到期望的治疗效果,并逐渐增加剂量,直到达到期望的效果。"治疗有效量"意指足以引起所需治疗效果的化合物浓度。一般认为,化合物的有效量将根据受试者的体重、性别、年龄和病史而变化。影响有效量的其他因素可包括但不限于受试者疾患的严重性、所治疗的疾病、化合物的稳定性以及在需要时与本公开的化合物一起施用的另一种类型的治疗剂。可以通过多次施用所述药剂来递送更大的总剂量。确定功效和剂量的方法为本领域技术人员已知的(Isselbacher等人.(1996)Harrison's Principles of Internal Medicine第13版,1814-1882,所述文献以引用方式并入本文)。

[0426] 通常,用于本公开的组合物和方法中的活性化合物的合适日剂量将为有效产生治疗效果的最低剂量的化合物量。这种有效剂量通常取决于上述因素。

[0427] 如果需要,活性化合物的有效日剂量可以在一天中的适当间隔以一、二、三、四、五、六或更多个分剂量,任选地以单位剂型单独施用。在本公开的某些实施方案中,活性化合物可以每天施用两次或三次。在优选的实施方案中,活性化合物将每天施用一次。

[0428] 在某些实施方案中,本公开的化合物可以单独使用或与另一种类型的治疗剂联合施用。如本文所用,短语"联合施用"是指两种或更多种不同治疗化合物的任何施用形式,使得在施用第二种化合物的同时,先前施用的治疗化合物在体内仍然有效(例如,两种化合物在受试者中同时有效,这可包括两种化合物的协同作用)。例如,不同的治疗化合物可以在同一制剂中或在单独的制剂中同时或相继施用。在某些实施方案中,不同的治疗化合物可以在1小时、12小时、24小时、36小时、48小时、72小时或一周内施用。因此,接受这种治疗的受试者可以受益于不同治疗化合物的组合作用。

[0429] 在某些实施方案中,本公开的化合物与一种或多种另外的治疗剂(例如,一种或多种另外的化学治疗剂)的联合施用相对于本公开的化合物(例如,式I或Ia化合物)或一种或多种另外的治疗剂的每次单独施用提供了改善的功效。在某些这样的实施方案中,联合施用提供了累加效应,其中累加效应是指本公开的化合物和一种或多种另外的治疗剂单独施用的每种效应的总和。

[0430] 本公开包括本公开的化合物的药学上可接受的盐在本公开的组合物和方法中的

用途。在某些实施方案中，本公开的预期盐包括但不限于烷基铵盐、二烷基铵盐、三烷基铵盐或四烷基铵盐。在某些实施方案中，本公开的预期盐包括但不限于L-精氨酸盐、苯乙苄胺盐(benenthamine)、苄星青霉素盐、甜菜碱盐、氢氧化钙、胆碱盐、二甲基乙醇胺盐(deanol)、二乙醇胺盐、二乙胺盐、2-(二乙基氨基)乙醇盐、乙醇胺盐、乙二胺盐、N-甲基葡糖胺盐、海巴明青霉素盐(hydrabamine)、1H-咪唑盐、锂盐、L-赖氨酸盐、镁盐、4-(2-羟乙基)吗啉盐、哌嗪盐、钾盐、1-(2-羟乙基)吡咯烷盐、钠盐、三乙醇胺盐、氨丁三醇盐和锌盐。在某些实施方案中，本公开的预期盐包括但不限于Na盐、Ca盐、K盐、Mg盐、Zn盐或其他金属盐。

[0431] 药学上可接受的酸加成盐也可以以各种溶剂化物的形式存在，例如与水、甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺等的溶剂化物。也可以制备此类溶剂化物的混合物。此类溶剂化物的来源可以来自结晶的溶剂，为制备或结晶的溶剂所固有的，或者为此类溶剂所附带的。

[0432] 药学上可接受的阴离子盐包括乙酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate)、苯甲酸盐、苯磺酸盐(besylate)、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、癸酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酸盐、己酸盐、羟基萘酸盐、碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、辛酸盐、油酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、氯茶碱炎和甲苯磺酸盐。

[0433] 湿润剂、乳化剂和润滑剂，诸如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁，以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中。

[0434] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包括：(1)水溶性抗氧化剂，诸如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等；(2)油溶性抗氧化剂，诸如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、α-生育酚等；和(3)金属螯合剂，诸如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等。

[0435] 现在对本公开进行一般性描述，通过参考以下实施例将更容易理解本公开，所述实施例仅出于说明本公开的某些方面和实施方案的目的而包括在内，并且不意图限制本公开。

[0436] 一般合成程序

[0437] 用于制备这些化合物的原料和试剂可以从商业供应商例如Aldrich Chemical Co.、Bachem等处获得，或者可以通过本领域公知的方法制备。这些方案仅为一些方法的说明，通过这些方法可以合成本文公开的化合物，并且可以对这些方案进行各种修改，并且这些修改将由本领域技术人员参考本公开来提出。如果需要，可以使用常规技术(包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法等)来分离和纯化反应的起始材料、中间体和最终产物，并且可以使用常规手段(包括物理常数和光谱数据)对其进行表征。在某些情况下，反应可产生多于一种区域异构体产物。在这些情况下，色谱法可用于分离异构体，并且NOE或NOESY NMR光谱法可用于辅助结构鉴定。

[0438] 除非另有说明，否则本文所述的反应在大气压下在约-78℃至约150℃的温度范围内进行。

[0439]

缩写	定义
溶剂	
EA、EtOAc	乙酸乙酯
PE、石油醚(pet. ether)	石油醚
THF	四氢呋喃
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMA	N,N-二甲基乙酰胺
NMP	N-甲基-2-吡咯烷酮
DMSO	二甲亚砜
IPA	异丙醇
DME	二甲氧基乙烷
MeCN、ACN	乙腈
DCE	二氯乙烷
试剂	
DAST	三氟化二乙氨基硫
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
DBAD	偶氮二甲酸二叔丁酯
DIPEA、DIEA	N,N-二异丙基乙胺
TEA	三乙胺
ATP	三磷酸腺苷
TFA	三氟乙酸
FA	甲酸
DIBAL、DIBAL-H、DIBALH	氢化二异丁基铝
AcOH、HOAc	乙酸
TES	三乙基硅烷
n-BuLi、BuLi	正丁基锂
LDA	二异丙基酰胺锂
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
NIS	N-碘代琥珀酰亚胺
NCS	N-氯代琥珀酰亚胺
DMP	戴斯-马丁过碘烷(Dess-Martin periodinane)

[0440]

缩写	定义
DEA	二乙胺
DMF-DMA	1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺
TMP	2,2,6,6-四甲基哌啶
NMO	N-甲基吗啉 N-氧化物
TBSCl	叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物
KOAc、AcOK	乙酸钾
NaOAc、AcONa	乙酸钠
SEMCl	2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯化物
tBuLi、t-BuLi	叔丁基锂
NFSI	N-氟苯磺酰亚胺
AIBN	偶氮二异丁腈
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
HOBT	羟基苯并三唑
TBAF	四正丁基氟化铵
HATU	1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸盐
XPhos	2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基联苯
cataCXium A	二(1-金刚烷基)-正丁基膦
DPPP	1,3-双(二苯基膦基)丙烷
DPPF	1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁
TfOH	三氟甲磺酸
HMTA	1,3,5,7-四氮杂金刚烷
PMBCl	对甲氧基苄基氯化物
HEPES	4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸
EGTA	乙二醇-双(2-氨基乙醚)-N,N,N′,N′-四乙酸
其他	
HPLC	高压液相色谱法
Prep	制备型
wt	野生型
rt、室温、RT	室温
SFC	超临界流体色谱法
V/V	体积/体积
LC/MS、LC-MS、LCMS	液相色谱-质谱法
MS	质谱法
ESI、ES+、ES-	电喷雾电离

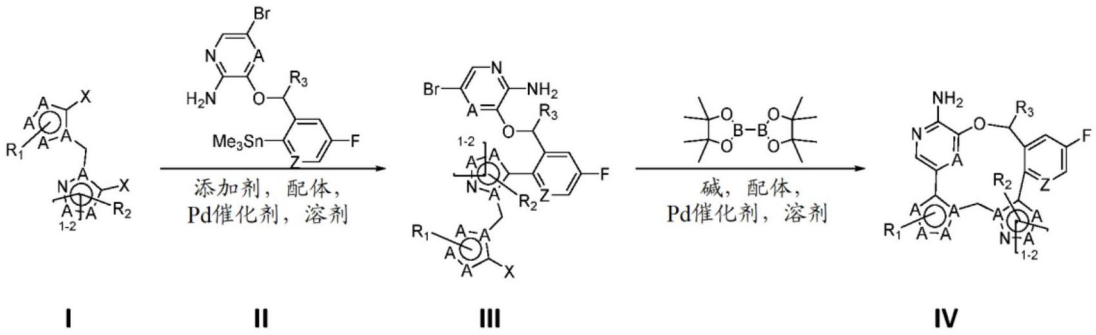
[0441]

缩写	定义
NMR	核磁共振
ppm	百万分率
sat	饱和
aq	含水
TLC	薄层色谱法
t_R	保留时间

[0442] 本发明的化合物可以通过多种合成方法制备，如本文进一步描述和说明的。本领域技术人员将理解，以下一般合成方法为代表性的，而不为限制性的。外消旋化合物可以通过手性、制备性、SFC或HPLC分离来富集对映异构体。变量A表示可与变量A的另一实例相同或不同的碳、氮或硫原子。变量X表示可与变量X的另一实例相同或不同的氯、溴或碘原子。变量Z表示可与变量Z的另一实例相同或不同的氮原子或C-H或C-F基团。

[0443] 方法A

[0444]

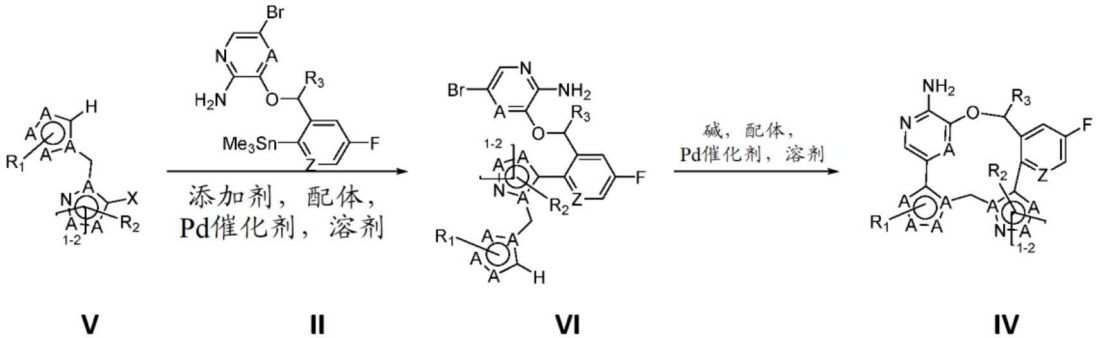


I II III IV

[0445] 多卤化物I可以使用施蒂勒偶联(Stille coupling)条件与锡烷II偶联，以提供类型III的化合物。可以任选使用包括(但不限于)LiCl或CuI的各种添加剂来促进该反应。多卤化物III的分子内闭环可以使用两步一锅法的硼化/铃木交叉偶联(Suzuki cross-coupling)条件来实现，以提供IV型化合物。

[0446] 方法B

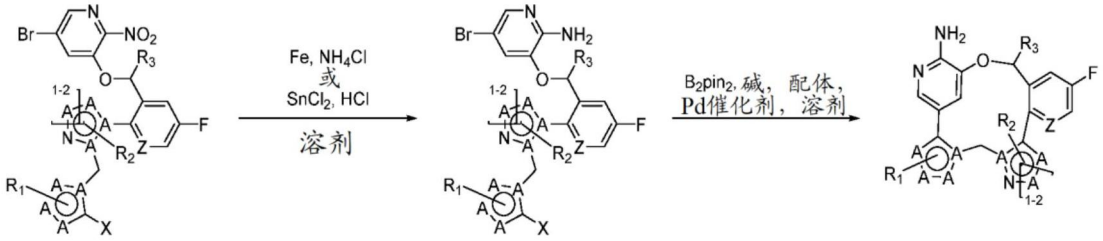
[0447]



V II VI IV

[0448] 卤化物V可以使用施蒂勒偶联(Stille coupling)条件来与锡烷II偶联，以提供VI型化合物。可以任选使用包括(但不限于)LiCl或CuI的各种添加剂来促进该反应。卤化物VI的分子内闭环可以使用C-H插入交叉偶联条件来实现，以提供IV型化合物。乙酸钾或新戊酸钾为用于大环化步骤的有效碱。

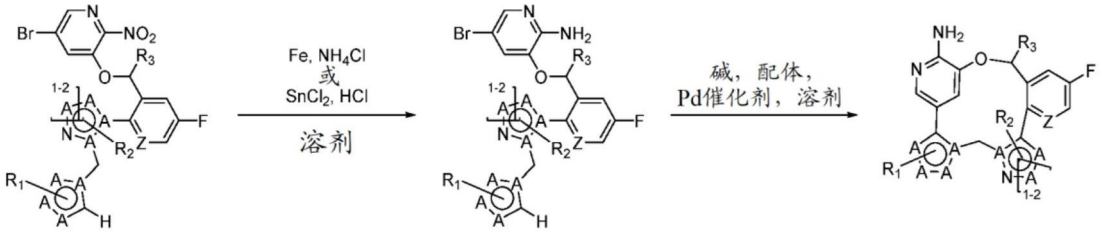
[0449] 方法C

[0450] 

VII VIII IX

[0451] 硝基吡啶VII可以用Fe金属条件还原,以提供VIII型氨基吡啶。在底物含有异噁唑部分的情况下,可以通过使用$SnCl_2$条件来提高产率。VIII的分子内闭环可以使用两步一锅法的硼化/铃木交叉偶联条件来实现,以提供IX型化合物。

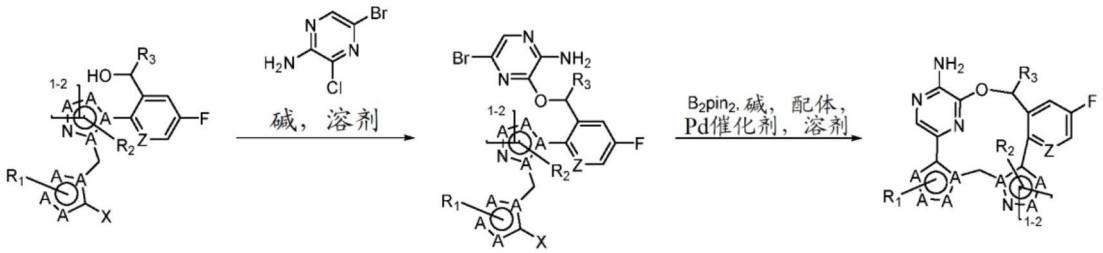
[0452] 方法D

[0453] 

X XI IX

[0454] 硝基吡啶X可以用Fe金属条件还原,以提供XI型氨基吡啶。在底物含有异噁唑部分的情况下,可以通过使用$SnCl_2$条件来提高产率。XI的分子内闭环可以使用C-H插入交叉偶联条件来实现,以提供IX型化合物。乙酸钾或新戊酸钾为用于大环化步骤的有效碱。

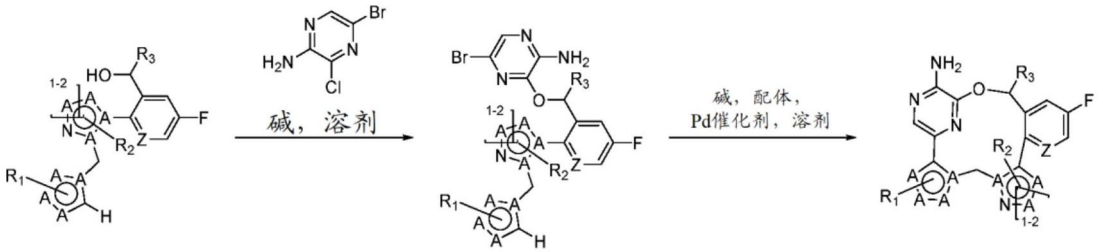
[0455] 方法E

[0456] 

XII XIII XIV XV

[0457] 醇XII可以使用SNAr偶联条件与氯吡嗪XIII反应,以形成醚XIV。XIV的分子内闭环可以使用两步一锅法的硼化/铃木交叉偶联条件来实现,以提供XV型化合物。

[0458] 方法F

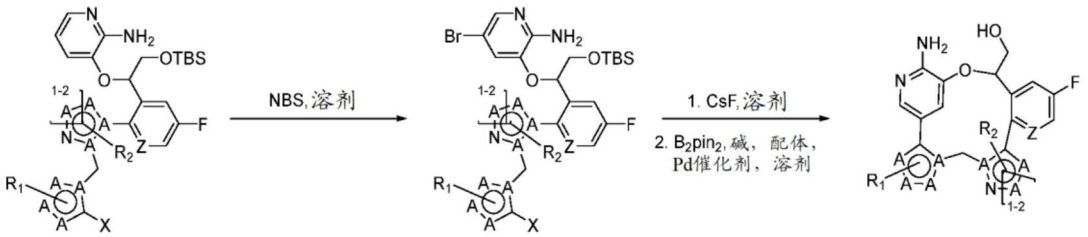
[0459] 

XVI XIII XVII XV

[0460] 醇XVI可以使用SNAr偶联条件与氯吡嗪XIII反应,以形成醚XVII。XVII的分子内闭环可以使用C-H插入交叉偶联条件来实现,以提供XV型化合物。乙酸钾或新戊酸钾为用于大

环化步骤的有效碱。

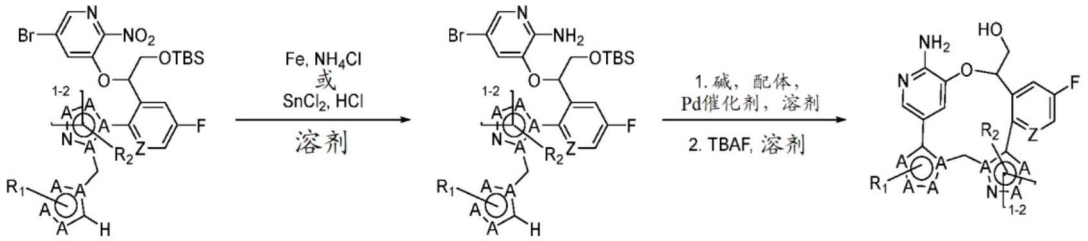
[0461] 方法G

[0462] 

XVIII XIX XX

[0463] 氨基吡啶XVIII可以用合适的溴化试剂溴化，以提供溴化物XIX。使用合适的氟离子源将XIX脱甲硅烷基，随后使用两步一锅法的硼化/铃木交叉偶联条件进行分子内闭环，可以得到XX型化合物。

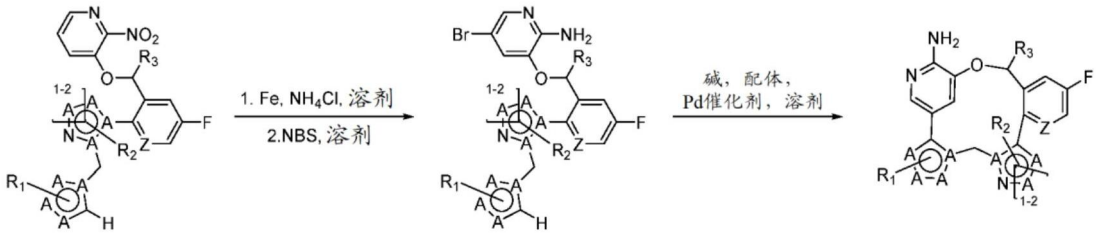
[0464] 方法H

[0465] 

XXI XXII XX

[0466] 硝基吡啶XXI可以用Fe金属条件还原，以提供XXII型氨基吡啶。在底物含有异噁唑部分的情况下，可以通过使用$SnCl_2$条件来提高产率。使用C-H插入交叉偶联条件使XXII进行分子内闭环，随后进行TBAF脱甲硅烷化，得到XX型化合物。乙酸钾或新戊酸钾为用于大环化步骤的有效碱。

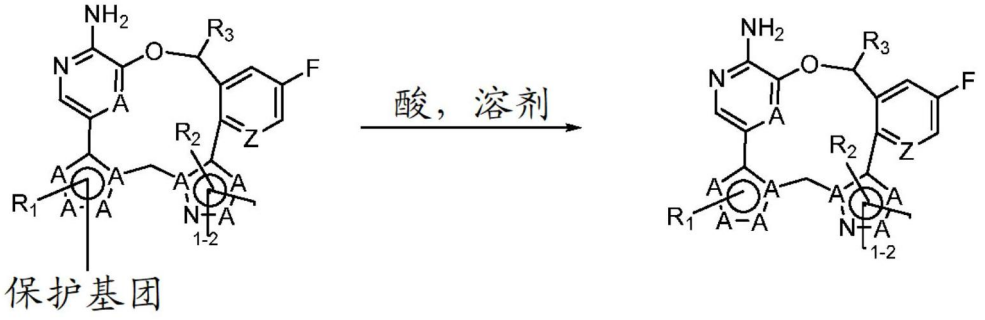
[0467] 方法I

[0468] 

XXIII XI IX

[0469] 硝基吡啶XXIII可以通过使用Fe金属条件还原，随后用合适的溴化试剂溴化来转化为化合物XI。XI的分子内闭环可以使用C-H插入交叉偶联条件来实现，以提供IX型化合物。乙酸钾或新戊酸钾为用于大环化步骤的有效碱。

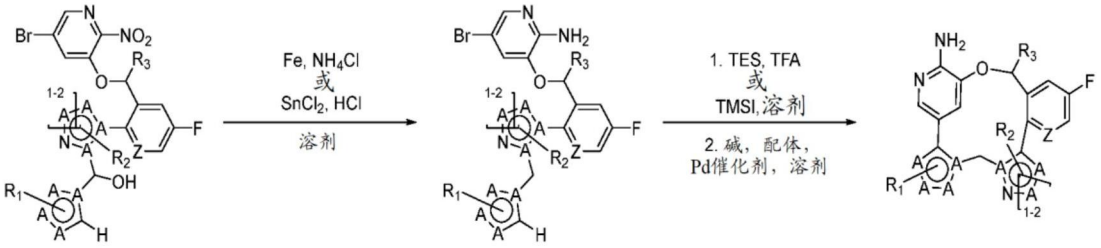
[0470] 方法J

[0471] 

XXIV IV

[0472] XXIV型化合物可以通过在溶液中用合适的酸(例如TFA或HCl)处理来去保护，得到IV型化合物。适于该方法的保护基团包括但不限于甲氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、四氢吡喃基和对甲氧基苄基。

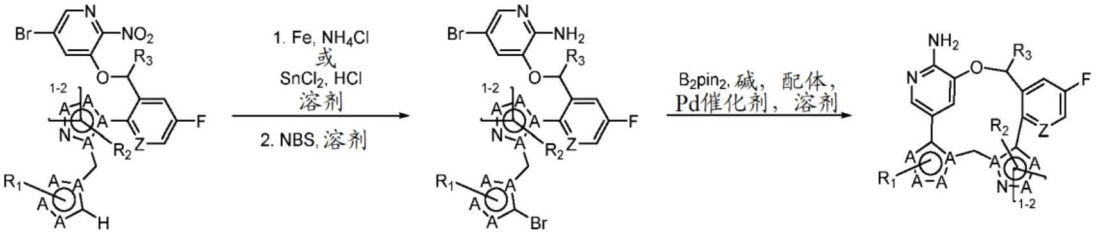
[0473] 方法K

[0474] 

XXV XI IX

[0475] 硝基吡啶XXV可以用Fe金属条件还原，以提供XI型氨基吡啶。在底物含有异噁唑部分的情况下，可以通过使用$SnCl_2$条件来提高产率。XI的分子内闭环可以使用C-H插入交叉偶联条件来实现，以提供IX型化合物。乙酸钾或新戊酸钾为用于大环化步骤的有效碱。

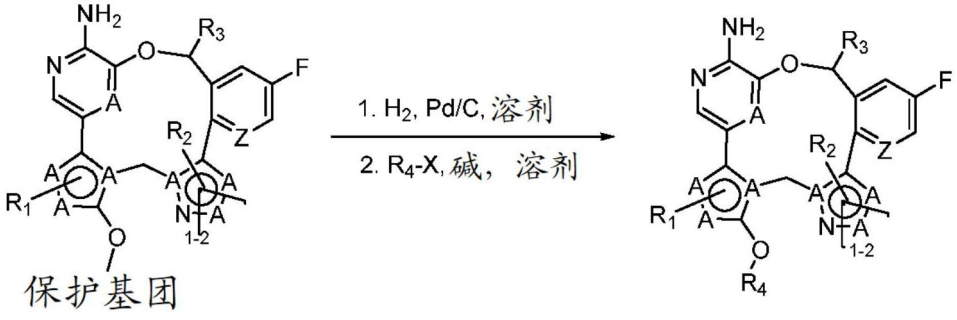
[0476] 方法L

[0477] 

X XXVI IX

[0478] 硝基吡啶X可以用铁金属还原，并且然后用NBS溴化，得到XXVI型氨基吡啶。在底物含有异噁唑部分的情况下，通过使用$SnCl_2$还原条件代替铁可以提高产率。XXVI的分子内闭环可以使用两步一锅法的硼化/铃木交叉偶联条件来实现，以提供IX型化合物。

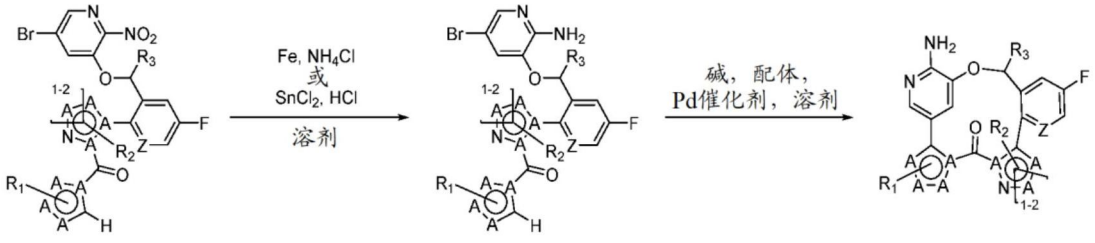
[0479] 方法M

[0480] 

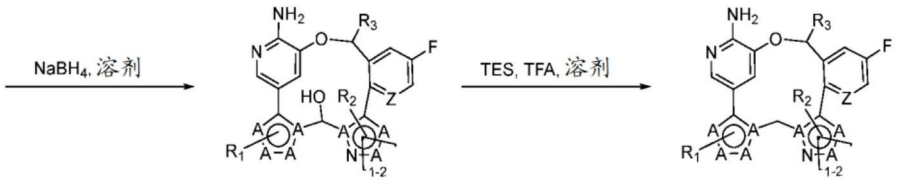
XXVII XXVIII

[0481] XXVII型化合物可以首先通过在氢气氛围下使用钯碳进行氢解来去保护，然后用烷基卤化物(例如甲基碘)将所得羟基烷基化，得到XXVIII型化合物。适于该方法的保护基团包括但不限于苄基和对甲氧基苄基。

[0482] 方法N

[0483] 

XXIX XXX XXXI



XXXII IX

[0484] 硝基吡啶XXIX可以用Fe金属条件还原，以提供XXX型氨基吡啶。在底物含有异噁唑部分的情况下，可以通过使用$SnCl_2$条件来提高产率。XXX的分子内闭环可以使用C-H插入交叉偶联条件来实现，以提供XXXI型酮。乙酸钾或新戊酸钾为用于大环化步骤的有效碱。使用硼氢化钠可以将酮XXXI还原成XXXII型醇。最后，可以使用三乙基硅烷和三氟乙酸进行脱氧，得到IX型化合物。

[0485] 本领域技术人员将认识到，如以下实施例所示，可以改变起始原料和反应条件，改变反应顺序，并采用额外步骤来产生本公开所涵盖的化合物。在某些情况下，保护某些反应性官能团可能为实现上述某些转化所必需的。一般来说，对此类保护基团的需要以及连接和去除此类基团所必需的条件为有经验的有机化学家清楚的。在本申请中提到的所有文章和参考文献的公开内容，包括专利，均以引用方式并入本文。

[0486] 以下实施例进一步说明了本公开的化合物的制备，所述实施例不应被解释为将本公开的范围或精神限制于其中所述的具体程序和化合物。

[0487] 分析方法

[0488] 使用以下方法之一收集LCMS数据：

[0489]

LCMS 方法	方法详情
A	**仪器：** Agilent1260-6125B **柱：** YMC Triart C18, 50×4.6 mm, 5 μm **流动相：** A 为 H_2O (+ 0.05% FA)并且 B 为 CH_3CN (+ 0.05% FA) **运行时间：** 20% B (0.1 min)； 20-95% B (1.4 min)； 95% B (0.7 min)； 20% B (0.5 min) **流速：** 2.5 mL / min **柱温：** 35°C **波长：** 220 nm / 254 nm
B	**仪器：** SHIMADZU 2020 **柱：** Inertsustain C18, 50×4.6 mm, 5 μm **流动相：** A 为 H_2O (+ 0.1% FA)并且 B 为 CH_3CN **运行时间：** 15% B (0.6 min)； 15-95% B (3.2 min)； 95% B (0.5 min)； 15% B (0.7 min) **流速：** 2.5 mL / min **柱温：** 35°C **波长：** 220 nm / 254 nm
C	**仪器：** SHIMADZU 2020 **柱：** YMC-Triart C18, 50×4.6 mm, 5 μm **流动相：** A 为 H_2O (+ 0.1% FA)并且 B 为 CH_3CN **运行时间：** 20% B (0.1 min)； 20-95% B (1.7 min)； 95% B (0.7 min)； 20% B (0.4 min) **流速：** 2.5 mL / min **柱温：** 35°C **波长：** 220 nm / 254 nm
D	**仪器：** SHIMADZU 2020 **柱：** YMC-Triart C18, 50×4.6 mm, 5 μm **流动相：** A 为 H_2O (+ 0.1% FA)并且 B 为 CH_3CN **运行时间：** 0% B (0.6 min)； 0-50% B (3.2 min)； 50% B (0.5 min)； 0% B (0.4 min) **流速：** 2.5 mL / min **柱温：** 35°C **波长：** 220 nm / 254 nm

[0490]

E	**仪器：** SHIMADZU 2020 **柱：** Inertsustain C18, 50×4.6 mm, 5 μm **流动相：** A 为 H_2O (+ 0.1% FA)并且 B 为 CH_3CN **运行时间：** 0% B (0.1 min)；0-50% B (1.7 min)；50% B (0.7 min)；0% B (0.4 min) **流速：** 2.5 mL / min **柱温：** 35°C **波长：** 220 nm / 254 nm
F	**仪器：** SHIMADZU 2020 **柱：** Shim-pack GIST C18, 50×4.6 mm, 5 μm **流动相：** A 为 H_2O (+ 0.1% FA)并且 B 为 CH_3CN **运行时间：** 20% B (0.1 min)；20-95% B (1.7 min)；95% B (0.7 min)；20% B (0.4 min) **流速：** 2.5 mL / min **柱温：** 35°C **波长：** 220nm / 254nm
G	**仪器：** SHIMADZU 2020 **柱：** Shim-pack GIST C18, 50×4.6 mm, 5 μm **流动相：** A 为 H_2O (+ 0.1% FA)并且 B 为 CH_3CN **运行时间：** 0% B (0.6 min)；0-50% B (3.2 min)；50% B (0.5 min)；0% B (0.4 min) **流速：** 2.5 mL / min **柱温：** 35°C **波长：** 220nm / 254nm
H	**仪器：** SHIMADZU 2020 **柱：** Inertsil ODS-3 C18, 50×4.6 mm, 5 μm **流动相：** A 为 H_2O (+ 0.04%NH_3 水溶液)并且 B 为 CH_3CN **运行时间：** 20% B (0.1 min)；20-95% B (1.7 min)；95% B (0.7 min)；20% B (0.4 min) **流速：** 2.5 mL / min **柱温：** 35°C **波长：** 220nm / 254nm

[0491]

I	**仪器：** SHIMADZU 2010 **柱：** Shim-pack GIST C18, 50×4.6 mm, 5 μm **流动相：** A 为在 H_2O + 0.05% FA 中的 10% CH_3CN 并且 B 为 CH_3CN **运行时间：** 20-95% B (1.8 min); 95% B (0.9 min) **流速：** 2.3 mL / min **柱温：** 40 °C **波长：** 220nm / 254nm
J	**仪器：** SHIMADZU 2020 **柱：** Inertsil ODS-3 C18, 50×4.6 mm, 5 μm **流动相：** A 为 H_2O (+ 0.04%NH_3 水溶液)并且 B 为 CH_3CN **运行时间：** 15% B (0.6 min); 15-95% B (3.2 min); 95% B (0.5 min); 15% B (0.4 min) **流速：** 2.5 mL / min **柱温：** 35°C **波长：** 220nm / 254nm
K	**仪器：** SHIMADZU 2020 **柱：** Kromasil EternityXT C18, 50×4.6 mm, 5 μm **流动相：** A 为 H_2O (+ 0.1% FA)并且 B 为 CH_3CN **运行时间：** 20% B (0.1 min); 20-95% B (1.7 min); 95% B (0.7 min); 20% B (0.4 min) **流速：** 2.5 mL / min **柱温：** 35°C **波长：** 220nm / 254nm
L	**仪器：** SHIMADZU 2020 **柱：** YMC Triart C18, 50×4.6 mm, 5 μm **流动相：** A 为 H_2O (+ 0.1% FA)并且 B 为 CH_3CN **运行时间：** 15% B (0.6 min); 15-95% B (3.2 min); 95% B (0.5 min); 15% B (0.4 min) **流速：** 2.5 mL / min **柱温：** 35°C **波长：** 220nm / 254nm

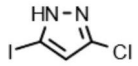
[0492]

M	**仪器：** SHIMADZU 2020 **柱：** Shim-pack GIST C18, 50×4.6 mm, 5 μm **流动相：** A 为 H_2O (+ 0.05% FA)并且 B 为 CH_3CN **运行时间：** 0% B (0.6 min); 0-70% B (3.2 min); 70% B (0.5 min); 0% B (0.4 min) **流速：** 2.5 mL / min **柱温：** 35℃ **波长：** 220nm / 254nm

[0493] 合成实施例

[0494] 3-氯-5-碘-1H-吡唑的合成

[0495] 中间体

[0496] 

[0497] 在氮气气氛下，在-78℃下向3-氯-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-磺酰胺(1.90g,9.06mmol)在THF(40mL)中的溶液中逐滴添加正丁基锂(4.35mL,10.9mmol)。形成厚的沉淀，并且在添加后将溶液搅拌30min。在-78℃下，向搅拌的悬浮液中逐滴添加1-碘吡咯烷-2,5-二酮(2.24g,9.97mmol)在THF(10mL)中的溶液。1h后，将所得澄清溶液温热至室温。将反应物在0℃下用饱和NH_4Cl淬灭并用DCM(3×50mL)萃取。将有机层分离，用盐水洗涤，用无水Na_2SO_4干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(30％在PE中的EtOAc)纯化残余物，得到呈白色固体状的3-氯-5-碘-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-磺酰胺(3.0g，产率：89％)。LC/MS(ESI)：m/z＝336 $[M+H]^+$。

[0498] 在带有磁力搅拌器的圆底烧瓶中，将含3-氯-5-碘-N,N-二甲基-1H-吡唑-1-磺酰胺(3.00g,8.94mmol)的DCM(8mL)冷却至0℃并用TFA(8.0mL,108mmol)处理。将混合物搅拌1.5h。将反应物用饱和$NaHCO_3$淬灭并用EA(2×50mL)萃取。将萃取物用无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩，得到呈黄色固体状的粗制3-氯-5-碘-1H-吡唑(2.1g，产率：100％)。LC/MS(ESI)：m/z＝229$[M+H]^+$。

[0499] (硝基甲基)环丁烷的合成

[0500] 

[0501] 在0℃下向(硝基亚甲基)环丁烷(9.8g,86.63mmol)在MeOH(50mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(4.94g,130mmol)，并在0℃下搅拌60min。通过添加冷水淬灭反应物并过滤。将滤液溶解在EtOAc中，用水洗涤一次，用盐水洗涤一次，用无水Na_2SO_4干燥并过滤。浓缩滤液得到残余物，将其通过快速色谱法(0→5％在DCM中的MeOH)纯化，得到呈无色油状物的(硝基甲基)环丁烷(4.4g,44％产率)。LC/MS ESI(m/z)：116$[M+H]^+$。

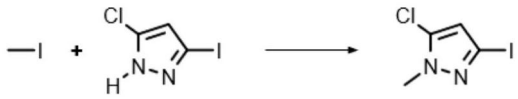
[0502] (5-溴-1,3-噻唑-4-基)甲醇的合成

[0503] 

[0504] 在0℃下向5-溴-1,3-噻唑-4-甲酸甲酯(5.00g,22.5mmol)在THF(100mL)中的溶液

中添加$LiBH_4$(2.94g,135mmol)。然后将MeOH(10mL)逐滴添加到上述溶液中。将混合物在室温下搅拌16h。将反应物用水淬灭并用EA(50mL x 3)萃取。将有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到呈浅黄色固体状的粗制(5-溴-1,3-噻唑-4-基)甲醇(1.00g,23%产率)。LC/MS ESI(m/z):194$[M+H]^+$。

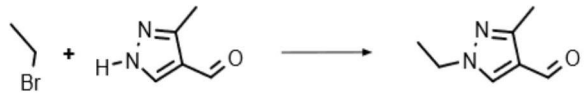
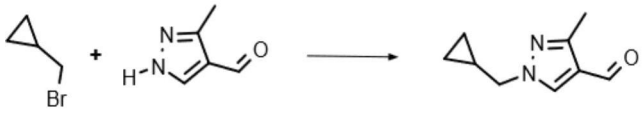
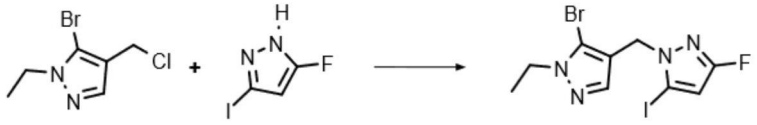
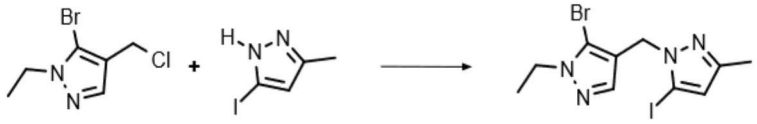
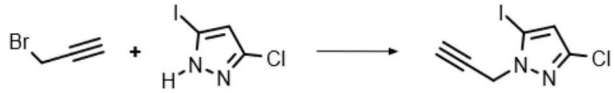
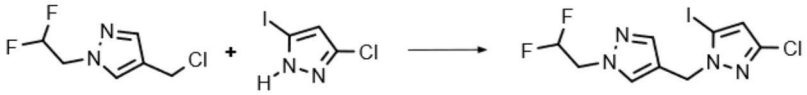
[0505] 5-氯-3-碘-1-甲基-1H-吡唑的合成

[0506] 

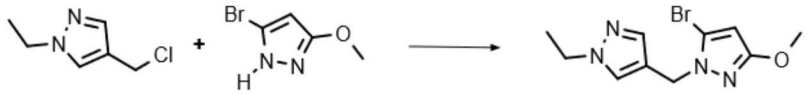
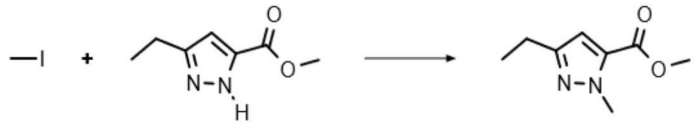
[0507] 在25℃下向5-氯-3-碘-1H-吡唑(100mg,0.440mmol)和K_2CO_3(121mg,0.880mmol)在DMF(8mL)中的混合物中添加碘甲烷(0.03mL,0.5mmol)。然后将混合物在室温下搅拌30min。将反应混合物用冰水淬灭,用EA萃取两次,用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色液体状的粗制5-氯-3-碘-1-甲基-1H-吡唑(100mg,94%产率)。材料可以按原样使用,或者通过快速色谱法-、高压-色谱法或超临界流体色谱法纯化以分离可能的位置异构体。LC/MS(ESI)m/z:243$[M+H]^+$。

[0508] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0509]

1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛	
	m/z (ESI): 139 [M+H]
1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛	
	m/z (ESI): 165 [M+H]
5-溴-1-乙基-4-((3-氟-5-碘-1H-吡唑-1-基)甲基)-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 399 [M+H]
5-溴-1-乙基-4-((5-碘-3-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 395 [M+H]
3-氯-5-碘-1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 267 [M+H]
3-氯-1-{[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-碘-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 373 [M+H]
1-异丁基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛	
	m/z (ESI): 167 [M+H]

[0510]

1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 165 [M+H]
5-溴-1-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-甲氧基-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 285 [M+H]
3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯	
	m/z (ESI): 169 [M+H]

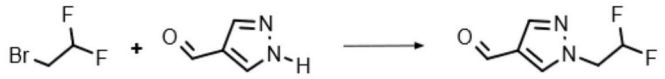
[0511] 1-乙基-1H-吡咯-3-甲醛的合成

[0512] 

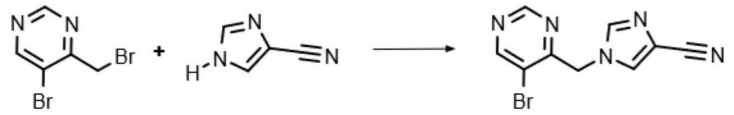
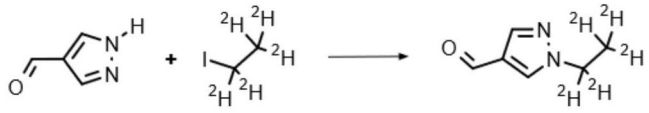
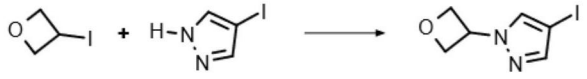
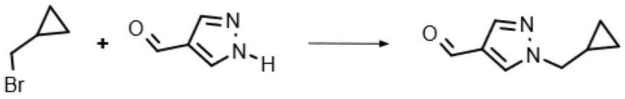
[0513] 在0℃下向1H-吡咯-3-甲醛(5.00g,52.6mmol)在DMF(30mL)中的溶液中添加K_2CO_3(12.4g,89.4mmol)和碘乙烷(5.0mL,63mmol)。将混合物在室温下搅拌16h,过滤,并且将滤液用乙酸乙酯(30mL)稀释。将溶液用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并浓缩。通过快速色谱法(0%→35%在PE中的EA)纯化残余物,得到呈黄色油状物的1-乙基-1H-吡咯-3-甲醛(4.0g,62%产率)。LC/MS(ESI)m/z:124.1$[M+H]^+$。

[0514] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0515]

1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-甲醛	
	m/z (ESI): 161 [M+H]
4-氯-1-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 211 [M+H]
1-((5-溴嘧啶-4-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲腈	

[0516]

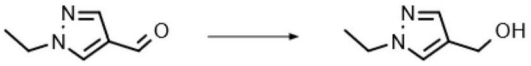
	m/z (ESI): 264 [M+H]
1-(乙基-d5)-1H-吡唑-4-甲醛	
	m/z (ESI): 130 [M+H]
4-碘-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 251 [M+H]
1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-甲醛	
	m/z (ESI): 151 [M+H]

[0517] 3-乙基异噁唑-5-甲醛的合成

[0518] 

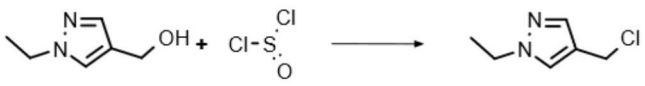
[0519] 在0℃下向(3-乙基异噁唑-5-基)甲醇(4.00g,31.5mmol)在DCM(100mL)中的溶液中添加DMP(16.01g,37.75mmol)并将混合物在室温下搅拌1h(可以添加额外当量的氧化剂以确保含有多个醇基团的底物完全氧化)。将混合物用饱和$Na_2S_2O_3$(100mL)和饱和$NaHCO_3$(100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并浓缩至干燥。通过快速硅胶色谱法(20%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈黄色油状物的3-乙基异噁唑-5-甲醛(3.37g,产率:86%)。LC/MS(ESI):m/z=126$[M+H]^+$。

[0520] (1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲醇的合成

[0521] 

[0522] 在-78℃下向1-乙基-1H-吡唑-4-甲醛(2.10g,16.9mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加氢化二异丁基铝(13.5mL,20.3mmol)(可修改该方案以通过增加还原剂的当量数来使酯完全还原成醇)。将混合物在-78℃下搅拌0.5h,然后升温至25℃持续1h。将反应物用饱和NH_4Cl水溶液(5mL)淬灭并用EtOAc(15mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,并用无水Na_2SO_4干燥,然后浓缩。通过快速色谱法(50→100%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的(1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲醇(480mg,产率:23%)。LCMS(ESI)m/z:127$[M+H]^+$。

[0523] 4-(氯甲基)-1-乙基-1H-吡唑的合成

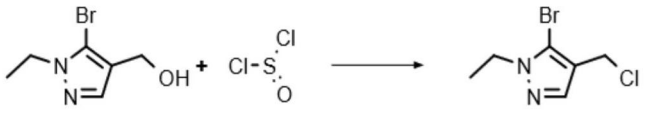
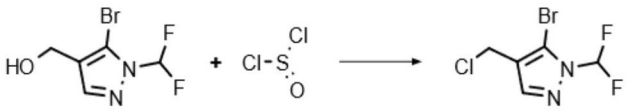
[0524] 

[0525] 在N_2氛围下在0℃下向(1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲醇(1.40g,11.1mmol)在DCM(15mL)中的溶液中逐滴添加$SOCl_2$(3.96g,33.3mmol)。添加后,将混合物在0℃下搅拌2h。将

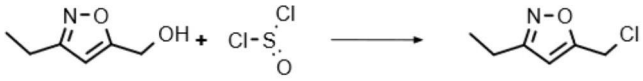
混合物浓缩至干燥，得到呈黄色油状物的粗制4-(氯甲基)-1-乙基-1H-吡唑(1.60g，100％产率)。LC/MS(ESI)m/z:145[M+H]$^+$。

[0526] 以下中间体使用类似实验方案合成：

[0527]

5-溴-4-(氯甲基)-1-乙基-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 223 [M+H]
5-溴-4-(氯甲基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 245 [M+H]

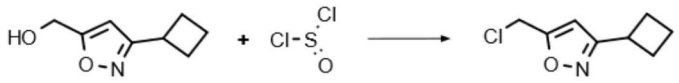
[0528] 5-(氯甲基)-3-乙基异噁唑的合成

[0529] 

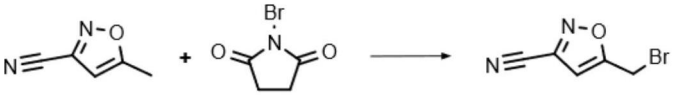
[0530] 向(3-乙基-1,2-噁唑-5-基)甲醇(4.10g,32.3mmol)在无水DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(5.8mL,42mmol)，随后在0℃下在10min时段内添加亚硫酰氯(2.8mL,39mmol)。在添加后，在N_2下将反应混合物在室温下搅拌5.0h。将反应混合物冷却至0℃并用10％NaCl水溶液淬灭。然后将混合物用DCM萃取两次，并将合并的萃取物用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤，用无水Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法(10→30％在PE中的EA)纯化残余物，得到呈黄色油状物的5-(氯甲基)-3-乙基-1,2-噁唑(4.20g，产率：90％)。LC/MS ESI(m/z):146[M+H]$^+$。

[0531] 以下中间体使用类似实验方案合成：

[0532]

5-(氯甲基)-3-环丁基异噁唑	
	m/z (ESI): 172 [M+H]

[0533] 5-(溴甲基)异噁唑-3-甲腈的合成

[0534] 

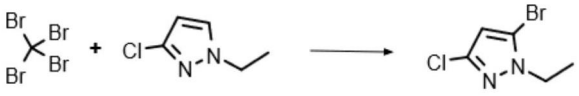
[0535] 在25℃下在N_2下向5-甲基异噁唑-3-甲腈(3.0g,28mmol)和NBS(3.2g,56mmol)在DCE(120mL)中的溶液中添加AIBN(230mg,1.40mmol)。然后将所得溶液加热至80℃并搅拌16h。冷却至室温后，将反应混合物用DCM稀释，用$NaHCO_3$饱和溶液和盐水洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(10％在PE中的EtOAc)纯化残余物，得到呈黄色油状物的5-(溴甲基)异噁唑-3-甲腈(2.2g，产率：42％)。LC/MS ESI(m/z):187[M+H]$^+$。

[0536] 5-溴-2-甲基噻唑-4-甲醛的合成

[0537] 

[0538] 在-78℃下向5-溴-2-甲基噻唑-4-甲酸乙酯(4.13g,16.5mmol)在THF(120mL)中的溶液中逐滴添加氢化二异丁基铝(16.5mL,24.8mmol,1.5M在THF中)。将混合物在-78℃下搅拌3h。3h后,将反应混合物依次用EA(50mL)、水(1.0mL)、NaOH水溶液(15%,1.0mL)稀释,然后在0℃下用水(10mL)稀释。温热至室温后,将混合物搅拌15min。添加无水$MgSO_4$,继续搅拌15min,并且然后过滤混合物以去除固体。在真空中浓缩滤液,得到呈黄色固体状的5-溴-2-甲基噻唑-4-甲醛粗品(2.59g,76%)。LC/MS ESI(m/z):206$[M+H]^+$。

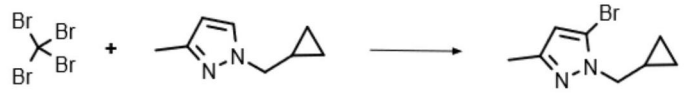
[0539] 5-溴-3-氯-1-乙基-1H-吡唑的合成

[0540] 

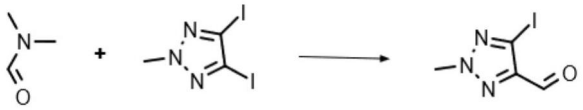
[0541] 在-78℃下向3-氯-1-乙基-1H-吡唑(3.00g,23.0mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加n-BuLi(2.5M在己烷中,10.1mL,25.3mmol)。将混合物在-78℃下搅拌1h。然后逐滴添加CBr_4(7.6g,23mmol)在THF(15mL)的溶液。将混合物在-78℃下搅拌1h,然后用水(10mL)淬灭。将混合物用EA(20mL)萃取三次。将有机层合并,用Na_2SO_4干燥,在减压下浓缩。通过快速色谱法,用在PE中的EA(0→10%)洗脱来纯化残余物,得到呈浅黄色油状物的5-溴-3-氯-1-乙基-1H-吡唑(3.5g,73%)。LC/MS(ESI):m/z=209$[M+H]^+$。

[0542] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0543]

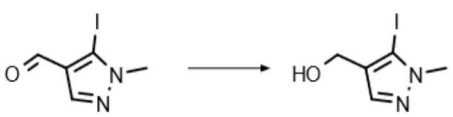
5-溴-1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 215 [M+H]

[0544] 5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-甲醛的合成

[0545] 

[0546] 向4,5-二碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑(2.5g,7.4mmol)在THF(30mL)中的溶液中添加正丁基锂(2.5M在己烷中,3.2mL,8.2mmol)并在-78℃下搅拌1h。然后将DMF(0.57mL,7.4mmol)添加到混合物中,并在-78℃下搅拌1h。将混合物在0℃下用饱和NH_4Cl水溶液(30mL)淬灭并用EA(100mL×3)萃取。将合并的有机层合并,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:EA=3:1,V/V)纯化残余物,得到呈浅黄色固体状的5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-甲醛(1.15g,65%)。LC/MS(ESI)m/z:238$[M+H]^+$。

[0547] (5-碘-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲醇的合成

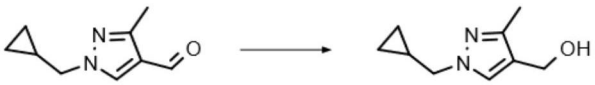
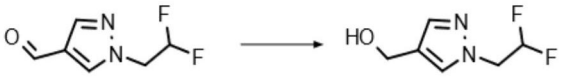
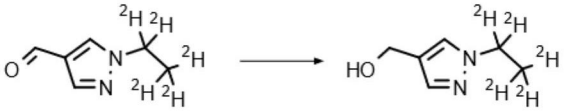
[0548] 

[0549] 在-10℃下向5-碘-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(2.00g,8.47mmol)在MeOH(30mL)中的混合物中添加$NaBH_4$(84mg,2.5mmol)。将混合物在20℃下搅拌1h。将混合物用饱和NH_4Cl

(10mL)淬灭并用EA(60mL×3)萃取。将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(5%在DCM中的MeOH)纯化残余物,得到呈淡黄色固体的(5-碘-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲醇(840mg,产率:41%)。LC/MS ESI(m/z):239[M+H]$^+$。

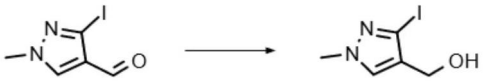
[0550] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0551]

(1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲醇	
	m/z (ESI): 153 [M+H]
[1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]甲醇	
	m/z (ESI): 167 [M+H]
(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲醇	
	m/z (ESI): 141 [M+H]
[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基]甲醇	
	m/z (ESI): 163 [M+H]
(1-(乙基-d5)-1H-吡唑-4-基)甲醇	
	m/z (ESI): 132 [M+H]

[0552]

[0553] (3-碘-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲醇的合成

[0554] 

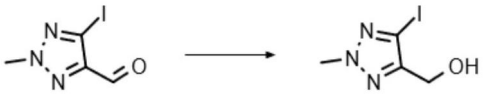
[0555] 在-70℃下向3-碘-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(2.00g,8.47mmol)在无水THF(20mL)中的溶液中逐滴添加DIBAL-H(1.0M在甲苯中,12mL,12mmol)(在需要超过一次氢负离子转移的情况下,可以利用额外当量的还原剂)。将混合物在-70℃下搅拌2h,之后用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。将所得混合物过滤,并将滤饼用THF洗涤。将合并的滤液在减压下浓缩;将残余物用DCM稀释,用水和盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→20%在PE中的EA)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(3-碘-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲醇(1.6g,79%产率)。LC/MS ESI(m/z):239[M+H]$^+$。

[0556] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0557]

(1-乙基-3-甲氧基-1H-吡唑-4-基)甲醇	
	m/z (ESI): 157 [M+H]

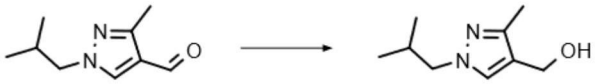
[0558] (5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇的合成

[0559] 

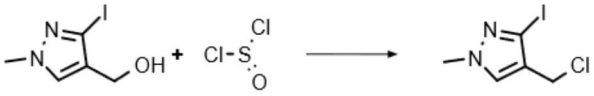
[0560] 向5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-甲醛(1.05g,4.40mmol)在MeOH(5mL)中的混合物中添加$NaBH_4$(0.15g,4.4mmol),并在0℃下搅拌1h。将混合物在0℃下用饱和NH_4Cl溶液(30mL)淬灭,并用EA(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过快速色谱法(PE:EA=1:1,V/V)纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇(960mg,91%)。LC/MS(ESI)m/z:240$[M+H]^+$。

[0561] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0562]

(1-异丁基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲醇	
	m/z (ESI): 169 [M+H]

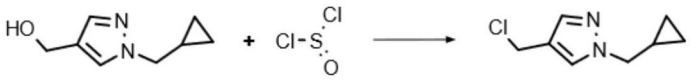
[0563] 4-(氯甲基)-3-碘-1-甲基-1H-吡唑的合成

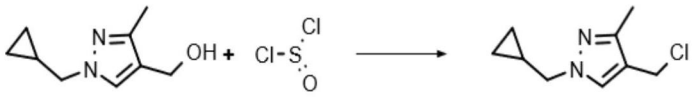
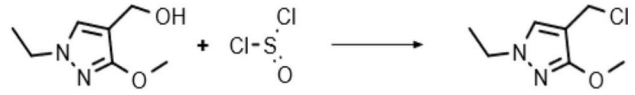
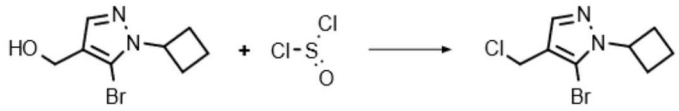
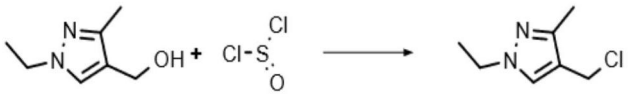
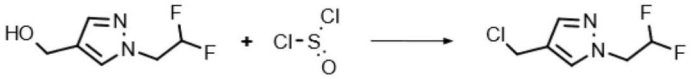
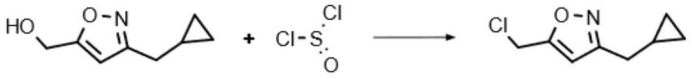
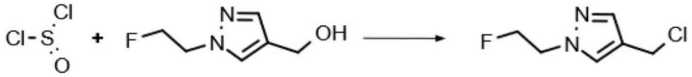
[0564] 

[0565] 在0℃下向(3-碘-1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲醇(1.00g,4.20mmol)在DCM(20mL)中的溶液中添加亚硫酰氯(0.90mL,13mmol)。在添加后,将混合物在室温下搅拌3h,然后浓缩,得到呈黄色油状物的粗制4-(氯甲基)-3-碘-1-甲基-1H-吡唑(1.0g,93%)。LCMS(ESI):m/z=257$[M+H]^+$。

[0566] 以下中间体使用类似实验方案合成:

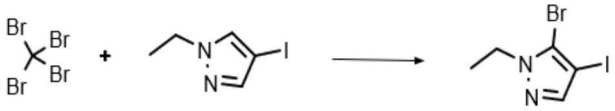
[0567]

4-(氯甲基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 171 [M+H]
4-(氯甲基)-1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑	

	m/z (ESI): 185 [M+H]
4-(氯甲基)-1-乙基-3-甲氧基-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 175 [M+H]
5-溴-4-(氯甲基)-1-环丁基-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 249 [M+H]
4-(氯甲基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 159 [M+H]
4-氯甲基-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 181 [M+H]
5-(氯甲基)-3-(环丙基甲基)异噁唑	
	m/z (ESI): 172 [M+H]
4-(氯甲基)-1-(2-氟乙基)-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 163 [M+H]

[0568]

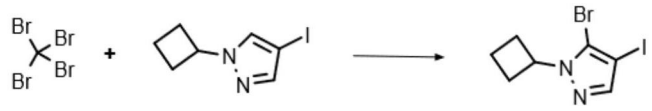
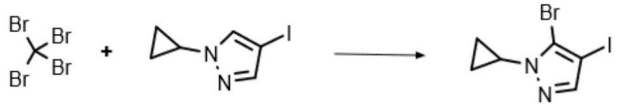
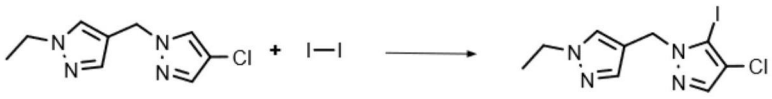
[0569] 5-溴-1-乙基-4-碘-1H-吡唑的合成

[0570] 

[0571] 在N_2气氛下在-78℃下在1h内向1-乙基-4-碘-1H-吡唑(105.0g,425.6mmol)在THF(900mL)中的溶液中逐滴添加LDA(2.0M在庚烷/THF/乙苯中,212.8mL,425.6mmol)。添加后,将混合物在-78℃下搅拌0.5h,并且然后在0.5h内逐滴添加四溴甲烷(148.0g,445.0mmol)在THF(50mL)的溶液。将混合物在-78℃下再搅拌1h。将反应烧瓶转移至冰浴中,并将混合物用NH_4Cl饱和水溶液(200mL)淬灭。将水相用DCM萃取相两次(250mL×2)。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(2%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈棕色固体状的目标产物(90g,产率:70%)。LC/MS ESI(m/z):301$[M+H]^+$。

[0572] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0573]

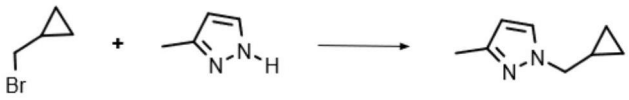
5-溴-1-环丁基-4-碘-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 327 [M+H]
5-溴-1-环丙基-4-碘-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 313 [M+H]
4-氯-1-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-碘-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 337 [M+H]

[0574] 2-乙基-4,5-二碘-2H-1,2,3-三唑的合成

[0575] 

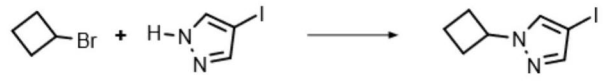
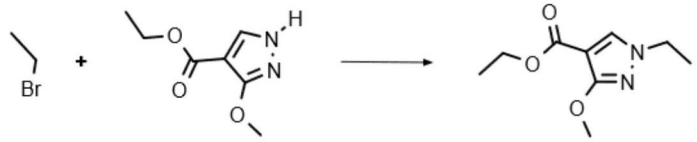
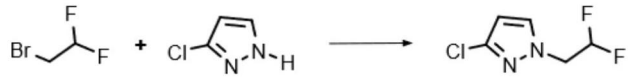
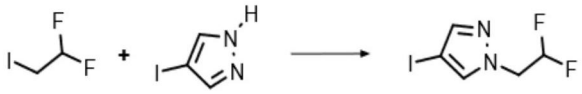
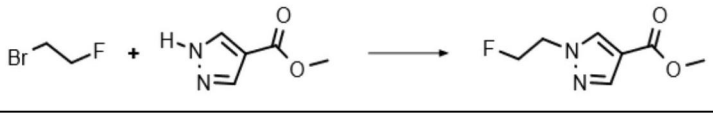
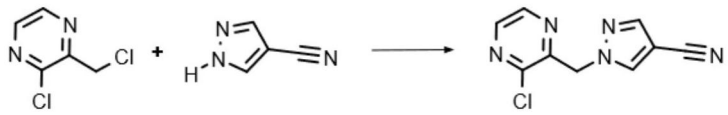
[0576] 在0℃下向4,5-二碘-2H-1,2,3-三唑(50mg,0.18mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加NaH(14mg,0.36mmol,60%在矿物油中)。然后添加碘乙烷(2.94g,0.890mmol),并将混合物在25℃下搅拌16h。将反应物在0℃下用H_2O(5mL)淬灭,然后用EtOAc(15mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,然后浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0→25%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈白色固体状的2-乙基-4,5-二碘-2H-1,2,3-三唑(1.47g,产率:68%)。LC/MS(ESI)m/z:350$[M+H]^+$。

[0577] 1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑的合成

[0578] 

[0579] 将3-甲基-1H-吡唑(5.90mL,73.1mmol)、(溴甲基)环丙烷(7.90mL,80.4mmol)和K_2CO_3(20.20g,146.2mmol)在DMF(100mL)中的混合物在80℃下搅拌16h。向反应混合物中添加水,并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体状的1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑(6.00g,60%)。LC/MS(ESI)m/z:137$[M+H]^+$。

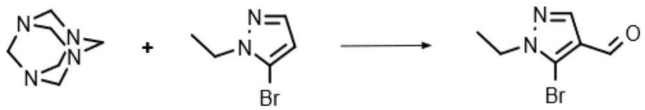
[0580] 以下中间体使用类似实验方案合成:

1-环丁基-4-碘-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 249 [M+H]
1-乙基-3-甲氧基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯	
	m/z (ESI): 199 [M+H]
3-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 167 [M+H]
1-(2,2-二氟乙基)-4-碘-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 259 [M+H]
1-(环丙基甲基)-4-碘-3-甲基-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 263 [M+H]
1-(2-氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯	
	m/z (ESI): 173 [M+H]
1-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲腈	
	m/z (ESI): 220 [M+H]

[0581]

[0582]

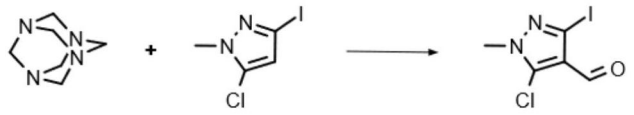
[0583] 5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-甲醛的合成

[0584] 

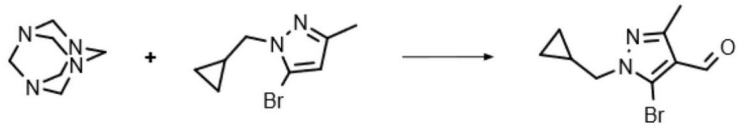
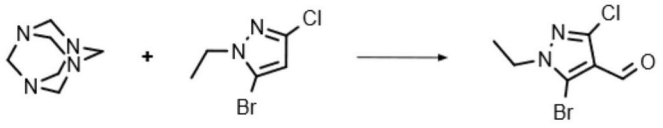
[0585] 在0℃下向5-溴-1-乙基-1H-吡唑(100g,571mmol)在TFA(700mL)中的溶液中添加1,3,5,7-四氮杂金刚烷(120g,857mmol)。将所得混合物在90℃下搅拌16h。在冷却至室温后,将混合物在减压下浓缩,以去除大部分TFA。将残余物用DCM(600mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(10%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈白色固体的5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-甲醛(60g,产率:52%)。LC/MS ESI(m/

z):203[M+H]$^+$。

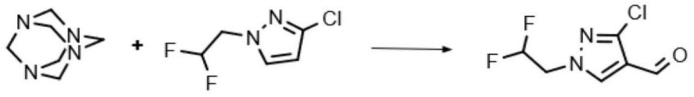
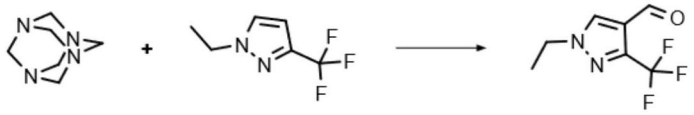
[0586] 以下中间体使用类似实验方案合成：

5-氯-3-碘-(1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛)	
	m/z (ESI): 271 [M+H]

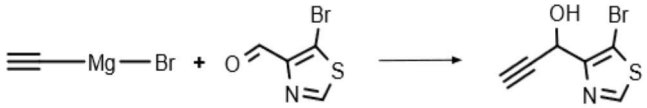
[0587]

5-溴-1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛	
	m/z (ESI): 243 [M+H]
5-溴-3-氯-1-乙基-1H-吡唑-4-甲醛	
	m/z (ESI): 237 [M+H]
3-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-甲醛	

[0588]

	m/z (ESI): 195 [M+H]
1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醛	
	m/z (ESI): 193 [M+H]

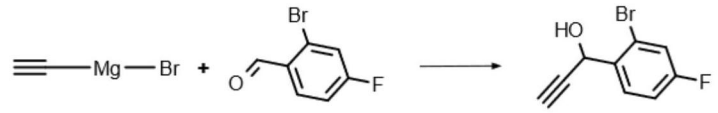
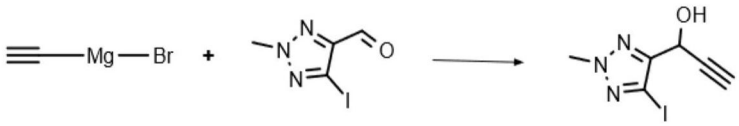
[0589] 1-(5-溴-1,3-噻唑-4-基)丙-2-炔-1-醇的合成

[0590] 

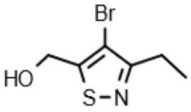
[0591] 向5-溴-1,3-噻唑-4-甲醛(1.80g,9.37mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加乙炔基溴化镁(28.1mL,14.1mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜并然后用水淬灭。将混合物用EA(100mL)萃取两次。将合并的有机层在减压下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法,用在PE中的EA(0→30%)洗脱来纯化残余物,得到呈无色油状物的1-(5-溴-1,3-噻唑-4-基)丙-2-炔-1-醇(1.50g,73%)。LC/MS(ESI):m/z=218[M+H]$^+$。

[0592] 以下中间体使用类似实验方案合成：

[0593]

1-(2-溴-4-氟苯基)丙-2-炔-1-醇	
	m/z (ESI): 229 [M+H]
1-(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-炔-1-醇	
	m/z (ESI): 264 [M+H]

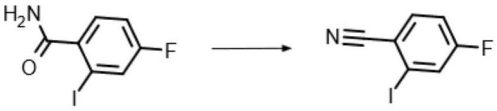
[0594] (4-溴-3-乙基异噻唑-5-基)甲醇的合成

[0595] 

[0596] 在0℃下向5-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)戊-3-炔-2-酮(5.00g,25.5mmol)和(氨基氧基)磺酸(3.20g,25.1mmol)在H_2O(100mL)中的搅拌混合物中。将所得混合物在环境温度下搅拌4h。并且然后添加$NaHCO_3$(2.40g,28.1mmol)和硫氢化钠(2.20g,38.3mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌16h。将滤液用乙酸乙酯萃取并用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过硅胶快速色谱法(0→20%在石油醚中的乙酸乙酯)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(3-乙基异噻唑-5-基)甲醇(1.46g,40%产率)。

[0597] 将(3-乙基异噻唑-5-基)甲醇(1.80g,12.6mmol)、二溴(7.00g,44.1mmol)和乙酸钾(1.96g,20.0mmol)在AcOH(40mL)中的混合物在环境温度下搅拌16h。将所得混合物用$Na_2S_2O_3$淬灭。将溶液用$NaHCO_3$碱化并用DCM萃取,用Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过硅胶快速相色谱法(0→15%在石油醚中的乙酸乙酯)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(4-溴-3-乙基异噻唑-5-基)甲醇(2.04g,73%产率)。LC-MS(ESI)m/z:222$[M+H]^+$。

[0598] 4-氟-2-碘苄腈的合成

[0599] 

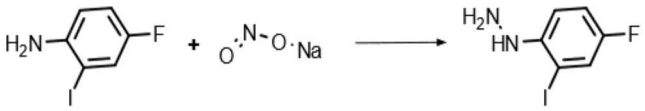
[0600] 将4-氟-2-碘苯甲酰胺(4.00g,15.1mmol)在亚硫酰氯(30mL)中的混合物在90℃下搅拌16h。将混合物浓缩,得到呈黄色油状物的粗制4-氟-2-碘苄腈(2.40g,64%产率)。LC/MS(ESI)m/z:248$[M+H]^+$。

[0601] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0602]

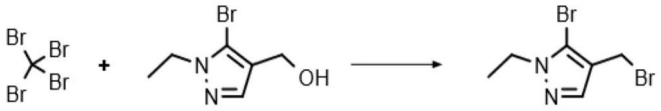
5-((5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)异噁唑-3-甲腈	
	m/z (ESI): 316 [M+H]

[0603] (4-氟-2-碘苯基)肼的合成

[0604] 

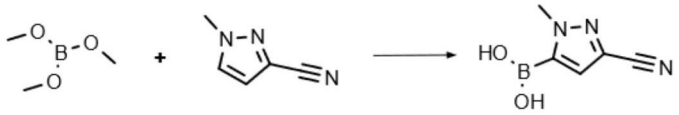
[0605] 向4-氟-2-碘苯胺(5.0g,21mmol)在AcOH(10mL)中的机械搅拌的溶液中缓慢添加浓HCl(40mL)。溶液快速变成浓稠悬浮液。然后将反应物在冰浴中冷却至0℃并用亚硝酸钠(1.63g,23.6mmol)在水(8mL)中的溶液缓慢逐滴处理。将反应物搅拌1h,然后缓慢添加$SnCl_2$(8.46g,44.5mmol)在浓HCl(8mL)中的溶液。在2h内使反应物升温至室温。将悬浮液过滤,用水洗涤并在真空下干燥,得到呈灰色固体的粗制(4-氟-2-碘苯基)肼盐酸盐(4.1g,产率:77%)。LC/MS(ESI)m/z:253$[M+H]^+$。

[0606] 5-溴-4-(溴甲基)-1-乙基-1H-吡唑的合成

[0607] 

[0608] 在0℃下向(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲醇(4.00g,19.5mmol)和三苯基膦(6.14g,23.4mmol)在无水DCM(50mL)中的搅拌溶液中逐滴添加四溴甲烷(7.76g,23.4mmol)在DCM中的溶液。在添加后,将反应混合物在室温下搅拌24h。将反应混合物在真空中浓缩并通过硅胶柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc 50/1至10/1)纯化残余物,得到呈白色固体的5-溴-4-(溴甲基)-1-乙基-1H-吡唑(3.0g,57%产率)。LC/MS ESI(m/z):267$[M+H]^+$。

[0609] (3-氰基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸的合成

[0610] 

[0611] 在-78℃下在N_2氛围下向1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈(1.0g,9.3mmol)在THF(15mL)中的溶液中逐滴添加LDA(2M在THF中,4.7mL,9.3mmol)。在-78℃下搅拌0.5h后,逐滴添加硼酸三甲酯(1.9g,19mmol)在THF(2mL)中的溶液。在-78℃下搅拌1h后,将反应物用饱和氯化铵水溶液淬灭。将反应物用EtOAc稀释并先用H_2O洗涤并然后用盐水洗涤。将有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→80%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(3-氰基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸(800mg,57%产率)。LC/MS ESI(m/z):152$[M+H]^+$。

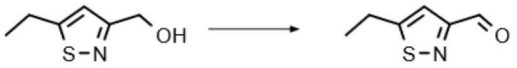
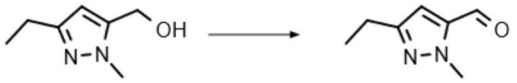
[0612] 3-环丁基-1,2-噁唑-5-甲醛的合成

[0613] 

[0614] 向(3-环丁基-1,2-噁唑-5-基)甲醇(500mg,3.26mmol)在DCM(100mL)中的溶液中添加MnO_2(2.80g,32.64mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜并然后过滤。将滤液在减压下浓缩并通过快速柱色谱法(硅胶,用0→15%在PE中的EA洗脱)纯化,得到呈无色油状物的3-环丁基-1,2-噁唑-5-甲醛(260mg,53%)。LC/MS(ESI):m/z=152$[M+H]^+$。

[0615] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0616]

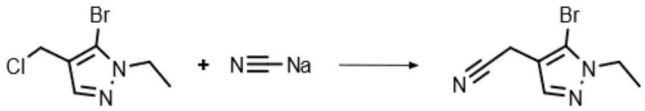
5-乙基异噻唑-3-甲醛	
	m/z (ESI): 142 [M+H]
3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛	
	m/z (ESI): 139 [M+H]

[0617] 3-(环丙基甲基)异噁唑-5-甲醛的合成

[0618] 

[0619] 在0℃下向[3-(环丙基甲基)-1,2-噁唑-5-基]甲醇(1.10g,7.18mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加戴斯-马丁过碘烷(3.65g,8.62mmol)。在0℃下搅拌2h后,将反应混合物用饱和Na_2CO_3水溶液(20mL)和DCM(10mL)稀释。将有机层分离,用盐水(10mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,得到残余物,将其通过硅胶柱色谱法(0→25%在PE中的EA,V/V)纯化,得到呈黄色油状物的3-(环丙基甲基)-1,2-噁唑-5-甲醛(0.90g,83%)。LC/MS ESI(m/z):152$[M+H]^+$。

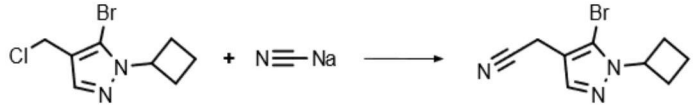
[0620] 2-(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)乙腈的合成

[0621] 

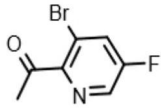
[0622] 在25℃下向5-溴-4-(氯甲基)-1-乙基-1H-吡唑(5.00g,22.4mmol)在DMSO(50mL)中的溶液中添加NaCN(2.20g,44.7mmol)。在25℃下搅拌2h后,将混合物用EtOAc和H_2O处理。将有机层分离,用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。通过硅胶柱色谱法(20%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的2-(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)乙腈(4.5g,产率:94%)。LC/MS ESI(m/z):214$[M+H]^+$。

[0623] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0624]

2-(5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)乙腈	
	m/z (ESI): 240 [M+H]

[0625] 1-(3-溴-5-氟吡啶-2-基)乙-1-酮的合成

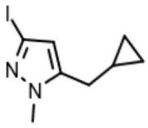
[0626] 

[0627] 在0℃下向3-溴-5-氟吡啶甲酸(4.80g,21.8mmol)在DMF(20mL)中的溶液中添加N,O-二甲基羟胺盐酸盐(3.19g,32.7mmol)、HOBT(5.90g,43.6mmol)、EDCI(8.45g,43.6mmol)和DIPEA(14.1g,109mmol)。将混合物在室温下搅拌12h。混合物通过硅藻土过滤以去除固体。将滤液在减压下浓缩,并且通过硅胶快速色谱法(0→10%在PE中的EtOAc)纯化残余物,

得到呈浅黄色固体状的3-溴-5-氟-N-甲氧基-N-甲基吡啶酰胺(4.5g,78%产率)。LC/MS ESI(m/z):263[M+H]$^+$。

[0628] 向冷却至-20℃的3-溴-5-氟-N-甲氧基-N-甲基吡啶酰胺(3.50g,13.3mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加甲基溴化镁(4.43mL,13.3mmol,3M在THF中)。将混合物在-20℃下搅拌2h并然后用冰水淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取两次,并将合并的萃取物用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶快速色谱法(0→30%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈白色固体状的1-(3-溴-5-氟吡啶-2-基)乙-1-酮(2.6g,90%产率)。LC/MS ESI(m/z):218[M+H]$^+$。

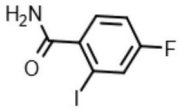
[0629] 5-(环丙基甲基)-3-碘-1-甲基-1H-吡唑的合成

[0630] 

[0631] 在0℃下在N_2下向3-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛(2.3g,9.7mmol)在THF(40mL)中的搅拌溶液中添加环丙基溴化镁(0.5M在己烷中,20.5mL,10.3mmol)。将反应物在0℃下搅拌1.5h,然后用饱和NH_4Cl(5mL)淬灭并浓缩至干。通过快速色谱法(0-50%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈黄色固体状的环丙基(3-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇(1.6g,19%产率)。LC/MS(ESI)(m/z):279[M+H]$^+$。

[0632] 在0℃下向环丙基(3-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇(1.0g,3.6mmol)在DCM(18mL)中的搅拌溶液中添加TES(4.20g,36.0mmol)和TFA(2.7mL,36mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜。将反应物浓缩至干燥。通过快速色谱法(0→10%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈黄色固体的5-(环丙基甲基)-3-碘-1-甲基-1H-吡唑(0.60g,51%产率)。LC/MS(ESI)(m/z):263[M+H]$^+$。

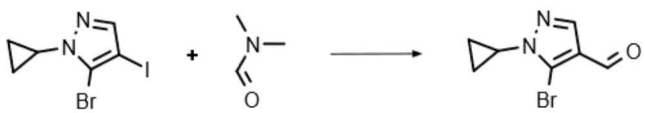
[0633] 4-氟-2-碘苯甲酰胺的合成

[0634] 

[0635] 在0℃下向4-氟-2-碘苯甲酸(5.00g,18.8mmol)在DCM(100mL)中的溶液中添加草酰氯(5.00g,39.4mmol),随后添加DMF(0.07mL,0.9mmol)。在添加后,将所得混合物在25℃下搅拌2h。将混合物在真空中浓缩至干燥,得到呈黄色油状物的粗制4-氟-2-碘苯甲酰氯。

[0636] 在10min内向冷却至0℃的4-氟-2-碘苯甲酰氯在无水DCM(50mL)中的溶液中逐滴添加NH_3水溶液(14mL,370mmol,28%在H_2O中)的预冷却溶液。在添加期间将内部温度保持低于5℃。将所得混合物在室温下搅拌4h并然后浓缩至干燥。将残余白色固体用水和PE研磨,并然后在真空炉中干燥,得到呈白色固体的目标产物4-氟-2-碘苯甲酰胺(11g,92%产率,在2个步骤内)。LC/MS(ESI):m/z=266[M+H]$^+$。

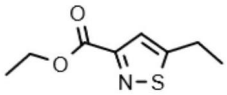
[0637] 5-溴-1-环丙基-1H-吡唑-4-甲醛的合成

[0638] 

[0639] 在-78℃下在N_2氛围下向5-溴-1-环丙基-4-碘-1H-吡唑(2.5g,7.98mmol)在THF(30mL)中的溶液中逐滴添加i-PrMgCl(1.3M在THF中,7.37mL,9.58mmol)。添加后,将混合物

在0℃搅拌60min,冷却回-78℃,并然后添加无水DMF(0.80mL,10mmol)。将所得混合物在-78℃下再搅拌2h。将混合物用饱和NH_4Cl溶液淬灭,然后用DCM(200mL x 2)萃取。将有机层分离,用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:EA=2:1-1:1,V/V)纯化残余物,得到呈黄色固体状的目标产物(932mg,产率:54%)。LC/MS ESI(m/z):215[M+H]$^+$。

[0640] 5-乙基异噻唑-3-甲酸乙酯的合成

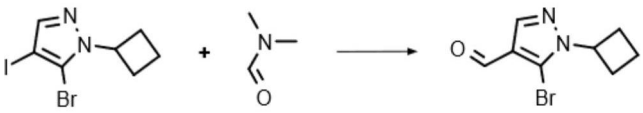
[0641] 

[0642] 在0℃下向丁-2-酮(10.0g,139mmol)和草酸二乙酯(20.3g,139mmol)的混合物中添加乙醇钠(3.0M在EtOH中,57.6mL,166mmol),并将所得混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物通过添加NH_4Cl饱和水溶液(50mL)淬灭,用1.0M HCl酸化至pH 3,并在真空中浓缩以去除EtOH。将残余物用EtOAc(3×20mL)萃取。然后将合并的有机层用NH_4Cl饱和水溶液(20mL)和盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法用在PE中的EtOAc(0→75%,V/V)纯化残余物,得到呈橙色油状物的2,4-二氧代己酸乙酯(19.0g,80%)。LC/MS(ESI)(m/z):173[M+H]$^+$。

[0643] 在0℃下向2,4-二氧代己酸乙酯(3.00g,17.4mmol)在甲苯(30mL)和乙酸(3mL)中的溶液中添加乙酸铵(3.36g,43.6mmol)。然后将所得混合物在80℃下搅拌过夜。然后将反应混合物在真空中浓缩至干燥。将残余物通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液碱化至pH 7,并用EtOAc(3×20mL)萃取。然后将合并的有机相用$NaHCO_3$饱和水溶液(20mL)和盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用PE中的EtOAc(0→30%,V/V)纯化残余物,得到呈黄色固体状的4-氨基-2-氧代己-3-烯酸乙酯(19.0g,80%)。产物为(Z)-和(E)-烯烃的混合物。LC/MS(ESI)(m/z):172[M+H]$^+$。

[0644] 在室温下向4-氨基-2-氧代己-3-烯酸乙酯(1.30g,7.59mmol)在THF(15mL)中的溶液中添加五硫化二磷(0.84g,7.6mmol),并将所得混合物室温下搅拌过夜。过夜后,将反应混合物在真空中浓缩至干燥。将残余物溶解在EtOAc(50mL)中,然后在0℃下添加30% H_2O_2水溶液(6mL),并在0℃下搅拌10min。10min后,将反应混合物用EtOAc(3×20mL)萃取。然后将合并的有机相用NH_4Cl饱和水溶液(20mL)和盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过二氧化硅快速柱色谱法用PE中的EtOAc(0→30%,V/V)纯化残余物,得到呈黄色油状物的5-乙基异噻唑-3-甲酸乙酯(0.72g,51%)。LC/MS(ESI)(m/z):186[M+H]$^+$。

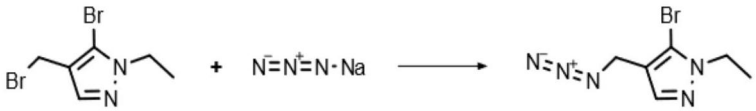
[0645] 5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-甲醛的合成

[0646] 

[0647] 在-5℃至-10℃下向5-溴-1-环丁基-4-碘-1H-吡唑(11.0g,33.6mmol)在THF(60mL)中的溶液中添加i-PrMgCl·LiCl(1.3M在THF中,31.0mL,40.4mmol)。在-10℃下搅拌15min后,添加无水DMF(3.38mL,43.7mmol)。将溶液在-10℃下搅拌30min,然后慢慢倒入搅拌着的冰水中。将混合物用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取,然后用盐水(50mL x 2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0→10%在石油醚中的乙酸乙酯)纯化残余物,得到呈黄色固体状的5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-甲醛(6.0g,78%)。LC/MS ESI(m/z):229

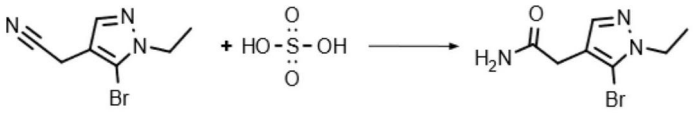
$[M+H]^+$。

[0648] 4-(叠氮基甲基)-5-溴-1-乙基-1H-吡唑的合成

[0649] 

[0650] 在0℃下向5-溴-4-(溴甲基)-1-乙基-1H-吡唑(1.0g,3.7mmol)在DMF(50mL)中的溶液中添加NaN_3(728mg,89.5mmol)。将混合物在0℃下搅拌0.5h。将反应混合物用EtOAc稀释并用盐水洗涤两次。将最终有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(20%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈黄色油状物的4-(叠氮基甲基)-5-溴-1-乙基-1H-吡唑(750mg,产率:87%)。LC/MS(ESI)m/z:230$[M+H]^+$

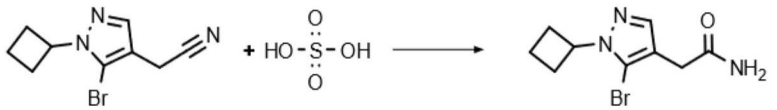
[0651] 2-(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)乙酰胺的合成

[0652] 

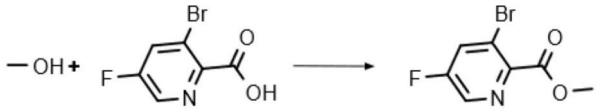
[0653] 在0℃下向浓H_2SO_4(12mL)中添加2-(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)乙腈(4.00g,18.7mmol)。添加后,将混合物温热至室温并搅拌14h。然后,将反应混合物逐滴添加到冰水(150mL)中,并用冷的1N NaOH水溶液碱化至pH 8。用油泵将所得溶液在真空中浓缩至干燥。将残余物悬浮在DCM(188mL)和MeOH(12mL)中,并过滤去除固体。将滤液在真空中浓缩,得到呈白色固体状的2-(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)乙酰胺(4.1g,95%)。LC/MS(ESI):m/z=232$[M+H]^+$

[0654] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0655]

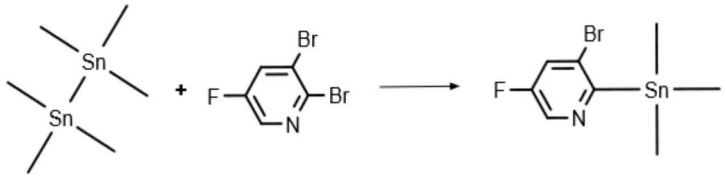
2-(5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)乙酰胺	
	m/z (ESI): 258 [M+H]

[0656] 3-溴-5-氟吡啶甲酸甲酯的合成

[0657] 

[0658] 在N_2气氛下在0℃下向3-溴-5-氟吡啶-2-甲酸(1.0g,4.5mmol)和MeOH(30mL)的溶液中逐滴添加$SOCl_2$(1.7mL,23mmol)。添加后,将混合物在0℃下搅拌2h。将混合物用冰水淬灭,然后用DCM(40mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:EA=5:1)纯化残余物,得到呈浅黄色固体状的3-溴-5-氟吡啶甲酸甲酯(1.0g,产率:94%)。LC/MS ESI(m/z):234$[M+H]^+$。

[0659] 3-溴-5-氟-2-(三甲基甲锡烷基)吡啶的合成

[0660] 

[0661] 将2,3-二溴-5-氟吡啶(1.0g,3.9mmol)、六甲基二锡(1.35g,4.12mmol)和Pd(PPh$_3$)$_4$(0.23g,0.20mmol)在甲苯(50mL)中的混合物在N_2下加热至110℃持续16h。将混合物浓缩,用EtOAc(50mL)稀释,用盐水(30mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并浓缩。通过中和Al_2O_3色谱法(100%石油醚)纯化残余物,得到呈无色油状物的3-溴-5-氟-2-(三甲基甲锡烷基)吡啶(1.2g,90%产率)。LC/MS(ESI)m/z:340[M+H]$^+$。

[0662] (3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇的合成

[0663] 

[0664] 在-78℃下在30min内向3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(3.10g,18.4mmol)在THF(60mL)的溶液中添加DIBAL-H(46.1mL,46.1mmol,1.0M在甲苯中)。在添加期间,监测内部温度以保持低于-60℃。将反应物在干冰/丙酮浴中搅拌1h并然后在冰浴中搅拌1h。将混合物冷却回-78℃,并缓慢添加过量的EtOAc。向配备有机械搅拌器的独立三颈烧瓶中装入饱和HCl水溶液(1M)。在搅拌下将有机溶液缓慢倒入HCl溶液中,并将混合物在室温下搅拌1h。将两相混合物的各层分离,并将水层用EtOAc洗涤。将合并的有机物用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法(50%在PE中的EtOAc)纯化所得物质,得到呈无色油状物的(3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇(2.2g,85%)。LC/MS ESI(m/z):141[M+H]$^+$。

[0665] (1-(2-氟乙基)-1H-吡唑-4-基)甲醇的合成

[0666] 

[0667] 在-78℃下向1-(2-氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(530mg,3.08mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加DIBAL-H(2.5M在MePh中,5.13mL,12.8mmol)。然后将混合物在室温下搅拌16h,然后在搅拌下依次添加水(0.3mL)、NaOH水溶液(1M,0.3mL)和额外的水(0.8mL)。将混合物在EA和水之间分配并然后将水层用EA(3×10mL)进一步萃取。将合并的有机溶液用NH_4Cl饱和水溶液(10mL)和盐水(10mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩,得到残余物。通过快速色谱法(0→50%在PE中的EA)纯化残余物,得到呈无色液体状的[1-(2-氟乙基)-1H-吡唑-4-基]甲醇(380mg,产率:86%)。LC/MS ESI(m/z):145[M+H]$^+$。

[0668] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0669]

(5-乙基异噻唑-3-基)甲醇	
	m/z (ESI): 144 [M+H]

[0670] (5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)甲醇的合成

[0671] 

[0672] 在-78℃下在30min内向5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-甲醛(6.00g,26.2mmol)在THF(50mL)中的溶液中添加氢化二异丁基铝(1.0M在甲苯中,39.28mL,39.28mmol)(可修改该方

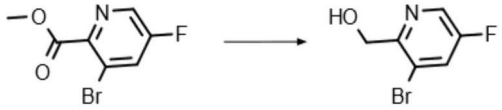
案以通过增加还原剂的当量数来使酯完全还原成醇)。在添加期间,监测内部温度以保持低于-60℃。将反应物在-78℃下搅拌1h,然后将混合物倒入HCl水溶液(1M)中并用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取,然后用盐水(50mL x 2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(30%在石油醚中的乙酸乙酯)纯化残余物,得到呈无色油状物的(5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)甲醇(4.4g,73%)。LC/MS ESI(m/z):231$[M+H]^+$。

[0673] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0674]

(5-溴-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲醇的合成	
	m/z (ESI): 227 [M+H]

[0675] (3-溴-5-氟吡啶-2-基)甲醇的合成

[0676] 

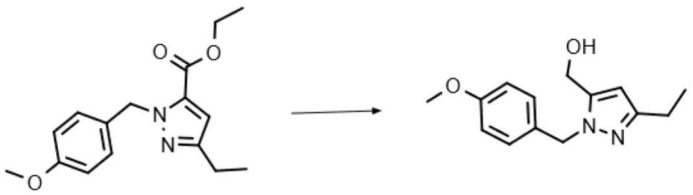
[0677] 在N_2气氛下在-78℃下向3-溴-5-氟吡啶-2-甲酸甲酯(1.00g,4.27mmol)在THF(15mL)中的溶液中逐滴添加DIBAL-H(1.21mL,8.54mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h,然后用冰水淬灭,并用DCM(40mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH=20:1)纯化残余物,得到呈浅黄色固体状的(3-溴-5-氟吡啶-2-基)甲醇(600mg,产率:68%)。LC/MS ESI(m/z):206$[M+H]^+$。

[0678] 以下中间体使用类似实验方案合成:

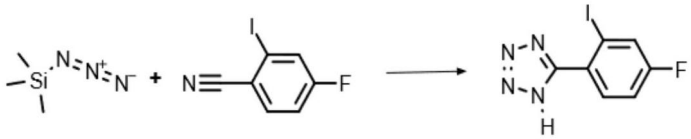
[0679]

(3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-基)甲醇	

[0680]

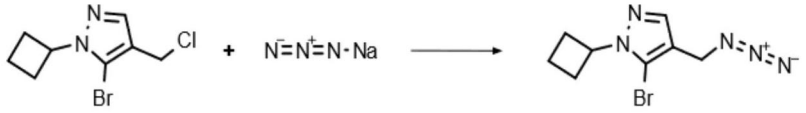
	m/z (ESI): 247 [M+H]

[0681] 5-(4-氟-2-碘苯基)-1H-四唑的合成

[0682] 

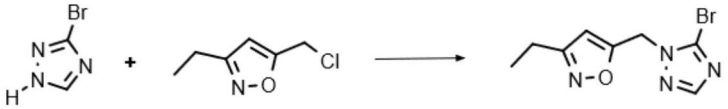
[0683] 将4-氟-2-碘苄腈(2.5g,10mmol)、三甲基甲硅烷基叠氮化物(2.92g,25.3mmol)和二丁基氧化锡(0.50g,2.0mmol)在甲苯(20mL)中的混合物在120℃下搅拌18h。冷却至室温后,将混合物过滤,将滤液在减压下浓缩。将残余物用DCM(50mL)稀释,然后用水和盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0→50%在PE中的EA)纯化残余物,得到呈黄色油状物的5-(4-氟-2-碘苯基)-1H-四唑(2.4g,82%产率)。LC/MS(ESI)m/z:291$[M+H]^+$。

[0684] 4-(叠氮基甲基)-5-溴-1-环丁基-1H-吡唑的合成

[0685] 

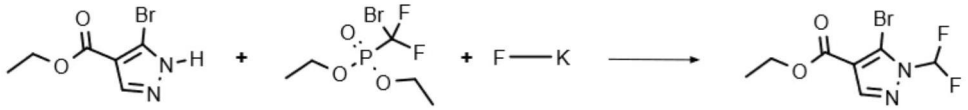
[0686] 在0℃下向5-溴-4-(氯甲基)-1-环丁基-1H-吡唑(3.00g,12.0mmol)在DMF(60mL)中的溶液中分批添加NaN_3(1.17g,18.0mmol)。添加后,将所得混合物在60℃下搅拌2.5h。冷却至0℃后,将反应物用水(200mL)稀释并用EA(2×100mL)萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,在真空中浓缩并通过快速色谱法(10%在PE中的EtOAc)纯化,得到呈无色油状物的4-(叠氮基甲基)-5-溴-1-环丁基-1H-吡唑(2.91g,产率:95%)。LC/MS ESI(m/z):256$[M+H]^+$。

[0687] 5-((5-溴-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3-乙基异噁唑的合成

[0688] 

[0689] 将5-(氯甲基)-3-乙基-1,2-噁唑(2.00g,13.7mmol)、3-溴-1H-1,2,4-三唑(2.03g,13.7mmol)、乙基双(丙-2-基)胺(4.54mL,27.47mmol)、碘化钾(1.14g,6.87mmol)在无水MeCN(20mL)中的混合物在80℃下搅拌2h。将反应混合物过滤以去除固体,并将滤液在EA和水之间分配,并分离各层。将水层进一步用EA萃取,并将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥并浓缩。通过快速色谱法(0→3%在DCM中的MeOH)纯化残余物,得到呈无色油状物的位置异构体的5:1混合物(3.0g,产率:85.7%)。异构体通过制备型SFC(ChiralPak IG,250×21.2mm I.D.,5μm,40% MeOH+0.1% NH_3水溶液在CO_2中,50mL/min)分离,得到呈无色油状物的5-((5-溴-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3-乙基异噁唑(峰1,次要异构体,650mg,用NOESY分析指定)。LC/MS ESI(m/z):257$[M+H]^+$。

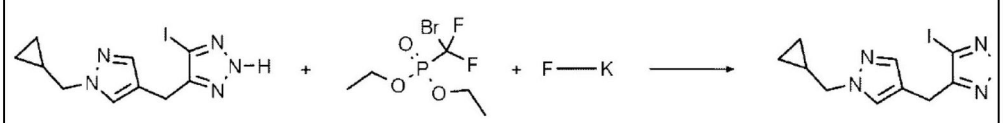
[0690] 5-溴-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯的合成

[0691] 

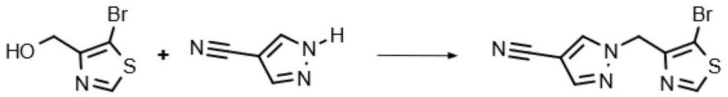
[0692] 在0℃下向5-溴-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(14.0g,63.9mmol)和KF(7.96g,63.9mmol)在MeCN(60mL)中的溶液中添加(溴二氟甲基)膦酸二乙酯(27.43g,102.7mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将混合物缓慢倒入冰水中并用EA萃取两次。将合并的萃取物用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0→5%在石油醚中的EtOAc)纯化残余物,得到呈白色固体状的5-溴-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(4.0g,23%产率)。LC/MS ESI(m/z):269$[M+H]^+$。

[0693] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0694]

4-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(二氟甲基)-5-碘-2H-1,2,3-三唑	
	m/z (ESI): 380 [M+H]

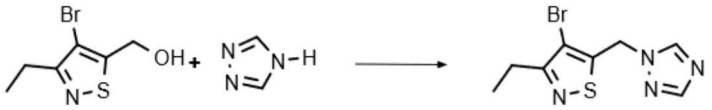
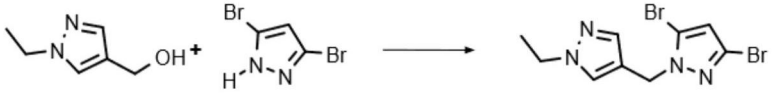
[0695] 1-[(5-溴-1,3-噻唑-4-基)甲基]吡唑-4-甲腈的合成

[0696] 

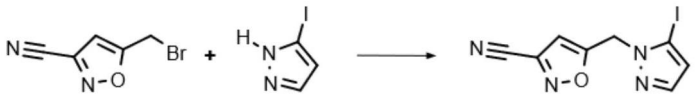
[0697] 在0℃下向(5-溴-1,3-噻唑-4-基)甲醇(400mg,2.06mmol)、4-氰基吡唑(288mg,3.09mmol)和PPh_3(649mg,2.47mmol)在THF(6mL)中的溶液中逐滴添加DIAD(500mg,2.47mmol)。然后将混合物在室温下搅拌16h。在真空下去除溶剂,并通过硅胶(PE/EA=1:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的1-[(5-溴-1,3-噻唑-4-基)甲基]吡唑-4-甲腈(460mg,83%)。LC/MS ESI(m/z):269$[M+H]^+$。

[0698] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0699]

5-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-4-溴-3-乙基异噻唑	
	m/z (ESI): 273 [M+H]
3,5-二溴-1-[(1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 333 [M+H]
1-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲腈	
	m/z (ESI): 220 [M+H]

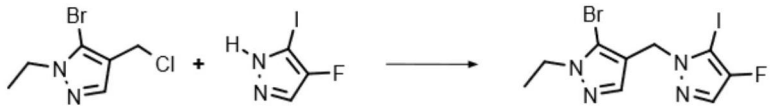
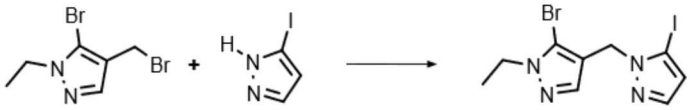
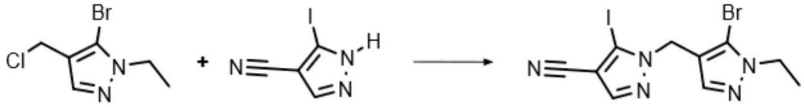
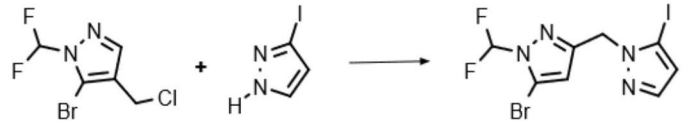
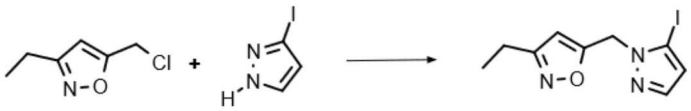
[0700] 5-((5-碘-1H-吡唑-1-基)甲基)异噁唑-3-甲腈的合成

[0701] 

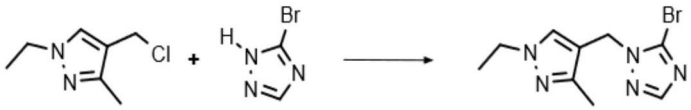
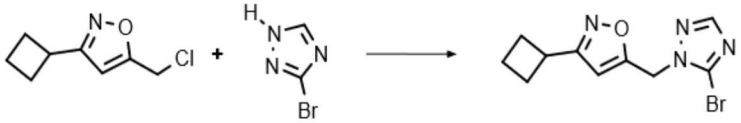
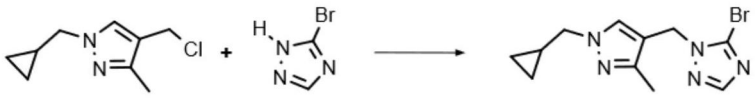
[0702] 在25℃下向5-(溴甲基)异噁唑-3-甲腈(2.20g,11.7mmol)在DMF(100mL)中的溶液中添加5-碘-1H-吡唑(2.50g,12.9mmol)和K_2CO_3(4.90g,35.3mmol)。在25℃下搅拌2h后,将反应混合物用EtOAc稀释并然后用H_2O和盐水洗涤。将有机层用无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在真空下浓缩滤液。通过SFC(ChiralPak AD,40% MeOH+0.1%$NH_3 \cdot H_2O$)处理残余物以纯化并分离位置异构体,得到呈淡黄色油状物的5-((5-碘-1H-吡唑-1-基)甲基)异噁唑-3-甲腈(350mg,产率:10%,少量位置异构体)。LC/MS ESI(m/z):301$[M+H]^+$。

[0703] 以下中间体使用类似实验方案合成:

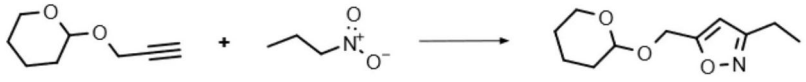
[0704]

1-[(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-4-氟-5-碘-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 399 [M+H]
5-溴-1-乙基-4-((5-碘-1H-吡唑-1-基)甲基)-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 381 [M+H]
1-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-碘-1H-吡唑-4-甲腈	
	m/z (ESI): 406 [M+H]
5-溴-1-(二氟甲基)-3-((5-碘-1H-吡唑-1-基)甲基)-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 403 [M+H]
3-乙基-5-((5-碘-1H-吡唑-1-基)甲基)异噁唑	
	m/z (ESI): 304 [M+H]

[0705]

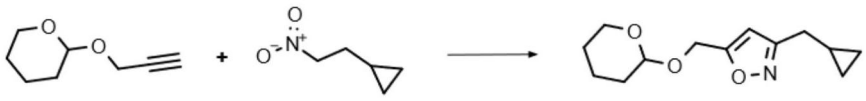
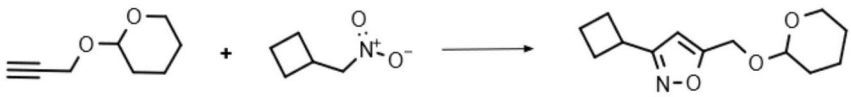
5-溴-1-[(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,2,4-三唑	
	m/z (ESI): 270 [M+H]
5-((5-溴-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3-环丁基异噁唑	
	m/z (ESI): 283 [M+H]
5-溴-1-{[1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,2,4-三唑	
	m/z (ESI): 296 [M+H]

[0706] 3-乙基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)异噁唑的合成

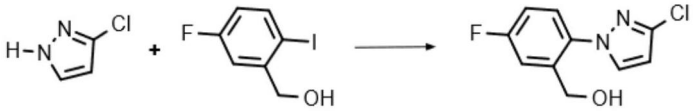
[0707] 

[0708] 向2-(丙-2-炔-1-基氧基)四氢-2H-吡喃(5.00g,36.7mmol)和1-硝基丙烷(7.00g,78.6mmol)在甲苯(40mL)中的搅拌溶液中添加异氰酸苯酯(17.0mL,119mmol),随后添加三乙胺(2.94mL,21.2mmol)。将反应混合物加热至120℃并搅拌24h。冷却至室温后,将反应混合物用1mL水淬灭,并将混合物在室温下搅拌1h。通过过滤去除沉淀物,并浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法(0→20%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈黄色浆液的3-乙基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)异噁唑(10.0g,61%产率)。LC/MS ESI(m/z):212[M+H]$^+$。

[0709] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0710]	3-(环丙基甲基)-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)异噁唑	
		m/z (ESI): 238 [M+H]
	3-环丁基-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)异噁唑	
[0711]		m/z (ESI): 238 [M+H]

[0712] (2-(3-氯-1H-吡唑-1-基)-5-氟苯基)甲醇的合成

[0713] 

[0714] 向(5-氟-2-碘苯基)甲醇(25.0g,99.2mmol)在甲苯(250mL)中的溶液中添加3-氯-1H-吡唑(11.2g,109mmol)、K_2CO_3(27.4g,198.4mmol)和CuI(1.9g,9.9mmol)。将反应物在N_2下在120℃下搅拌12h。将反应物过滤并浓缩。通过快速色谱法(5→25%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈白色固体的(2-(3-氯-1H-吡唑-1-基)-5-氟苯基)甲醇(21.1g,85%产率)。LC/MS(ESI)(m/z):227[M+H]$^+$。

[0715] 3-甲氧基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑的合成

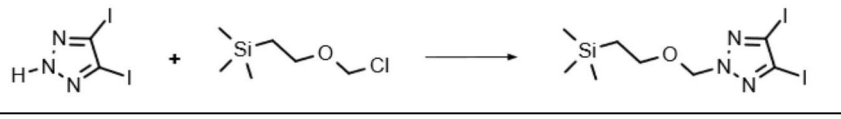
[0716] 

[0717] 在N_2下在0℃下向3-甲氧基-1H-吡唑(1.00g,10.2mmol)在THF(15mL)中的搅拌溶液中添加NaH(0.46g,12mmol,60%在矿物油中)。在0℃下搅拌1h后,逐滴添加[2-(氯甲氧基)乙基]三甲基硅烷(2.5mL,14mmol)在THF(3mL)中的溶液。将反应物在0℃下搅拌1h,用饱和NH_4Cl(10mL)淬灭并用EtOAc(100mL)萃取。将有机相分离,用无水Na_2SO_4干燥并浓缩至干燥,得到呈黄色油状物的3-甲氧基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(2.20g,91%产率)。LC/MS(ESI)(m/z):229.1[M+H]$^+$。

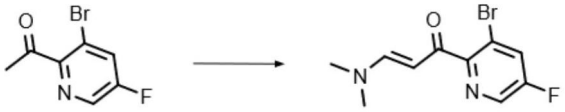
[0718] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0719]	4,5-二碘-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-1,2,3-三唑

[0720]

	m/z (ESI): 452 [M+H]

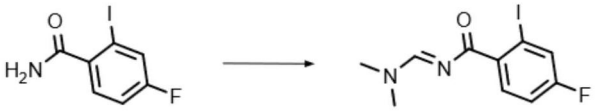
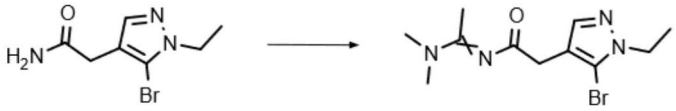
[0721] (E)-1-(3-溴-5-氟吡啶-2-基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮的合成

[0722] 

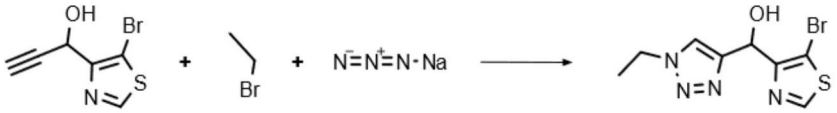
[0723] 将1-(3-溴-5-氟吡啶-2-基)乙-1-酮(2.60g,11.9mmol)在(二甲氧基甲基)二甲胺(10mL)中的溶液在120℃下搅拌12h。冷却至室温后,将混合物通过油泵浓缩,并通过硅胶快速色谱法(0→40%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(E)-1-(3-溴-5-氟吡啶-2-基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮(3.0g,92%产率)。LC/MS ESI(m/z):273[M+H]$^+$。

[0724] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0725]

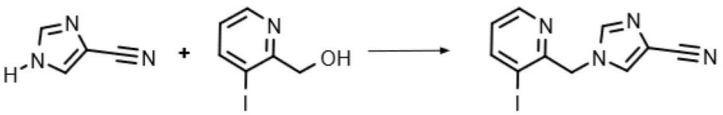
N-[(1E)-(二甲基氨基)亚甲基]-4-氟-2-碘苯甲酰胺	
	m/z (ESI): 321 [M+H]
2-(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)-N-(1-(二甲基氨基)亚乙基)乙酰胺	
	m/z (ESI): 301 [M+H]

[0726] (5-溴-1,3-噻唑-4-基)(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇的合成

[0727] 

[0728] 在密封的试管中,将溴乙烷(1.68g,15.1mmol)、叠氮化钠(0.98g,15.1mmol)在THF(5mL)和H_2O(5mL)中的溶液在80℃下搅拌4h。将所得混合物冷却至室温,并然后连续地添加1-(5-溴-1,3-噻唑-4-基)丙-2-炔-1-醇(1.10g,5.04mmol)、抗坏血酸钠(0.20g,1.01mmol)、$CuSO_4$(0.16g,1.01mmol)、t-BuOH(10mL)。将混合物在50℃下搅拌18h并然后过滤。将滤液在减压下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(0→10%在DCM中的MeOH)纯化残余物,得到呈无色油状物的(5-溴噻唑-4-基)(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇(0.7g,48%)。MS(ESI):m/z=289[M+H]$^+$。

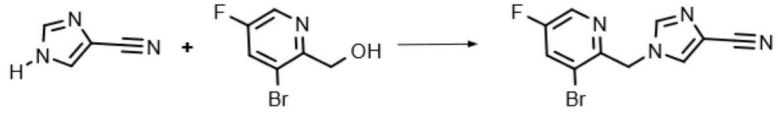
[0729] 1-[(3-碘吡啶-2-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲腈的合成

[0730] 

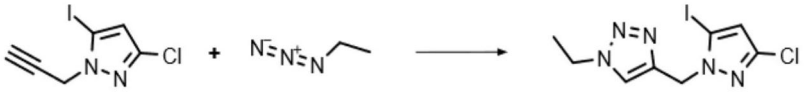
[0731] 在N_2下将三苯基膦(712mg,2.72mmol)在THF(7mL)中的溶液冷却至0℃。然后添加含DIAD(549mg,2.71mmol)的THF(7mL)。并且然后将混合物在0℃下搅拌,直到沉淀出白色固体。然后在0℃下向混合物中添加含1H-咪唑-4-甲腈(152mg,1.63mmol)的THF(4mL)。并且然

后向混合物中添加含(3-碘吡啶-2-基)甲醇(319mg,1.36mmol)的THF(6mL)。将混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物浓缩并用DCM稀释。将溶液用NaCl饱和水溶液洗涤并用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0→100%在PE中的EA)纯化残余物,得到呈黄色油状物的1-[(3-碘吡啶-2-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲腈(309mg,产率:73%)。LC/MS(ESI)m/z:311$[M+H]^+$。

[0732] 以下中间体使用类似实验方案合成:

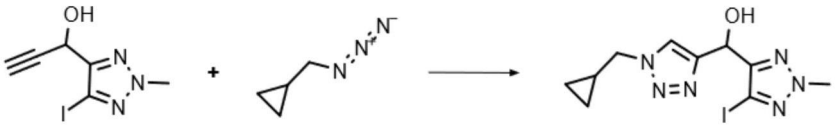
1-((3-溴-5-氟吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲腈	
[0733] 	m/z (ESI): 281 [M+H]

[0734] 4-[(3-氯-5-碘-1H-吡唑-1-基)-甲基]-1-乙基-1H-1,2,3-三唑的合成

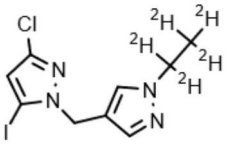
[0735] 

[0736] 向3-氯-5-碘-1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡唑(0.550g,2.06mmol)在叔丁醇(15mL)中的溶液中添加水(15mL)、$CuSO_4$(20mg,0.14mmol)和抗坏血酸钠(20mg,0.10mmol),随后在25℃下添加乙基叠氮化物(10mL,5.0mmol,0.5N在THF中)。添加后,将所得混合物在密封管中在50℃下搅拌16h。然后将混合物在真空中浓缩以去除大部分叔丁醇。将残余物用DCM(20mL)和H_2O(10mL)处理。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过快速色谱法(0→50%在PE中的EtOAc)和SFC(ChiralPak AD,250×4.6mm 5um,30% EtOH+0.1%NH_3水溶液在CO_2中)纯化残余物,得到呈白色固体状的4-[(3-氯-5-碘-1H-吡唑-1-基)甲基]-1-乙基-1H-1,2,3-三唑(210mg,30%产率)。LC/MS(ESI):m/z=338$[M+H]^+$。

[0737] 以下中间体使用类似实验方案合成:

(1-(环丙基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇	
[0738] 	m/z (ESI): 361 [M+H]

[0739] 3-氯-1-((1-(乙基-d5)-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-碘-1H-吡唑的合成

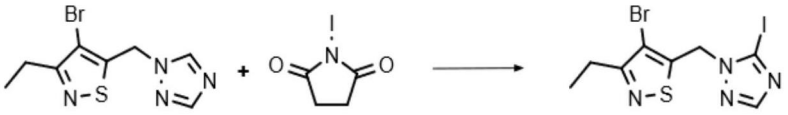
[0740] 

[0741] 在0℃下向(1-(乙基-d5)-1H-吡唑-4-基)甲醇(1.07g,8.16mmol)在DCM(20mL)中的搅拌溶液中添加$SOCl_2$(1.80mL,24.5mmol)。将反应物在25℃下搅拌16h。浓缩反应混合物,得到呈黄色油状物的粗制4-(氯甲基)-1-(乙基-d5)-1H-吡唑(1.22g,99%产率)。

[0742] 在N_2下在0℃下向3-氯-5-碘-1H-吡唑(1.83g,8.02mmol)和Cs_2CO_3(7.84g,24.06mmol)在DMF(30mL)中的混合物中添加4-(氯甲基)-1-(乙基-d5)-1H-吡唑(1.20g,

8.02mmol)在DMF(3mL)中的溶液。将反应物在80℃下搅拌1h。将反应混合物倒入水(60mL)中并用EtOAc(30mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥并浓缩至干燥。通过硅胶柱色谱法(PE:EA＝3:1)纯化残余物，然后从DCM和PE中重结晶，得到呈白色固体状的3-氯-1-((1-(乙基-d5)-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-碘-1H-吡唑(700mg，26％产率)。LC/MS(ESI)(m/z):342$[M+H]^+$。

[0743] 4-溴-3-乙基-5-((5-碘-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)异噻唑的合成

[0744] 

[0745] 在室温下向5-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-4-溴-3-乙基异噻唑(1.90g，6.99mmol)在AcOH(60mL)中的搅拌溶液中添加NIS(3.60g，21.0mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌16h。将滤液用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过硅胶快速相色谱法(0→30％在石油醚中的EtOAc)纯化残余物，得到呈灰白色固体状的4-溴-3-乙基-5-((5-碘-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)异噻唑(2.0g)。LC-MS(ESI)m/z:399$[M+H]^+$。

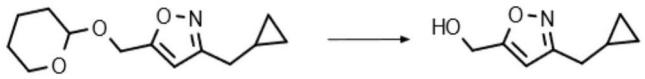
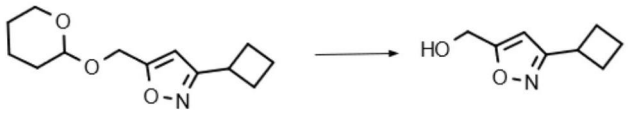
[0746] (3-乙基异噁唑-5-基)甲醇的合成

[0747] 

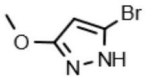
[0748] 向3-乙基-5-[(环氧乙烷-2-基氧基)甲基]-1,2-噁唑(17.4g，82.4mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中添加Amberlyst 15(26mg，83mmol)。将混合物在45℃下剧烈搅拌6h。过滤并在真空中去除溶剂，得到红色残余物，通过硅胶柱色谱法(15→30％在PE中的EtOAc)纯化所述残余物，得到呈浅黄色油状物的(3-乙基-1,2-噁唑-5-基)甲醇(8.05g，产率：77％)。LC/MS ESI(m/z):128$[M+H]^+$。

[0749] 以下中间体使用类似实验方案合成：

[0750]

(3-(环丙基甲基)异噁唑-5-基)甲醇	
	m/z (ESI): 154 [M+H]
(3-环丁基异噁唑-5-基)甲醇	
	m/z (ESI): 154 [M+H]

[0751] 5-溴-3-甲氧基-1H-吡唑的合成

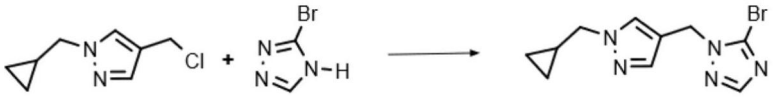
[0752] 

[0753] 在N_2下在-78℃下向3-甲氧基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(2.20g，9.63mmol)在THF(30mL)中的搅拌溶液中添加n-BuLi(4.0mL，10mmol，2.5M在THF中)。在-78℃下搅拌1h后，逐滴添加CBr_4(2.20g，6.63mmol)在THF(10mL)中的溶液。将反应

物在0℃下搅拌1h，用饱和NH_4Cl(10mL)淬灭并用EtOAc(150mL)萃取。将有机相分离，用无水Na_2SO_4干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc＝4:1，V/V)纯化残余物，得到呈黄色油状物的5-溴-3-甲氧基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(1.8g，58％产率)。LC/MS(ESI)(m/z):307.0$[M+H]^+$。

[0754] 将5-溴-3-甲氧基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(1.80g，5.86mmol)和TFA(3.00mL，40.4mmol)在DCM(15mL)中的溶液在25℃下搅拌4h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用乙腈(15mL)和NH_4OH水溶液(3.0mL，22mmol)稀释。将混合物在25℃下搅拌3h。在减压下浓缩反应物，得到呈黄色油状物的5-溴-3-甲氧基-1H-吡唑(1.5g，87％产率)。LC/MS ESI(m/z):177.0$[M+H]^+$。

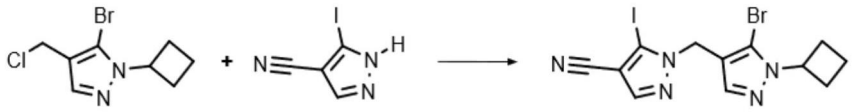
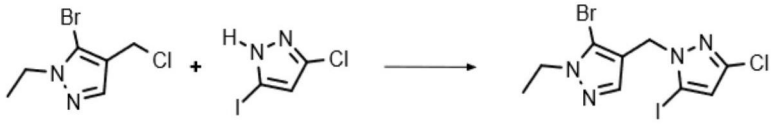
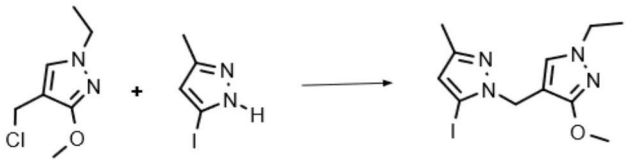
[0755] 5-溴-1-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑的合成

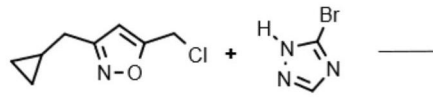
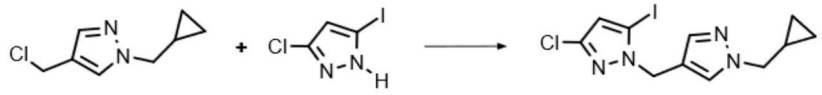
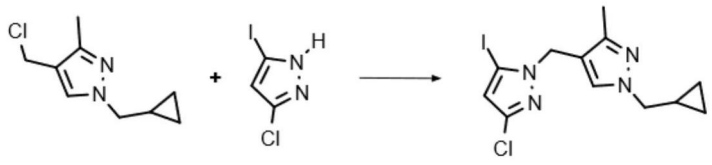
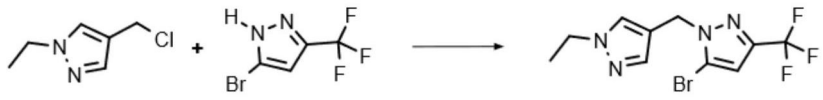
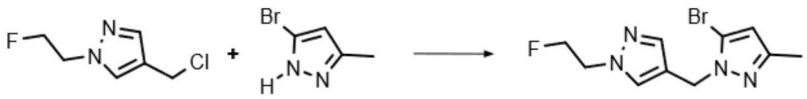
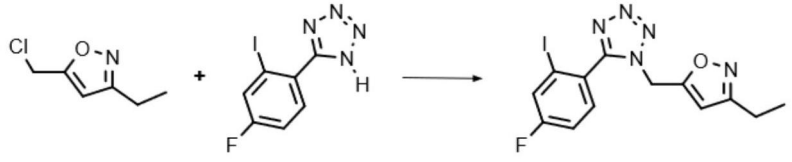
[0756] 

[0757] 向4-(氯甲基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑(950mg，5.56mmol)和K_2CO_3(1.50g，11.1mmol)在DMF(15mL)中的混合物中添加3-溴-4H-1,2,4-三唑(906mg，6.10mmol)。并且然后将混合物在50℃下搅拌2h。将反应混合物用油泵浓缩并用EtOAc稀释。将溶液用盐水洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。通过制备型HPLC(柱:YMC TA C18 250*20mm 5um，H_2O中的MeCN+0.1％ FA)纯化残余物，得到呈白色固体状的5-溴-1-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑(100mg，产率6％，在两个步骤内)。LC/MS ESI(m/z):282$[M+H]^+$。

[0758] 以下中间体使用类似实验方案合成：

[0759]

1-((5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-碘-1H-吡唑-4-甲腈	
	m/z (ESI): 432 [M+H]
5-溴-4-((3-氯-5-碘-1H-吡唑-1-基)甲基)-1-乙基-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 415 [M+H]
1-乙基-4-[(5-碘-3-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基]-3-甲氧基-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 347 [M+H]
5-((5-溴-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3-(环丙基甲基)异噁唑	

	m/z (ESI): 283 [M+H]
3-氯-1-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-碘-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 363 [M+H]
3-氯-1-((1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-碘-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 377 [M+H]
5-溴-1-[(1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 323 [M+H]
5-溴-1-((1-(2-氟乙基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 287 [M+H]
3-乙基-5-((5-(4-氟-2-碘苯基)-1H-四唑-1-基)甲基)异噁唑	
	m/z (ESI): 400 [M+H]

[0760]

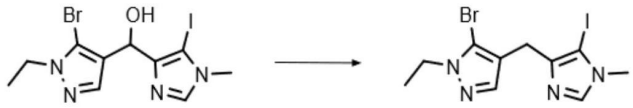
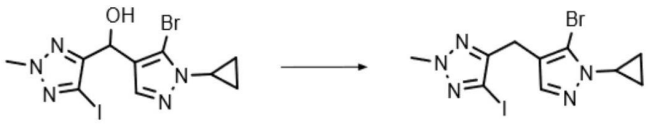
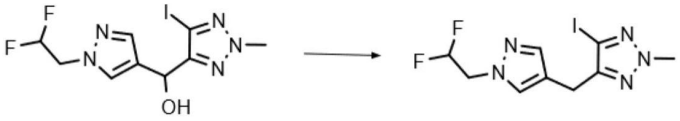
[0761] 4-[(5-溴-1,3-噻唑-4-基)甲基]-1-乙基-1H-1,2,3-三唑的合成

[0762] 

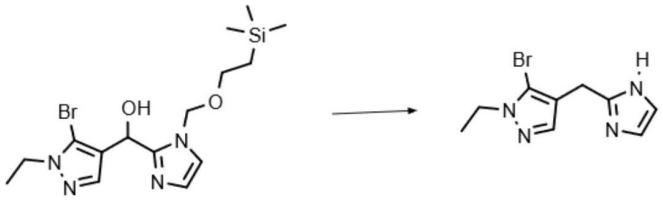
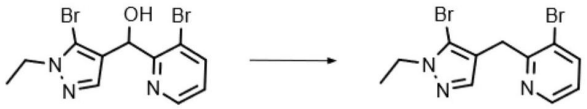
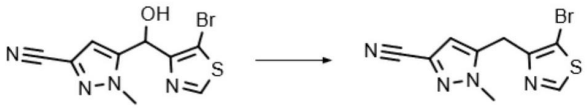
[0763] 向(5-溴-1,3-噻唑-4-基)(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇(700mg,2.42mmol)在TFA(20mL)中的溶液中添加三乙基硅烷(7.8mL,48mmol)。将容器密封,并将所得混合物在50℃下搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法,用PE中的EA(0→100%)洗脱来纯化残余物,得到呈浅黄色固体状的4-[(5-溴-1,3-噻唑-4-基)甲基]-1-乙基-1H-1,2,3-三唑(0.6g,91%)。LC/MS(ESI):m/z=273[M+H]$^+$。

[0764] 以下中间体使用类似实验方案合成:

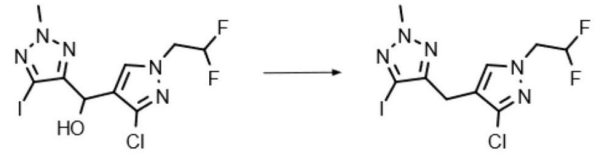
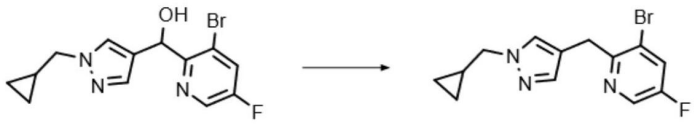
[0765]

5-溴-1-乙基-4-((5-碘-1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 395 [M+H]
5-溴-1-乙基-4-((4-碘-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 395 [M+H]
4-((5-溴-1-环丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑	
	m/z (ESI): 408 [M+H]
5-((5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)异噁唑-3-甲酸乙酯	
	m/z (ESI): 363 [M+H]
4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑	
	m/z (ESI): 354 [M+H]
4-[(3-环丁基-1,2-噁唑-5-基)甲基]-5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑	
	m/z (ESI): 345 [M+H]
4-[(5-乙基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑	

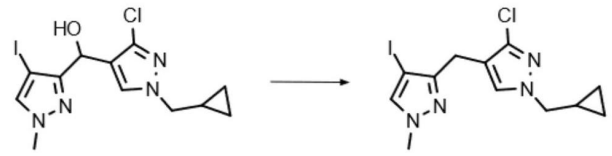
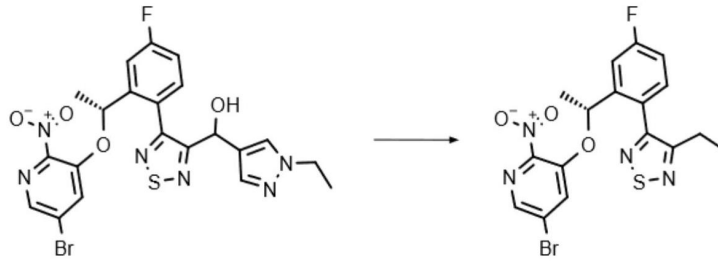
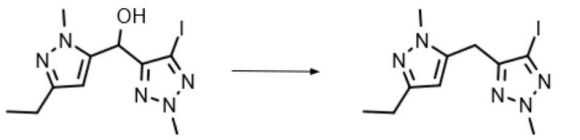
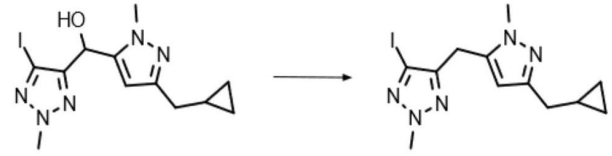
[0766]

	m/z (ESI): 319 [M+H]
3-乙基-5-((5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)异噁唑	
	m/z (ESI): 319 [M+H]
4-((1H-咪唑-2-基)甲基)-5-溴-1-乙基-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 255 [M+H]
2-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-氯吡嗪	
	m/z (ESI): 301 [M+H]
3-溴-2-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)吡啶	
	m/z (ESI): 344 [M+H]
5-((5-溴噻唑-4-基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈	
	m/z (ESI): 283 [M+H]
1-(环丙基甲基)-4-((5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑	
	m/z (ESI): 345 [M+H]
3-(环丙基甲基)-5-((5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)异噁唑	
	m/z (ESI): 345 [M+H]

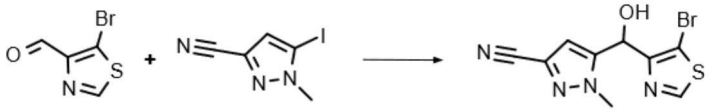
[0767]

4-((3-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑	
	m/z (ESI): 388 [M+H]
5-((5-溴-2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈	
	m/z (ESI): 297 [M+H]
3-溴-2-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-氟吡啶	
	m/z (ESI): 310 [M+H]
3-溴-2-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-氟吡啶	
	m/z (ESI): 320 [M+H]
2-氯-3-((1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)吡嗪	
	m/z (ESI): 263 [M+H]
5-乙基-3-((5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)异噻唑	
	m/z (ESI): 335 [M+H]
4-{[3-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑	
	m/z (ESI): 378 [M+H]
3-{[3-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-4-碘-1-甲基-1H-吡唑	

[0768]

	m/z (ESI): 377 [M+H]
(R)-3-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)-4-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1,2,5-噻二唑	
	m/z (ESI): 533 [M+H]
4-((3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑	
	m/z (ESI): 332 [M+H]
4-{[3-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]甲基}-5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑	
	m/z (ESI): 358 [M+H]

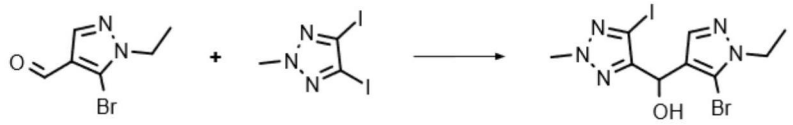
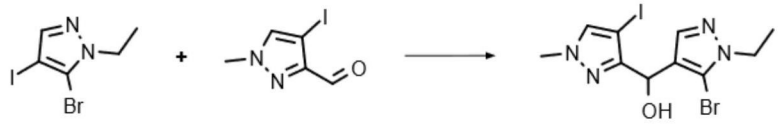
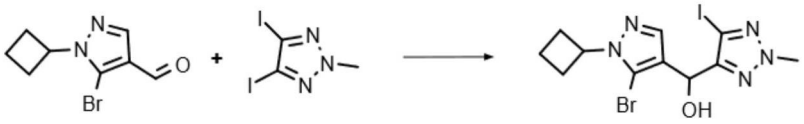
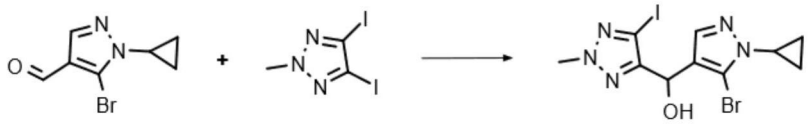
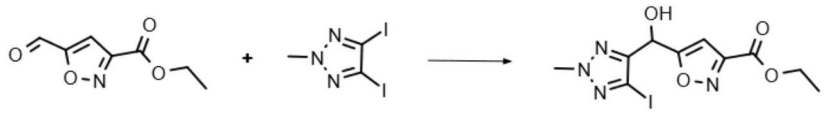
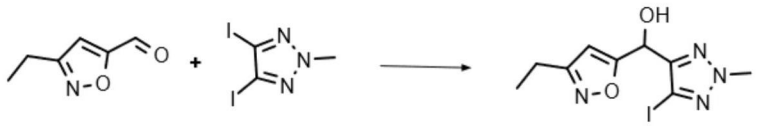
[0769] 5-((5-溴噻唑-4-基)(羟基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈的合成

[0770] 

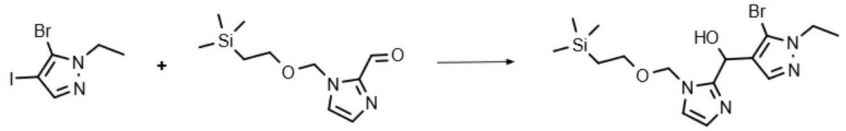
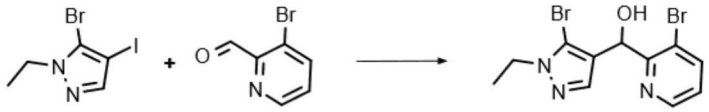
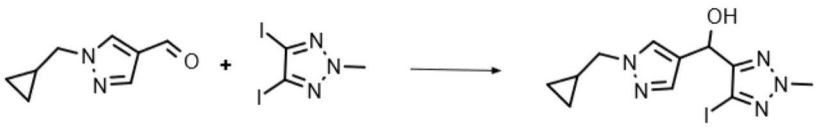
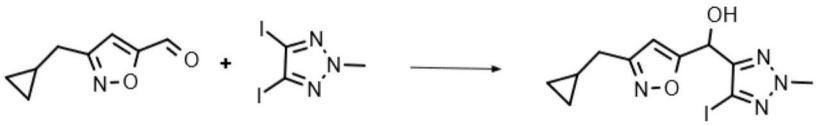
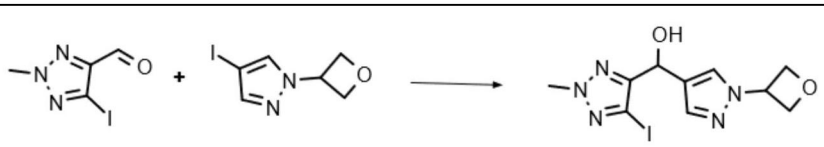
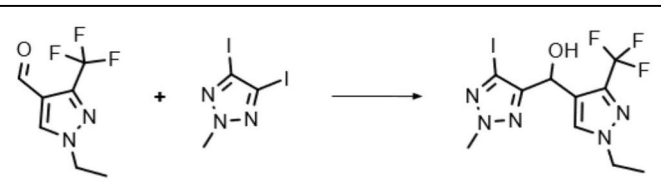
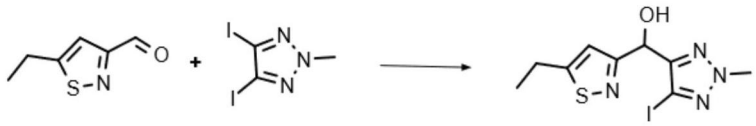
[0771] 在0℃下向5-碘-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈(650mg,2.79mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中添加异丙基溴化镁(3.1mL,1M在THF中,3.1mmol)。在0℃下搅拌30min后,逐滴添加5-溴-1,3-噻唑-4-甲醛(643mg,3.35mmol)在THF(2mL)中的溶液。将反应物在0℃下再搅拌30min,用饱和NH_4Cl(10mL)淬灭,用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(50%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈黄色油状物的5-((5-溴噻唑-4-基)(羟基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈(450mg,54%产率)。LC/MS(ESI)(m/z):299$[M+H]^+$。

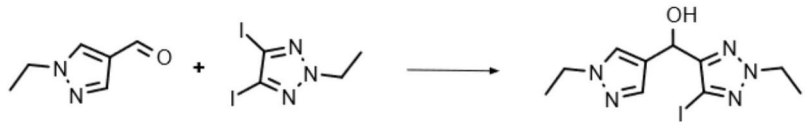
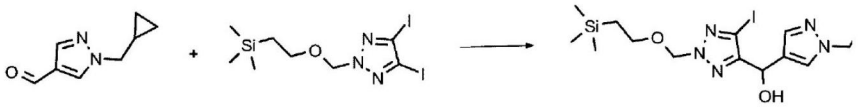
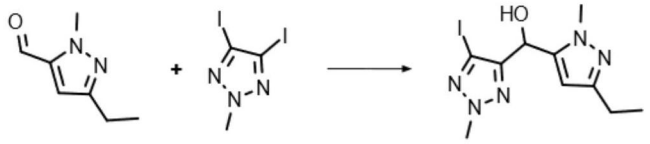
[0772] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0773]

(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇	
	m/z (ESI): 412 [M+H]
(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲醇	
	m/z (ESI): 411 [M+H]
(5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇	
	m/z (ESI): 438 [M+H]
(5-溴-1-环丙基-1H-吡唑-4-基)(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇	
	m/z (ESI): 424 [M+H]
5-(羟基(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)异噁唑-3-甲酸乙酯	
	m/z (ESI): 379 [M+H]
(3-乙基异噁唑-5-基)(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇	
	m/z (ESI): 335 [M+H]
(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)甲醇	

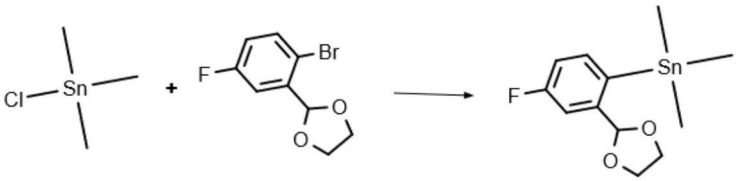
[0774]

	m/z (ESI): 401 [M+H]
(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)(3-溴吡啶-2-基)甲醇	
	m/z (ESI): 360 [M+H]
(1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇	
	m/z (ESI): 360 [M+H]
(3-(环丙基甲基)异噁唑-5-基)(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇	
	m/z (ESI): 361 [M+H]
(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)甲醇	
	m/z (ESI): 362 [M+H]
(1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇	
	m/z (ESI): 402 [M+H]
(5-乙基异噻唑-3-基)(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇	
	m/z (ESI): 351 [M+H]
(1-乙基-1H-吡唑-4-基)(2-乙基-5-碘-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇	

	m/z (ESI): 348 [M+H]
(1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)(5-碘-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇	
	m/z (ESI): 476 [M+H]
(3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇	
	m/z (ESI): 348 [M+H]
(1-乙基-1H-吡咯-3-基)(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇	
	m/z (ESI): 333 [M+H]

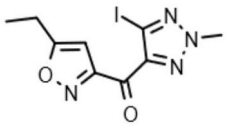
[0775]

[0776] [2-(1,3-二氧戊环-2-基)-4-氟苯基]三甲基锡烷的合成

[0777] 

[0778] 在-78℃下向2-(2-溴-5-氟苯基)-1,3-二氧戊环(1.0g,4.0mmol)在THF(20mL)中的混合物中逐滴添加n-BuLi(1.78mL,4.45mmol,2.5M)。将混合物在-78℃下搅拌1h。然后,向混合物中逐滴添加三甲基氯化锡(4.45mL,4.45mmol,1.0M在THF中)。将所得混合物在-78℃下搅拌15min。在0℃下将混合物用饱和NH_4Cl(50mL)淬灭并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的萃取物用盐水(20mL x 2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱法(10%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈无色油状物的[2-(1,3-二氧戊环-2-基)-4-氟苯基]三甲基锡烷(600mg,产率:44%)。LC/MS ESI(m/z):333$[M+H]^+$。

[0779] 4-(5-乙基-1,2-噁唑-3-羰基)-5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑的合成

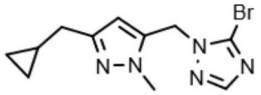
[0780] 

[0781] 将5-乙基-1,2-噁唑-3-甲酸(1.6g,11.3mmol)、EDCI(3.36g,17.5mmol)、HOBt(2.37g,17.5mmol)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(1.25g,12.9mmol)和TEA(2.29g,22.7mmol)在DMF(10mL)中的混合物在0℃下搅拌。将混合物在室温下搅拌2h。将混合物在真空中浓缩并用EA(80mL x 3)萃取。将有机层分离并用$NaHCO_3$饱和水溶液(40mL x 3)和盐水(10mL)洗

涤，用Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH＝20:1,V/V)纯化残余物，得到呈浅黄色固体状的5-乙基-N-甲氧基-N-甲基-1,2-噁唑-3-甲酰胺(1.5g,70％)。LC/MS ESI (m/z):185$[M+H]^+$。

[0782] 将4,5-二碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑(1.65g,4.93mmol)在THF(20mL)中的混合物用N_2脱气三次，并在0℃下添加异丙基溴化镁(3.79mL,4.93mmol,1.3M在2-甲基四氢呋喃中)持续2h。向混合物中添加5-乙基-N-甲氧基-N-甲基-1,2-噁唑-3-甲酰胺(0.91g,4.93mmol)并在0℃下搅拌2h。将混合物用NH_4Cl饱和水溶液(100mL)淬灭并用EA(80mL x 3)萃取。将有机层分离，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并在真空中浓缩，得到残余物，通过硅胶柱色谱法(PE:EA＝2:1,V/V)纯化所述残余物，得到呈浅黄色油状物的4-(5-乙基-1,2-噁唑-3-羰基)-5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑(310mg,19％)。LC/MS ESI(m/z):333$[M+H]^+$。

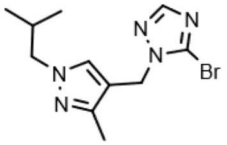
[0783] 5-溴-1-((3-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑的合成

[0784] 

[0785] 在0℃下向(3-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇(1.05g,6.32mmol)在DCM(20mL)中的搅拌溶液中添加$SOCl_2$(1.40mL,19mmol)。在室温下搅拌2h后，浓缩反应混合物，得到呈黄色油状物的粗制5-(氯甲基)-3-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑(1.16g,99％产率)。

[0786] 向5-溴-1H-1,2,4-三唑(0.88g,5.96mmol)和Cs_2CO_3(1.94g,5.96mmol)在DMF(30mL)中的混合物中逐滴添加5-(氯甲基)-3-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑(1.10g,5.96mmol)在DMF(3mL)中的溶液。将反应物在80℃下搅拌5h。将反应混合物倒入水中并用EtOAc萃取两次。将有机层用盐水洗涤，用无水Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(PE:EA＝2:1)和SFC(ChiralPak IA,250×21.2mm I.D.,5μm,30％ MeOH+0.1％NH_3水溶液在CO_2中)纯化残余物，得到呈无色油状物的5-溴-1-((3-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑(300mg,18％产率)。LC/MS(ESI) (m/z):296$[M+H]^+$。

[0787] 5-溴-1-((1-异丁基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-1,2,4三唑的合成

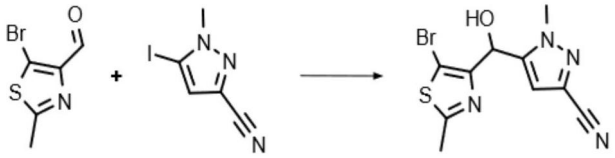
[0788] 

[0789] 向(1-异丁基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲醇(800mg,4.76mmol)在无水二氯甲烷(30mL)中的溶液中添加亚硫酰氯(3.45mL,47.6mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。将该反应溶液直接浓缩，得到呈白色固体状的粗制4-(氯甲基)-1-异丁基-3-甲基-1H-吡唑(950mg)。

[0790] 在N_2气氛下向粗制4-(氯甲基)-1-异丁基-3-甲基-1H-吡唑(500mg,2.68mmol)在DMF(20mL)中的溶液中添加3-溴-4H-1,2,4-三唑(594mg,4.01mmol)和K_2CO_3(925mg,6.70mmol)。将所得混合物在室温下搅拌18h。将该溶液用EtOAc稀释。将该溶液用水(30mL x 3)和盐水(30mL)洗涤，用Na_2SO_4干燥并浓缩至干燥。通过硅胶色谱法(50％在PE中的EtOAc)，然后通过SFC(ChiralCel OD,250×21.2mm,30％MeOH+0.1％NH_3水溶液在CO_2中)纯化残余物，得到呈无色液体状的5-溴-1-((1-异丁基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-1,2,4-三

唑(92mg,产率:12%)。LC/MS(ESI):m/z=298[M+H]$^+$。

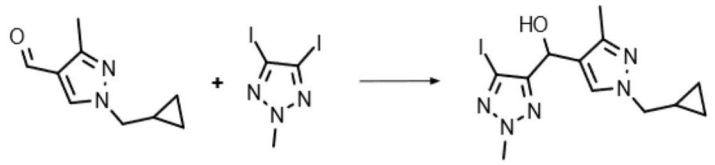
[0791] 5-((5-溴-2-甲基噻唑-4-基)(羟基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈的合成

[0792] 

[0793] 在0℃下向5-碘-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈(900mg,3.86mmol)在THF(9mL)中的溶液中逐滴添加异丙基氯化镁-氯化锂络合物(3.27mL,4.25mmol,1.3M在THF中),并将混合物在室温下搅拌2h。2h后,添加5-溴-2-甲基噻唑-4-甲醛(796mg,3.86mmol)并将所得混合物在室温下搅拌过夜。过夜后,将反应混合物通过添加NH_4Cl饱和水溶液(10mL)淬灭,用EA(3×10mL)萃取,合并所有有机相,用NH_4Cl饱和水溶液(10mL)和盐水(10mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法(0→5%在DCM中的MeOH)纯化残余物,得到呈黄色胶状物的5-((5-溴-2-甲基噻唑-4-基)(羟基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈(553mg,46%)。LC/MS ESI(m/z):313[M+H]$^+$。

[0794] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0795]

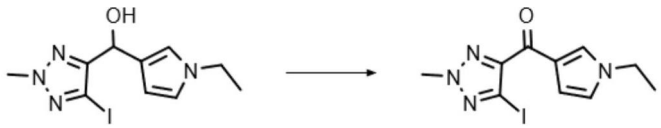
[1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基](5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇	
	m/z (ESI): 374 [M+H]

[0796] (5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)(3-氯吡嗪-2-基)甲醇的合成

[0797] 

[0798] 在N_2氛围下在-78℃下向2-氯吡嗪(1.00g,8.73mmol)在THF(35mL)中的溶液中逐滴添加LiTMP(1.0M在THF中,11.4mL,11.4mmol)。添加后,将混合物在-70℃下搅拌0.5h,然后添加5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-甲醛(2.13g,10.5mmol)在THF(5mL)中的溶液。将所得混合物在-70℃下再搅拌1.5h。将混合物用饱和NH_4Cl溶液淬灭,然后用DCM(40mL×2)萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(30%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)(3-氯吡嗪-2-基)甲醇(1.29g,47%产率)。LC/MS ESI(m/z):317[M+H]$^+$。

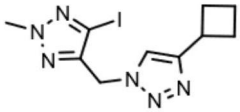
[0799] (1-乙基-1H-吡咯-3-基)(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲酮的合成

[0800] 

[0801] 向(1-乙基-1H-吡咯-3-基)(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇(400mg,1.20mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加氧化锰(IV)(1.57g,18.1mmol)。然后将混合物在室温下搅拌2h。将反应物过滤,并用DCM洗涤残余物。浓缩滤液,并通过硅胶色谱法(0%-50%

EA中的PE)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(1-乙基-1H-吡咯-3-基)(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲酮(188mg,47%产率)。LC/MS(ESI)m/z:331.3[M+H]$^+$。

[0802] 4-[(4-环丁基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑的合成

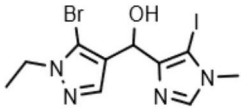
[0803] 

[0804] 将(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇(900mg,4.00mmol)在$SOCl_2$(5.8mL,80mmol)中的混合物在室温下搅拌1h。将混合物在0℃下用$NaHCO_3$饱和水溶液(20mL)淬灭并用EA(50mL x 3)萃取。将有机层合并,并用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,得到残余物,通过快速色谱法(50%在PE中的EtOAc)纯化所述残余物,得到呈淡黄色油状物的4-(氯甲基)-5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑(900mg,87%)。LC/MS(ESI)m/z:258[M+H]$^+$。

[0805] 将4-(氯甲基)-5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑(900mg,3.40mmol)和NaN_3(454mg,6.90mmol)在DMF(10mL)中的混合物在0℃下搅拌。将混合物在室温下搅拌2h。将混合物用EA(50mL x 3)萃取。将有机层合并,并用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,得到残余物,通过快速色谱法(50%在PE中的EtOAc)纯化所述残余物,得到呈淡黄色油状物的4-(叠氮基甲基)-5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑(880mg,95%)。

[0806] 将4-(叠氮基甲基)-5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑(200mg,0.75mmol)、乙炔基环丁烷(182mg,2.27mmol)、$CuSO_4$(20mg,0.12mmol)和抗坏血酸钠(20mg,0.10mmol)在t-BuOH(10mL)和H_2O(10mL)中的混合物在室温下搅拌2h。将混合物用EA(40mL x 3)萃取。将有机层合并,用盐水(10mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,得到残余物,通过快速色谱法(5%在DCM中的MeOH)纯化所述残余物,得到呈淡黄色油状物的4-环丁基-1-[(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑(100mg,38%)。LC/MS ESI(m/z):345[M+H]$^+$。

[0807] (5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)(5-碘-1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇的合成

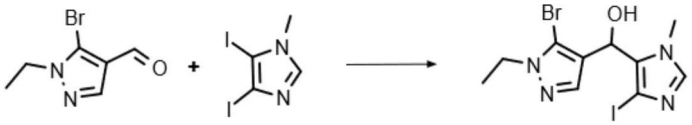
[0808] 

[0809] 在N_2气氛下在-10℃下向4,5-二碘-1H-咪唑(8.0g,25.01mmol)和LiCl(0.13g,3.13mmol)在THF(50mL)中的悬浮液中逐滴添加甲基溴化镁(3M,6.59mL,6.59mmol)。将混合物在-10℃下搅拌30min。然后向混合物中逐滴添加异丙基溴化镁(1.3M,2.65mL,3.44mmol),将所得混合物在室温下搅拌1.5h。此后,在-10℃下向混合物中添加5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-甲醛(6.09g,30.0mmol),并将所得混合物在室温下再搅拌2h。将反应混合物用NH_4Cl饱和水溶液(50mL)淬灭,用EtOAc(3x 50mL)萃取,用盐水(30mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0→30%在DCM中的MeOH)纯化残余物,得到呈白色固体状的(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)(5-碘-1H-咪唑-4-基)甲醇(3.5g,产率:35%)。LC/MS(ESI)m/z:397[M+H]$^+$。

[0810] 在-10℃下向(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)(5-碘-1H-咪唑-4-基)甲醇(3.50g,8.82mmol)在DMF(60mL)中的溶液中添加碳酸铯(4.31g,13.2mmol)。将混合物在-10℃下搅拌15min。此后,向悬浮液中逐滴添加碘甲烷(0.60mL,9.7mmol),并将所得混合物在-10℃下搅拌1.5h。然后过滤反应混合物,将滤液用水(50mL)稀释,用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的

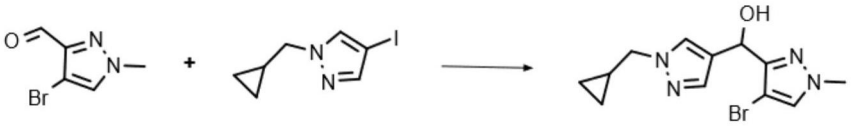
有机层浓缩，用NH_4Cl饱和水溶液(3x30mL)和盐水(30mL)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤，并浓缩。通过快速色谱法(硅胶，0→10％在DCM中的MeOH)纯化残余物，得到呈白色固体状的(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)(5-碘-1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇(903mg，产率：25％)。LC/MS(ESI)m/z:411$[M+H]^+$。

[0811] (5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)(4-碘-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲醇的合成

[0812] 

[0813] 在-70℃下在N_2气氛下向4,5-二碘-1-甲基-1H-咪唑(2.00g,5.99mmol)在DCM(100mL)中的溶液中逐滴添加乙基溴化镁(1M,6.59mL,6.59mmol)。将混合物在-70℃下搅拌30min。然后向混合物中添加5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-甲醛(1.34g,6.59mmol)在DCM(10mL)中的溶液并在-70℃下搅拌2h。将反应混合物用NH_4Cl饱和水溶液(50mL)淬灭，用DCM(3x50mL)萃取，用盐水洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(30％在PE中的EtOAc)纯化残余物，得到呈黄色油状物的(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)(4-碘-1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲醇(1.80g，产率：73％)。LC/MS(ESI)m/z:411$[M+H]^+$。

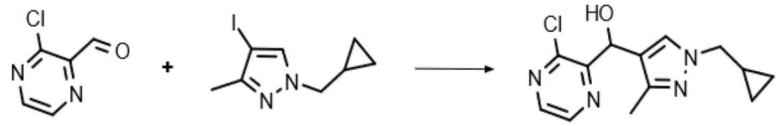
[0814] (4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)(1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲醇的合成

[0815] 

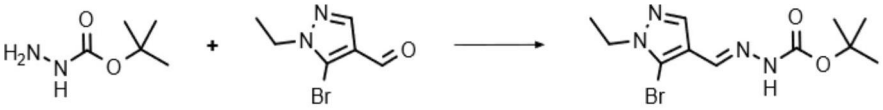
[0816] 在0℃下在N_2下向1-(环丙基甲基)-4-碘-1H-吡唑(415mg,1.67mmol)在THF(5mL)中的搅拌溶液中逐滴添加-PrMgCl·LiCl(1.3mL,1.3M在THF中,1.7mmol)。在0℃下搅拌1h后，在0℃下添加4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-甲醛(316mg,1.67mmol)在THF(1mL)中的溶液。将反应物在室温下搅拌2h，用饱和NH_4Cl(10mL)淬灭，用EtOAc(10mL)萃取，用Na_2SO_4干燥并浓缩至干燥。通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc＝1:1)纯化残余物，得到呈黄色油状物的(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)(1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲醇(258mg，50％产率)。LC/MS(ESI)(m/z):311$[M+H]^+$。

[0817] 以下中间体使用类似实验方案合成：

[0818]

(3-氯吡嗪-2-基)(1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲醇	
	m/z (ESI): 279 [M+H]

[0820] (E)-2-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)亚甲基)肼-1-甲酸叔丁酯的合成

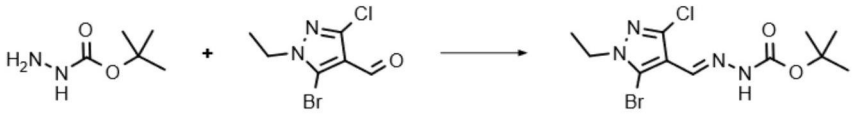
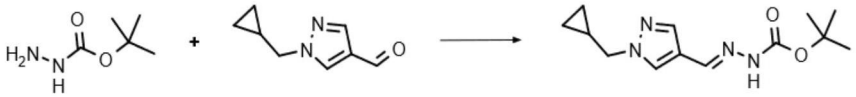
[0821] 

[0822] 将5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-甲醛(3g,14.8mmol)和(叔丁氧基羰基)肼(1.9g,14.8mmol)在MeOH(30mL)中的溶液在25℃下搅拌12h。将混合物在减压下浓缩，得到呈黄色固体状的粗制(E)-2-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)亚甲基)肼-1-甲酸叔丁酯(4.71g，

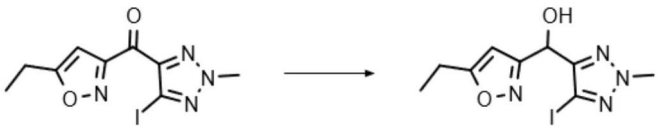
100％产率)，其未经进一步纯化即用于下一步骤。LC/MS(ESI):m/z＝317[M+H]$^+$。

[0823] 以下中间体使用类似实验方案合成：

[0824]

(E)-2-((5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)亚甲基)肼甲酸叔丁酯	
	m/z (ESI): 343 [M+H]
(E)-2-((5-溴-3-氯-1-乙基-1H-吡唑-4-基)亚甲基)肼-1-甲酸叔丁酯	
	m/z (ESI): 351 [M+H]
(E)-2-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)亚甲基)肼-1-甲酸叔丁酯	
	m/z (ESI): 265 [M+H]

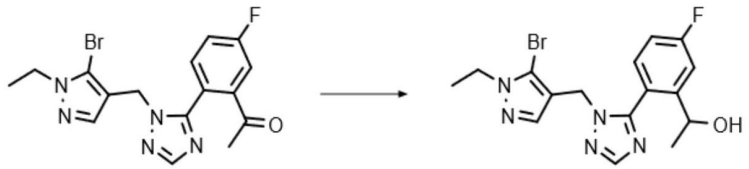
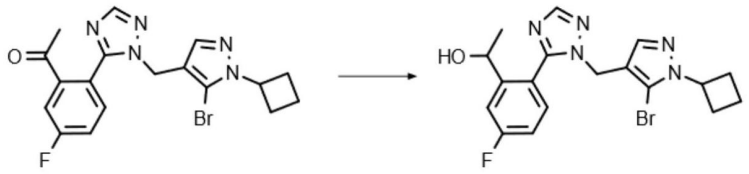
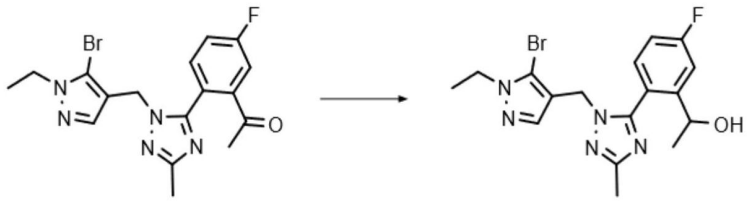
[0825] (5-乙基-1,2-噁唑-3-基)(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇的合成

[0826] 

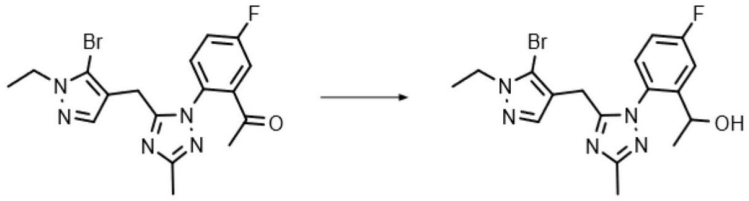
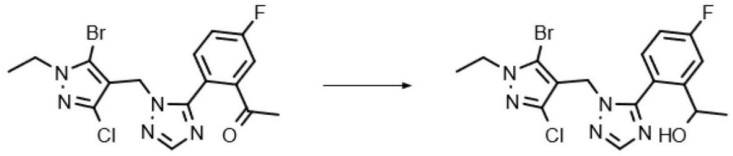
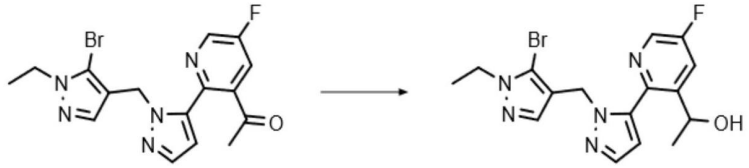
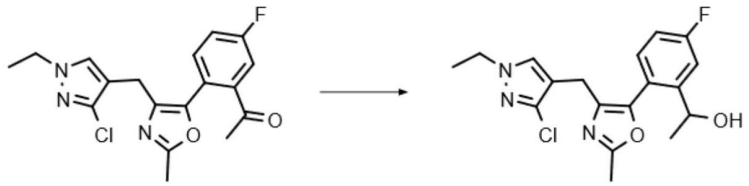
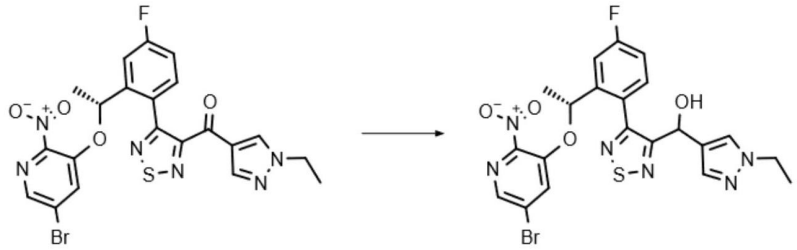
[0827] 向4-(5-乙基-1,2-噁唑-3-羰基)-5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑(310mg,0.93mmol)在MeOH(2mL)中的混合物中添加$NaBH_4$(35mg,0.93mmol)，在室温下搅拌1h。将混合物在0℃下用NH_4Cl饱和水溶液(10mL)淬灭并用EA(20mL×3)萃取。将有机层分离，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩，得到残余物，通过硅胶柱色谱法(PE:EA＝1:1,V/V)纯化所述残余物，得到呈淡黄色油状物的(5-乙基-1,2-噁唑-3-基)(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇(150mg,48.1％)。LC/MS ESI(m/z):335[M+H]$^+$。

[0828] 以下中间体使用类似实验方案合成：

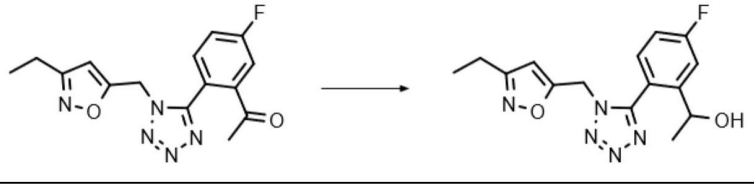
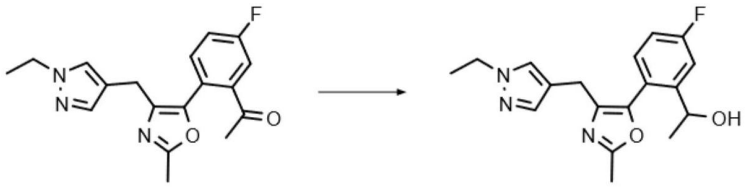
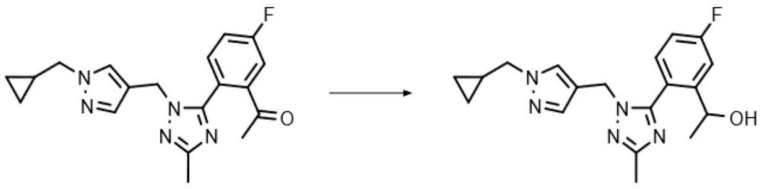
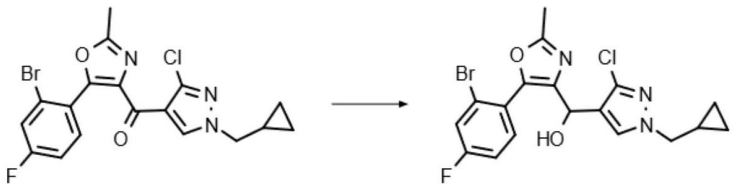
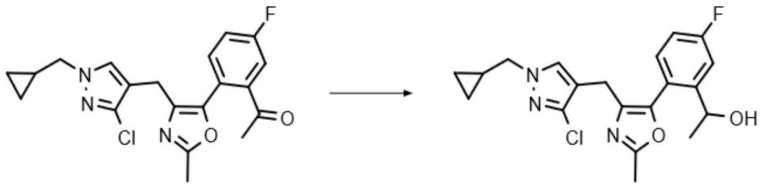
[0829]

1-(2-{1-[(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-5-基}-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 394 [M+H]
1-(2-(1-((5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-氟苯基)乙醇	
	m/z (ESI): 420 [M+H]
1-(2-(1-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-氟苯基)乙醇	
	m/z (ESI): 408 [M+H]

[0830]

1-(2-(5-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 408 [M+H]
1-(2-{1-[(5-溴-3-氯-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-5-基}-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 428 [M+H]
1-(2-(1-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-5-氟吡啶-3-基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 394 [M+H]
1-(2-(4-((3-氯-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基噁唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 364 [M+H]
(4-(2-((R)-1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)-1,2,5-噻二唑-3-基)(1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲醇	
	m/z (ESI): 549 [M+H]
1-(2-(1-((3-乙基异噁唑-5-基)甲基)-1H-四唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	

[0831]

	m/z (ESI): 318 [M+H]
1-(2-(4-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基噁唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 330 [M+H]
1-(2-(1-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 356 [M+H]
[5-(2-溴-4-氟苯基)-2-甲基-1,3-噁唑-4-基][3-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]甲醇	
	m/z (ESI): 440 [M+H]
1-[2-(4-{[3-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-2-甲基-1,3-噁唑-5-基)-5-氟苯基]乙-1-醇	
	m/z (ESI): 390 [M+H]

[0832] 2-乙基-4-[(1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-5-碘-2H-1,2,3-三唑的合成

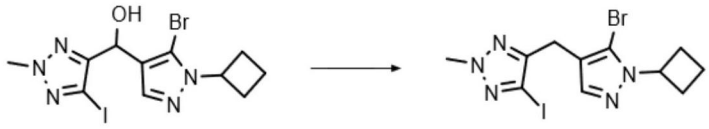
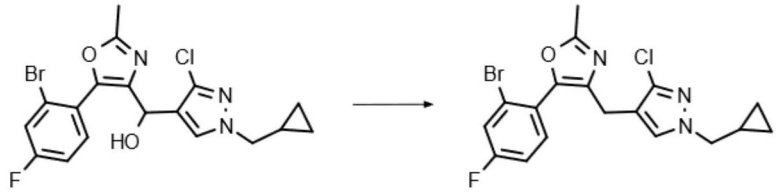
[0833] 

[0834] 在0℃下向(1-乙基-1H-吡唑-4-基)(2-乙基-5-碘-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇(190mg,0.547mmol)在DCM(1mL)中的溶液中添加Et_3SiH(191mg,1.64mmol)和TFA(250mg,

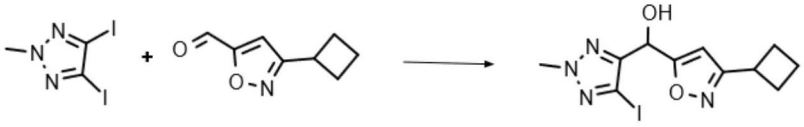
2.19mmol)，并然后将混合物在25℃下搅拌2h。将混合物浓缩，用$NaHCO_3$饱和水溶液碱化至pH 7，然后用DCM(15mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤并用Na_2SO_4干燥，然后浓缩。通过快速色谱法(硅胶，10→50％在PE中的EtOAc)纯化残余物，得到呈淡黄色油状物的2-乙基-4-[(1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-5-碘-2H-1,2,3-三唑(184mg，产率：98％)。LC/MS(ESI)m/z:332.0$[M+H]^+$。

[0835] 以下中间体使用类似实验方案合成：

[0836]

4-[(5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)甲基]-5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑	
	m/z (ESI): 422 [M+H]
4-碘-2-甲基-5-((1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑	
	m/z (ESI): 346 [M+H]
5-(2-溴-4-氟苯基)-4-{[3-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-2-甲基-1,3-噁唑	
	m/z (ESI): 424 [M+H]

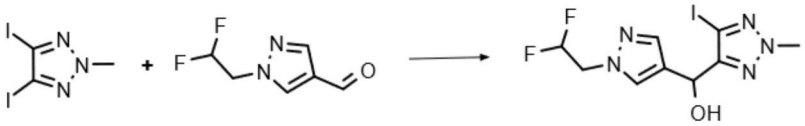
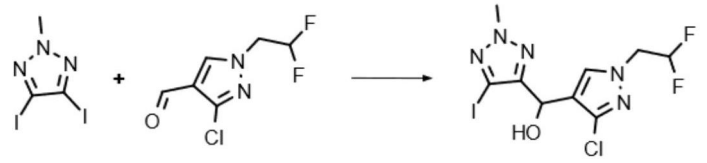
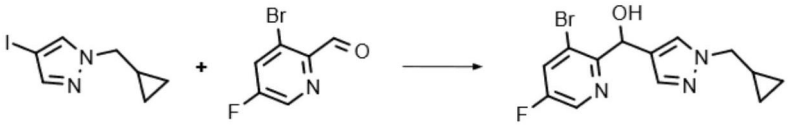
[0837] (3-环丁基异噁唑-5-基)(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇的合成

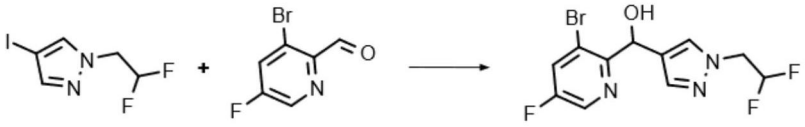
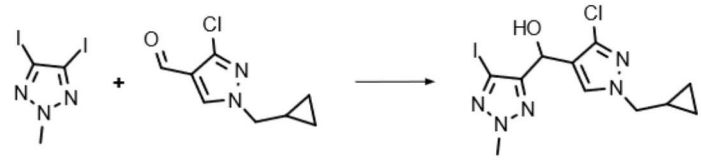
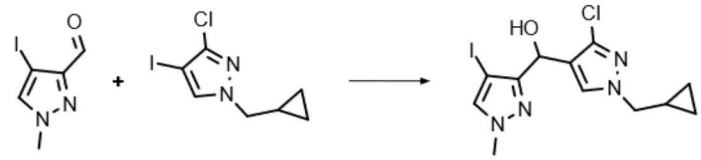
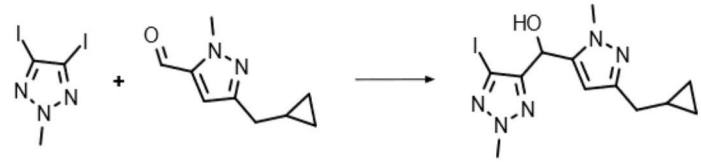
[0838] 

[0839] 在-15℃下向4,5-二碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑(1.1g,3.18mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加异丙基溴化镁(3.2mL)。将混合物搅拌1h后，添加3-环丁基-1,2-噁唑-5-甲醛(400mg,2.65mmol)在THF(10mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物用水淬灭并用EtOAc(100mL)萃取。将合并的EtOAc层用盐水洗涤，用无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法，用DCM中的MeOH(0→5％)洗脱来纯化残余物，得到呈浅黄色油状物的(3-环丁基异噁唑-5-基)(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇(420mg，44％)。LC/MS(ESI):m/z＝361$[M+H]^+$。

[0840] 以下中间体使用类似实验方案合成：

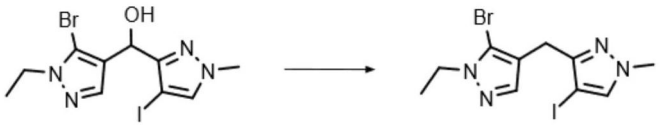
[0841]

(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇	
	m/z (ESI): 370 [M+H]
(3-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇	
	m/z (ESI): 404 [M+H]
(3-溴-5-氟吡啶-2-基)(1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲醇	
	m/z (ESI): 326 [M+H]
(3-溴-5-氟吡啶-2-基)(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)甲醇	

	m/z (ESI): 336 [M+H]
[3-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基](5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇	
	m/z (ESI): 394 [M+H]
[3-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基](4-碘-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲醇	
	m/z (ESI): 393 [M+H]
[3-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基](5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇	
	m/z (ESI): 374 [M+H]

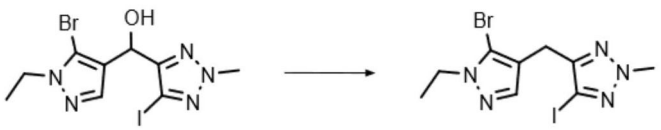
[0842]

[0843] 5-溴-1-乙基-4-((4-碘-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-1H-吡唑的合成

[0844] 

[0845] 在0℃下向(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲醇(800mg,1.90mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加三乙基硅烷(1.80g,15.6mmol)和TFA(1.45mL,19.5mmol)。在0℃下搅拌2h后,将混合物用饱和$NaHCO_3$中和至pH 8。将所得混合物用EtOAc稀释,用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→60%在PE中的EA)纯化残余物,得到呈黄色油状物的5-溴-1-乙基-4-((4-碘-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-1H-吡唑(700mg,产率:91%)。LC/MS ESI(m/z):395$[M+H]^+$。

[0846] 4-[(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑的合成

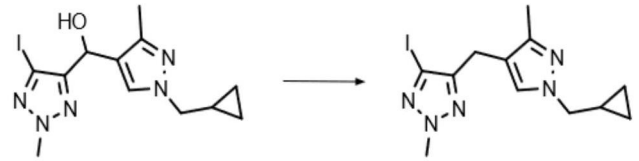
[0847] 

[0848] 将(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇(800mg,1.94mmol)和TES(2.8mL,16mmol)在TFA(5mL)中的混合物在30℃下搅拌0.5h。将混

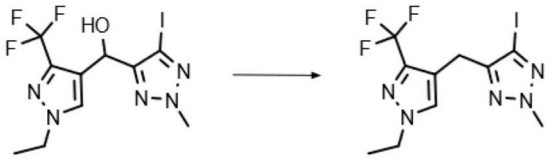
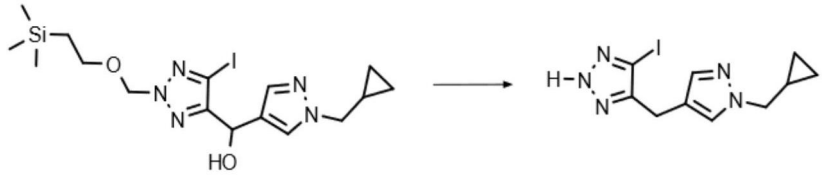
合物在0℃下用$NaHCO_3$调节至pH8，并然后用EA(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用无水Na_2SO_4干燥，过滤，并浓缩。通过硅胶快速色谱法(30％在PE中的EtOAc)纯化残余物，得到呈淡黄色固体状的4-[(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑(750mg，产率：97％)。LC/MS ESI(m/z)：396$[M+H]^+$。

[0849] 以下中间体使用类似实验方案合成：

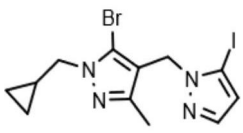
[0850]

4-{[1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑	
	m/z (ESI): 358 [M+H]
4-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑	
	m/z (ESI): 344 [M+H]
4-溴-3-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑	
	m/z (ESI): 295 [M+H]

[0851]

4-((1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑	
	m/z (ESI): 386 [M+H]
4-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-碘-2H-1,2,3-三唑	
	m/z (ESI): 330 [M+H]

[0852] 5-溴-1-(环丙基甲基)-4-((5-碘-1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑的合成

[0853] 

[0854] 在-78℃下在N_2下向5-溴-1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(1.00g，

4.11mmol)在THF(20mL)中的溶液中逐滴添加DIBAL-H(5.50mL,8.23mmol)。将反应混合物在N_2下在-78℃下搅拌2h。使反应混合物温热至室温。向反应混合物中添加饱和酒石酸钾钠四水合物溶液,并在室温下搅拌2h。将混合物用EtOAc萃取两次,并将合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体状的(5-溴-1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲醇(800mg,79%)。LC/MS(ESI)m/z:245 $[M+H]^+$。

[0855] 向(5-溴-1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲醇(1.50g,6.12mmol)在DCM(20mL)中的溶液中添加$SOCl_2$(1.4mL,18mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。浓缩反应混合物,得到呈无色油状物的粗制5-溴-4-(氯甲基)-1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑(1.6g,99%)。

[0856] 在0℃下向5-碘-1H-吡唑(662mg,3.42mmol)和K_2CO_3(1.41g,10.2mmol)在DMF(30mL)中的混合物中逐滴添加5-溴-4-(氯甲基)-1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑(900mg,3.45mmol)在DMF(1mL)中的溶液。将混合物在N_2下在80℃下搅拌8h。将混合物冷却至室温,并用EtOAc稀释。将该混合物用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化并通过SFC进一步纯化,得到呈无色油状物的5-溴-1-(环丙基甲基)-4-((5-碘-1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑(170mg,12%)。LC/MS(ESI)m/z:421$[M+H]^+$。

[0857] 2-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)肼-1-甲酸叔丁酯的合成

[0858] 

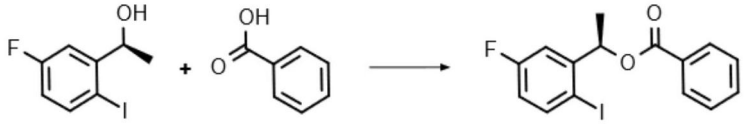
[0859] 在室温下向(E)-2-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)亚甲基)肼-1-甲酸叔丁酯(4.71g,14.8mmol)在AcOH(15mL)和MeOH(10mL)中的溶液中添加$NaBH_3CN$(1.20g,18.9mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌12h。在减压下浓缩后,将残余物溶解在EtOAc中,用Na_2CO_3水溶液和盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(0→30%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈白色固体状的2-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)肼-1-甲酸叔丁酯(3.5g,69%产率)。LC/MS(ESI):m/z=319$[M+H]^+$。

[0860] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0861]

2-((5-溴-3-氯-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)肼-1-甲酸叔丁酯	
	m/z (ESI): 353 [M+H]
2-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)肼-1-甲酸叔丁酯	
	m/z (ESI): 267 [M+H]

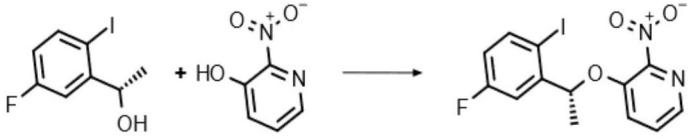
[0862] 苯甲酸(R)-1-(5-氟-2-碘苯基)乙酯的合成

[0863] 

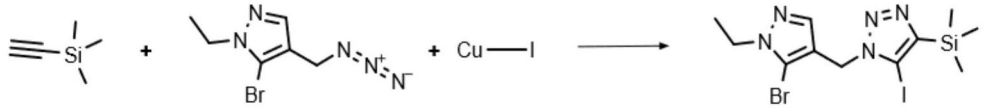
[0864] 在0℃下在N_2下向(1S)-1-(5-氟-2-碘苯基)乙-1-醇(1.00g,3.76mmol)、苯甲酸(0.550g,4.51mmol)和三苯基膦(1.18g,4.51mmol)在THF(30mL)中的混合物中逐滴添加DIAD(0.89mL,4.5mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,倒入水中,并然后用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并浓缩。通过柱色谱法(硅胶,1→5%在石油醚中的乙酸乙酯)纯化残余物,得到呈黄色固体的苯甲酸(1R)-1-(5-氟-2-碘苯基)乙酯(1.2g,86%)。LC/MS(ESI):m/z=371$[M+H]^+$。

[0865] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0866]

(R)-3-(1-(5-氟-2-碘苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 389 [M+H]

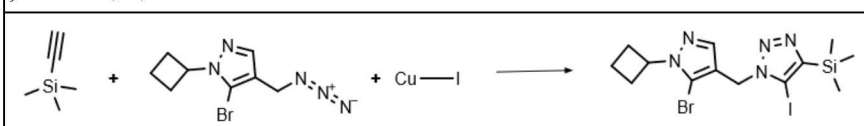
[0867] 1-[(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-5-碘-4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑的合成

[0868] 

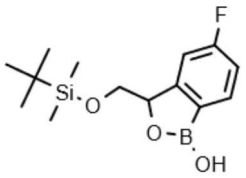
[0869] 向4-(叠氮基甲基)-5-溴-1-乙基-1H-吡唑(1.20g,5.21mmol)在MeCN(15mL)中的溶液中添加CuI(1.12g,5.89mmol)、DIPEA(760mg,5.89mmol)、NBS(1.05g,5.89mmol)和乙炔基三甲基硅烷(0.83mL,5.9mmol)。然后将混合物用N_2脱气三次并在25℃下搅拌16h。浓缩反应混合物,并将残余物用冰水和EtOAc处理。将有机层分离,用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。通过快速色谱法(硅胶,0→20%在DCM中的MeOH)纯化残余物,得到呈黄色油状物的1-[(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-5-碘-4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑(320mg,产率:14%)。LC/MS(ESI)m/z:454$[M+H]^+$。

[0870] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0871]

1-((5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-碘-4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑	
	m/z (ESI): 480 [M+H]

[0872] 3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-氟苯并[c][1,2]氧杂戊硼烷-1(3H)-醇的合成

[0873] 

[0874] 向(5-氟-2-碘苯基)甲醇(10.0g,39.7mmol)在$CHCl_3$(150mL)中的溶液中添加二氧化锰(3.4g,39.7mmol)。将所得混合物在66℃下搅拌过夜。在冷却至室温后,将反应混合物过滤,并将滤液浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→30%在PE中的EA)纯化残余物,得到呈浅黄色固体状的5-氟-2-碘苯甲醛(9.1g,产率:92%)。LC-MS ESI(m/z):251$[M+H]^+$

[0875] 在N_2气氛下,将甲基三苯基溴化鏻(14.7g,41.1mmol)在无水THF(100mL)中的溶液冷却至-10℃,并添加叔丁醇钾(4.60g,41.1mmol)。15min后,添加5-氟-2-碘苯甲醛(8.60g,34.2mmol),并将反应混合物在环境温度下搅拌2h。添加冰水(150mL)并将混合物用EA(3×50mL)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤,并在25℃下在真空中蒸发。通过快速色谱法(0→20%在PE中的EA)纯化残余物,得到呈无色油状物的含有溶剂的2-乙烯基-4-氟-1-碘苯(10g,产率:118%)。LC/MS(ESI)m/z:249$[M+H]^+$。

[0876] 向2-乙烯基-4-氟-1-碘苯(8.50g,34.3mmol)在t-BuOH(75mL)和H_2O(25mL)中的溶液中添加N-甲基吗啉N-氧化物(12.0g,51.4mmol,50%在水中)和$K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$(0.10g,催化剂)。将反应物在室温下搅拌48h。将反应物通过添加$Na_2S_2O_3$饱和水溶液淬灭。将混合物在室温下再搅拌4h。将混合物用EA(50mL×3)萃取,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(0→100%在PE中的EA)纯化残余物,得到呈白色固体状的1-(5-氟-2-碘苯基)乙烷-1,2-二醇(6.1g,产率:63%)。LC-MS ESI(m/z):283$[M+H]^+$

[0877] 向1-(5-氟-2-碘苯基)乙烷-1,2-二醇(5.30g,18.8mmol)在DMF(50mL)中的溶液中添加咪唑(2.60g,37.6mmol)和叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物(3.00g,19.7mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,用水稀释,并然后用EA(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(0→50%在PE中的EA)纯化残余物,得到2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-1-(5-氟-2-碘苯基)乙-1-醇(6.4g,产率:86%)。LC-MS ESI(m/z):397$[M+H]^+$

[0878] 在0℃下向2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-1-(5-氟-2-碘苯基)乙-1-醇(3.0g,7.6mmol)在THF(40.0mL)中的溶液中逐滴添加i-PrMgCl(14.6mL,18.9mmol,1.3M)。将混合物在室温下搅拌1h。在0℃下向混合物中逐滴添加硼酸三甲酯(2.00g,18.9mmol)并在室温下继续搅拌2h。将反应物用NH_4Cl饱和水溶液淬灭并用EA(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→100%在PE中的EA)纯化残余物,得到呈无色油状物的3-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-氟-1,3-二氢-2,1-苯并氧杂戊硼烷-1-醇(1.3g,产率:58%)。LC-MS ESI(m/z):297$[M+H]^+$。

[0879] 5-溴-1-乙基-4-(肼基甲基)-1H-吡唑盐酸盐的合成

[0880] 

[0881] 向2-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)肼-1-甲酸叔丁酯(3.5g,11mmol)在MeOH(15mL)中的溶液中添加HCl在二噁烷(10mL,4N)中的溶液。将反应混合物在25℃下搅拌

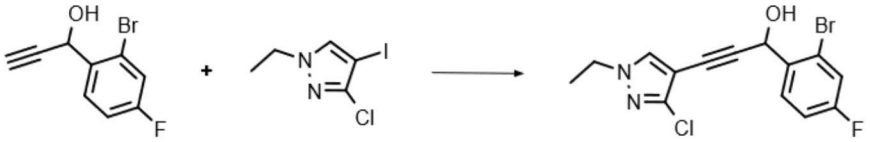
12h。将混合物在减压下浓缩并将残余物用PE研磨。将所得固体通过过滤收集，用PE洗涤并在真空中干燥，得到呈白色固体状的5-溴-1-乙基-4-(肼基甲基)-1H-吡唑盐酸盐(2.5g，89％产率)。LC/MS(ESI):m/z＝219[M+H]$^+$。

[0882] 以下中间体使用类似实验方案合成：

[0883]

5-溴-1-环丁基-4-(肼基甲基)-1H-吡唑盐酸盐	
	m/z (ESI): 245 [M+H]
5-溴-3-氯-1-乙基-4-(肼基甲基)-1H-吡唑盐酸盐	
	m/z (ESI): 253 [M+H]
1-(环丙基甲基)-4-(肼基甲基)-1H-吡唑盐酸盐	
	m/z (ESI): 167 [M+H]

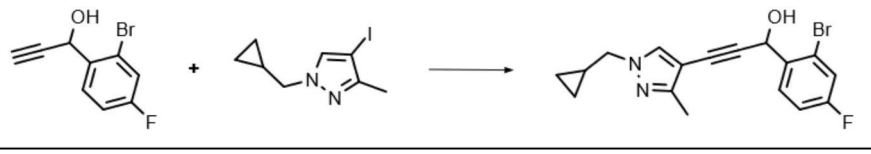
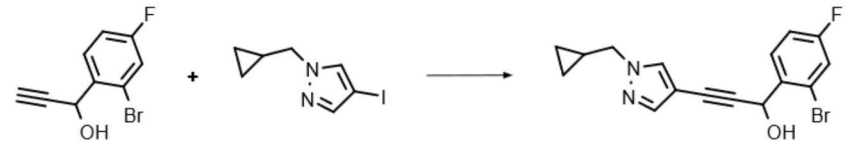
[0884] 1-(2-溴-4-氟苯基)-3-(3-氯-1-乙基-1H-吡唑-4-基)丙-2-炔-1-醇的合成

[0885] 

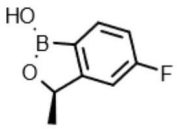
[0886] 向1-(2-溴-4-氟苯基)丙-2-炔-1-醇(4.00g,17.5mmol)和3-氯-1-乙基-4-碘-1H-吡唑(4.90g,19.2mmol)在三乙胺(40mL)中的混合物中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(1.2g,1.7mmol)和CuI(0.67g,3.5mmol)。将反应溶液在N_2下在室温下搅拌18h。将反应物在真空中浓缩，并通过快速色谱法(0→50％在PE中的EtOAc)纯化残余物，得到呈黄色油状物的1-(2-溴-4-氟苯基)-3-(3-氯-1-乙基-1H-吡唑-4-基)丙-2-炔-1-醇(3.3g，53％产率)。LC/MS ESI(m/z):357[M+H]$^+$。

[0887] 以下中间体使用类似实验方案合成：

[0888]

1-(2-溴-4-氟苯基)-3-(1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)丙-2-炔-1-醇	
	m/z (ESI): 363 [M+H]
1-(2-溴-4-氟苯基)-3-[1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]丙-2-炔-1-醇	
	m/z (ESI): 349 [M+H]

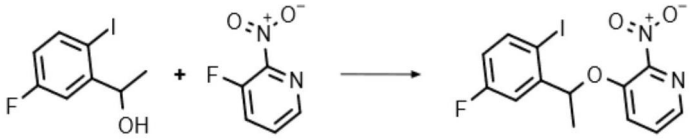
[0889] (R)-5-氟-3-甲基苯并[c][1,2]氧杂戊硼烷-1(3H)-醇的合成

[0890] 

[0891] 向苯甲酸(1R)-1-(5-氟-2-碘苯基)乙酯(300mg,0.81mmol)在甲醇(8mL)中的溶液中添加NaOH(32mg,0.81mmol)在水(8mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水中并然后用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并浓缩。通过柱色谱法(硅胶,1→5%在石油醚中的乙酸乙酯)纯化残余物,得到呈白色固体的(1R)-1-(5-氟-2-碘苯基)乙-1-醇(150mg,70%)。LC/MS(ESI):m/z=267$[M+H]^+$。

[0892] 在-40℃下在N_2下将异丙基氯化镁-氯化锂络合物在THF中的1.3M溶液(72.3mL,94.0mmol)逐滴添加到(1R)-1-(5-氟-2-碘苯基)乙-1-醇(10.00g,37.59mmol)在THF(120mL)中的混合物中。将混合物在-40℃在N_2下搅拌1h,然后再升温至-10℃持续0.5h,然后在-10℃下在10min内逐滴添加硼酸三甲酯(10.67mL,93.97mmol)。在N_2下在室温下搅拌过夜后,将反应混合物倒入饱和NH_4Cl溶液(100mL)中并然后用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并浓缩。通过柱色谱法(硅胶,1%→10%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈无色油状物的(R)-5-氟-3-甲基苯并[c][1,2]氧杂戊硼烷-1(3H)-醇(4.0g,64%)。LC/MS(ESI):m/z=167$[M+H]^+$。

[0893] 3-(1-(5-氟-2-碘苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶的合成

[0894] 

[0895] 在0℃下在10min内向1-(5-氟-2-碘苯基)乙-1-醇(9.20g,34.6mmol)在THF(180mL)中的溶液中分批添加NaH(1.38g,34.6mmol,60%在矿物油中)。在添加后,将混合物在0℃下搅拌15min,并然后逐滴添加3-氟-2-硝基吡啶(4.91g,34.6mmol)在THF(20mL)中的溶液。移开冰浴,并将混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物在DCM(200mL)和水(200mL)之间分配。将有机层分离,用盐水洗涤,并在真空中浓缩。通过快速色谱法(0→30%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈白色固体状的3-(1-(5-氟-2-碘苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶

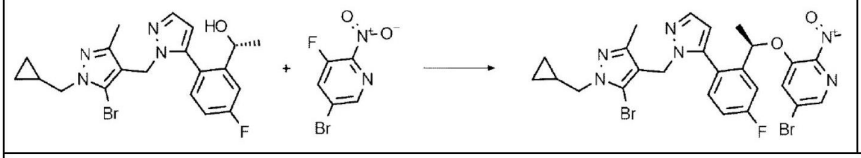
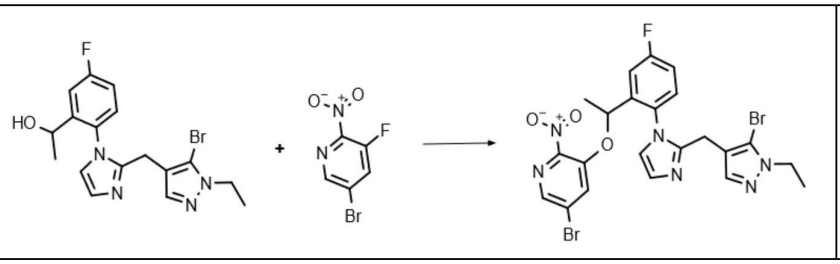
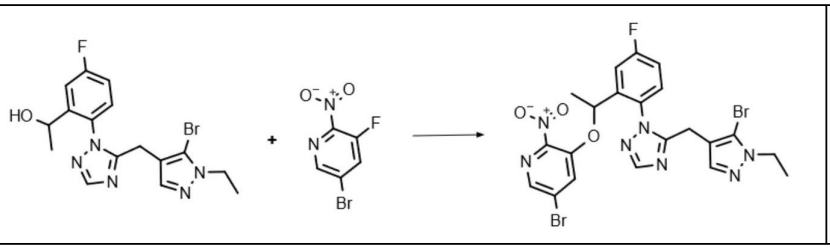
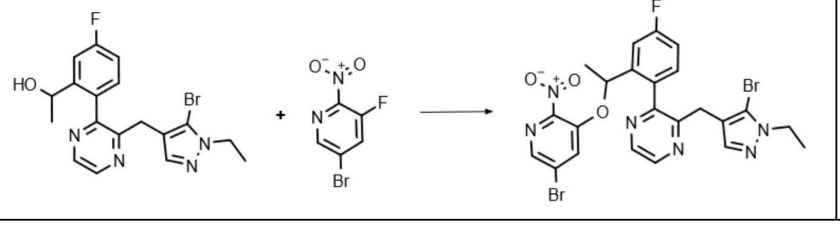
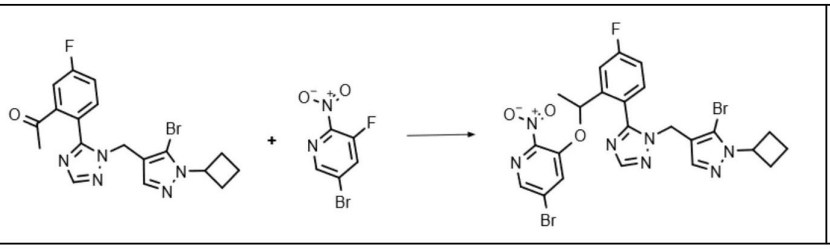
(5.3g,产率:39%)。LC/MS ESI(m/z):389[M+H]$^+$

[0896] 以下中间体使用类似实验方案合成:

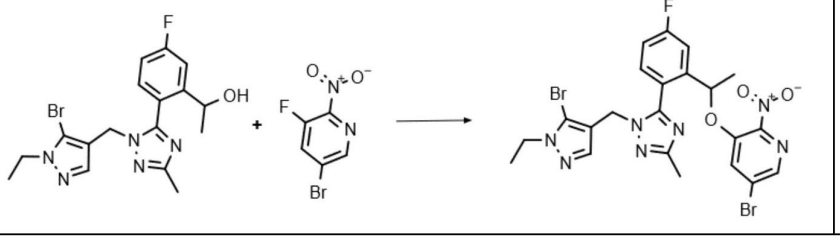
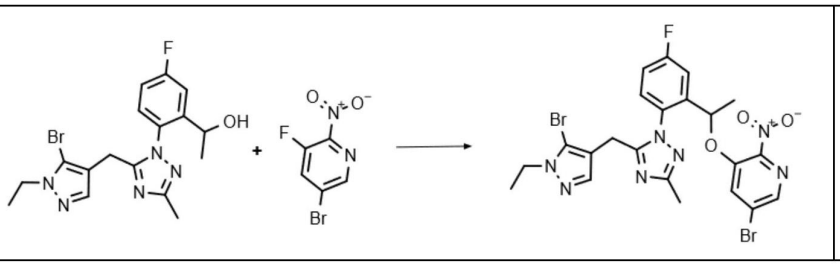
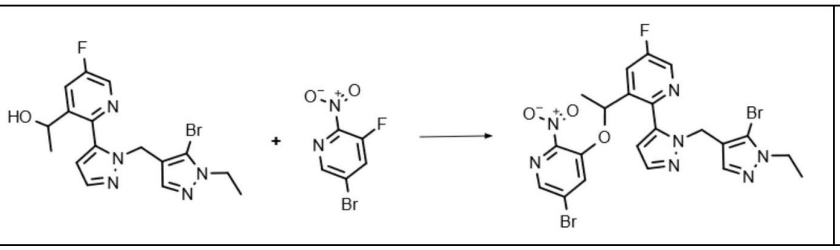
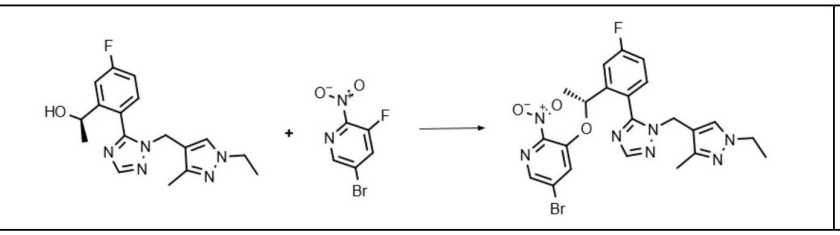
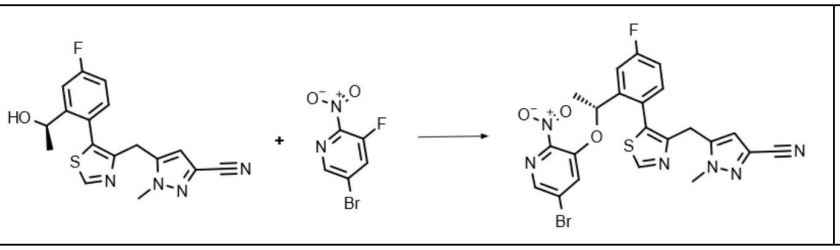
[0897]

(R)-5-溴-3-(1-(2-(1-((5-溴-1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶

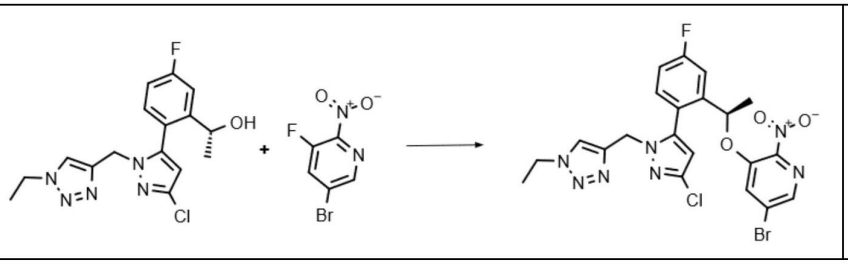
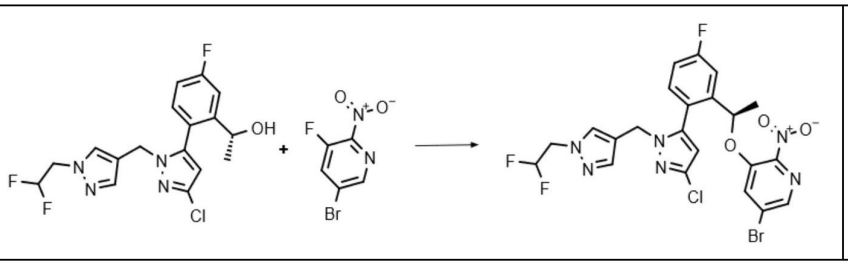
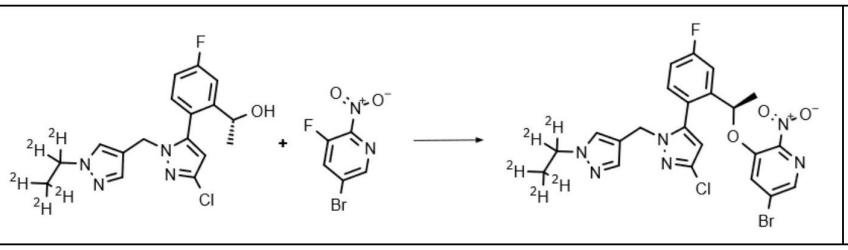
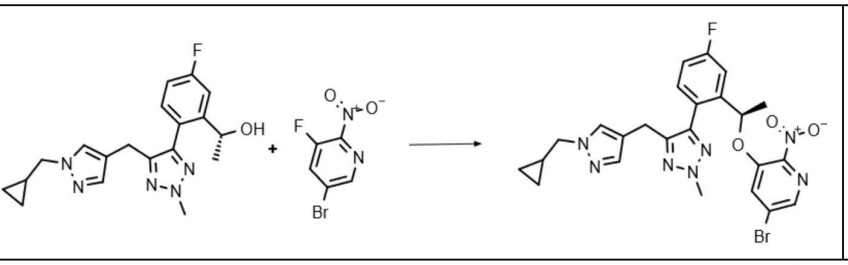
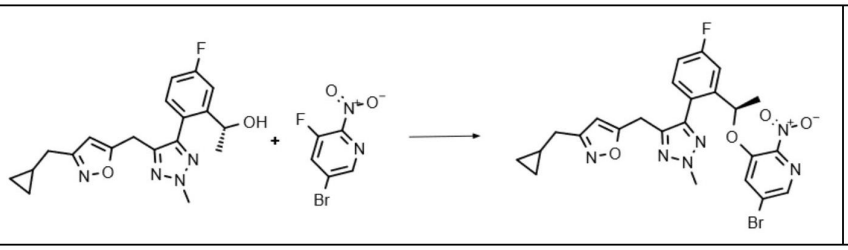
[0898]

	m/z (ESI): 633 [M+H]
5-溴-3-[1-(2-{2-[(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-咪唑-1-基}-5-氟苯基)乙氧基]-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 593 [M+H]
5-溴-3-[1-(2-{5-[(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟苯基)乙氧基]-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 594 [M+H]
2-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)吡嗪	
	m/z (ESI): 605 [M+H]
5-溴-3-(1-(2-(1-((5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 620 [M+H]
5-溴-3-(1-(2-(1-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	

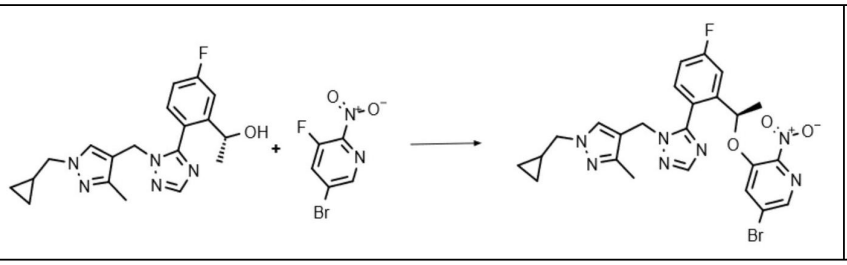
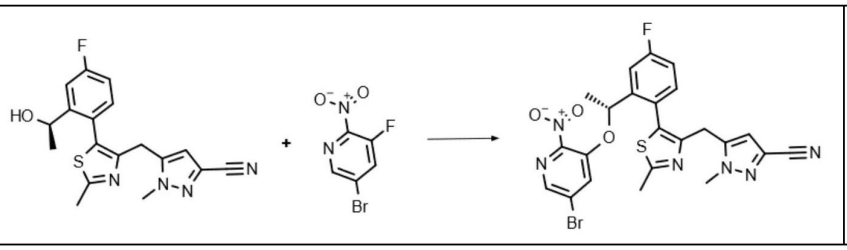
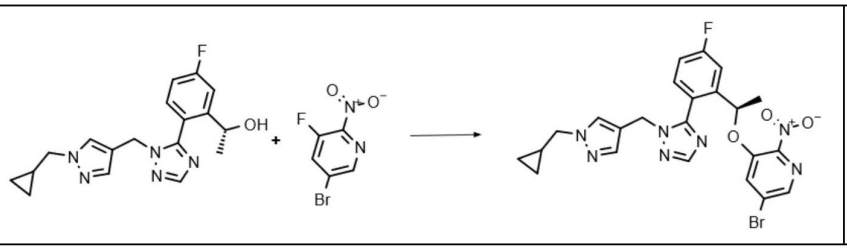
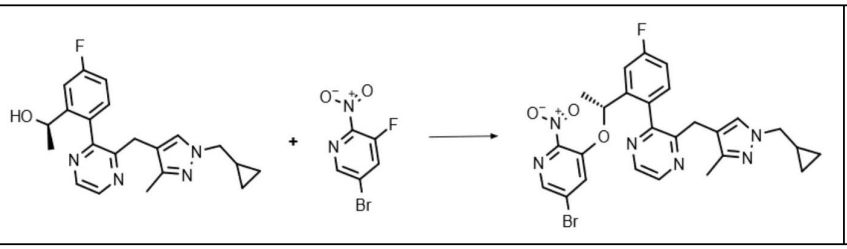
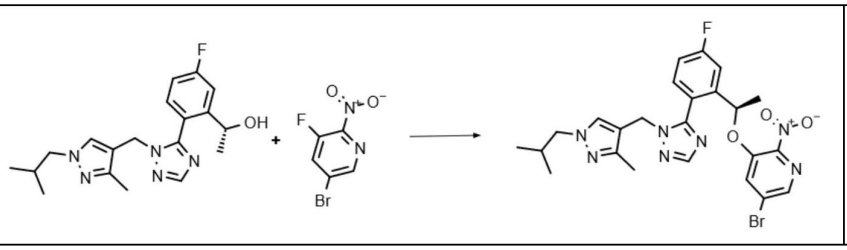
[0899]

	m/z (ESI): 608 [M+H]
5-溴-3-(1-(2-(5-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 608 [M+H]
5-溴-3-(1-(2-(1-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-5-氟吡啶-3-基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 594 [M+H]
5-溴-3-[(1R)-1-(2-{1-[(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-5-基}-5-氟苯基)乙氧基]-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 530 [M+H]
(R)-5-((5-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)噻唑-4-基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈	
	m/z (ESI): 543 [M+H]
(R)-5-溴-3-(1-(2-(3-氯-1-((1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-甲基)-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基)-乙氧基)-2-硝基吡啶	

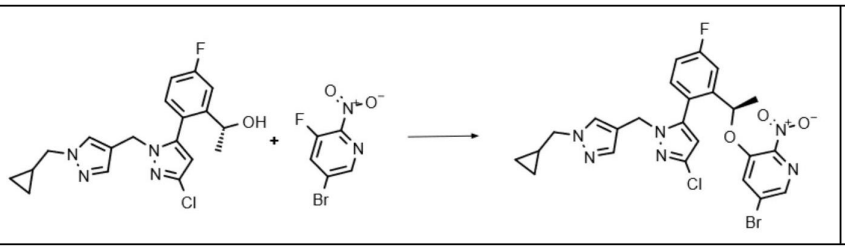
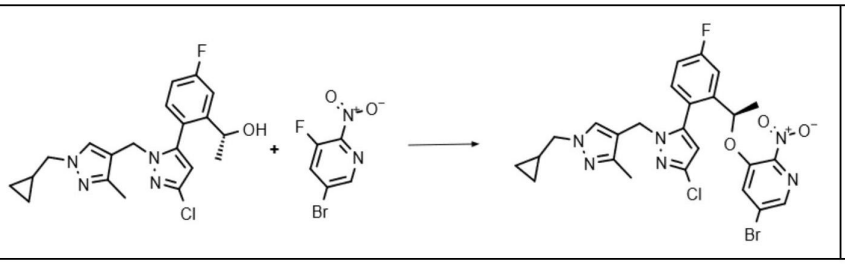
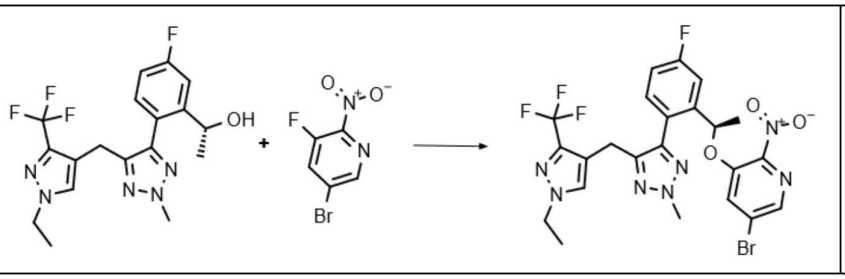
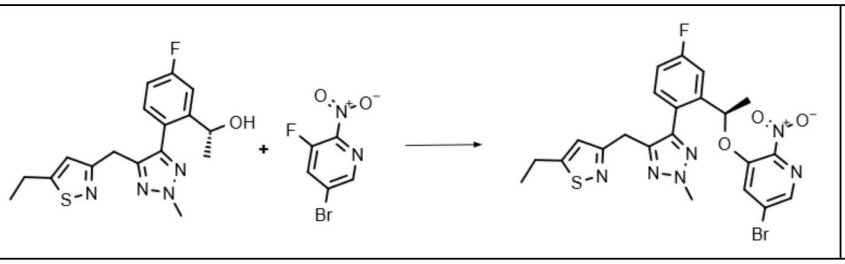
[0900]

	m/z (ESI): 550 [M+H]
5-溴-3-[(1R)-1-[2-(3-氯-1-{[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基]乙氧基]-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 585 [M+H]
(R)-5-溴-3-(1-(2-(3-氯-1-((1-(乙基-d5)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 554 [M+H]
(R)-5-溴-3-(1-(2-(5-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 556 [M+H]
(R)-5-((5-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-3-(环丙基甲基)异噁唑	
	m/z (ESI): 557 [M+H]

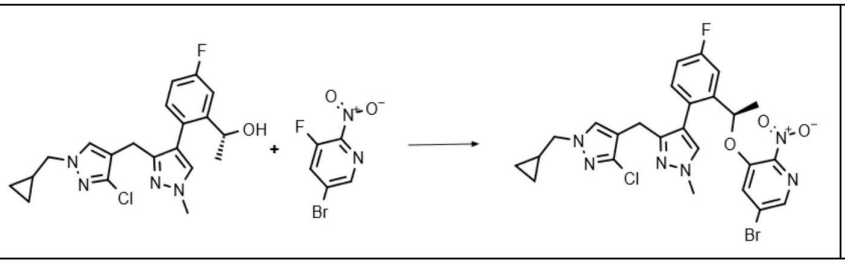
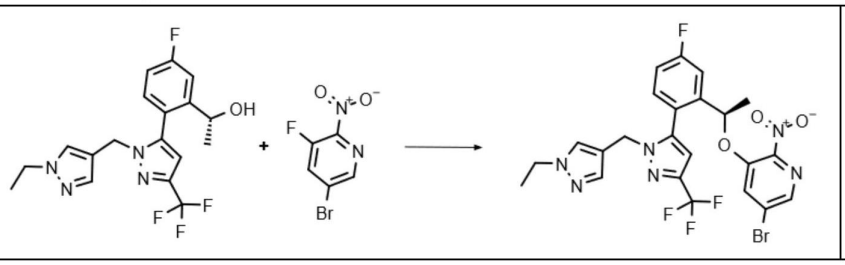
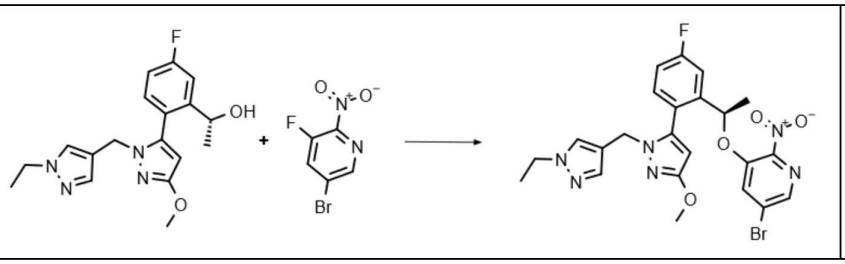
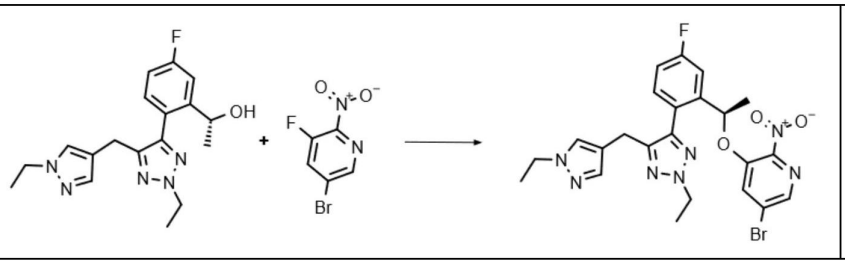
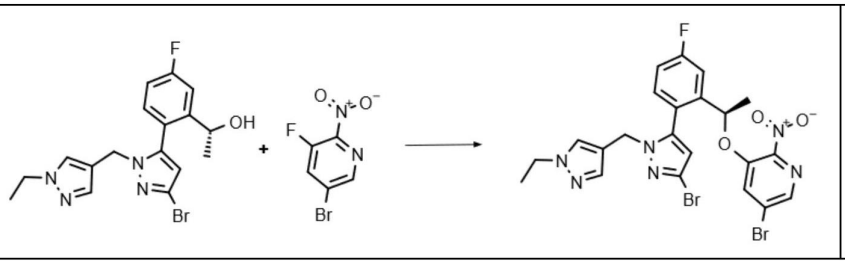
[0901]

(R)-5-溴-3-(1-(2-(1-((1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 556 [M+H]
(R)-5-((5-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)-2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈	
	m/z (ESI): 557 [M+H]
(R)-5-溴-3-(1-(2-(1-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 542 [M+H]
(R)-2-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)-3-((1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)吡嗪	
	m/z (ESI): 567 [M+H]
(R)-5-溴-3-(1-(5-氟-2-(1-((1-异丁基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 558 [M+H]

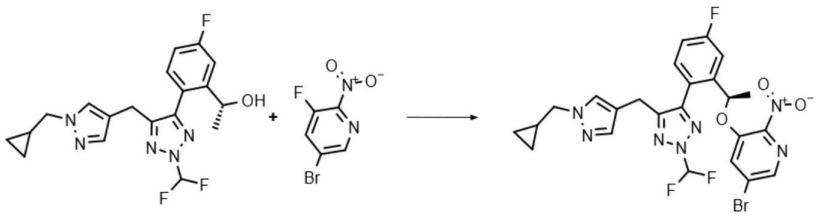
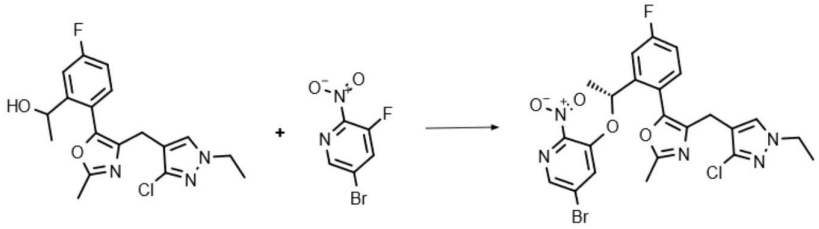
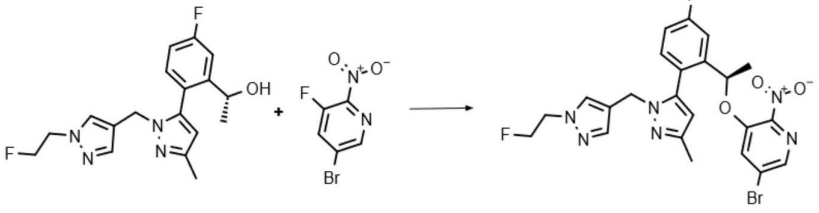
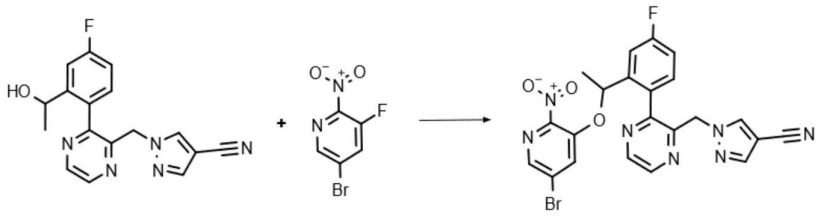
[0902]

(R)-5-溴-3-(1-(2-(3-氯-1-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 575 [M+H]
(R)-5-溴-3-(1-(2-(3-氯-1-((1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 589 [M+H]
(R)-5-溴-3-(1-(2-(5-((1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 598 [M+H]
(R)-3-((5-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-乙基异噻唑	
	m/z (ESI): 547 [M+H]
5-溴-3-[(1R)-1-[2-(3-{[3-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氟苯基]乙氧基]-2-硝基吡啶	

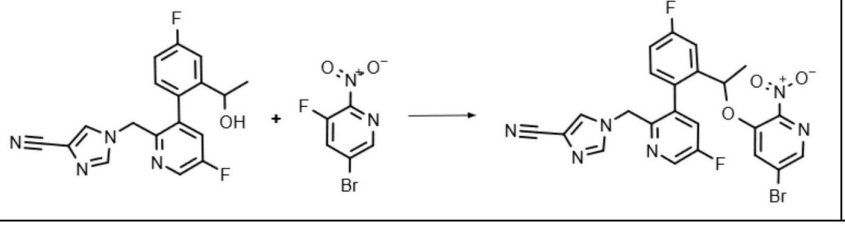
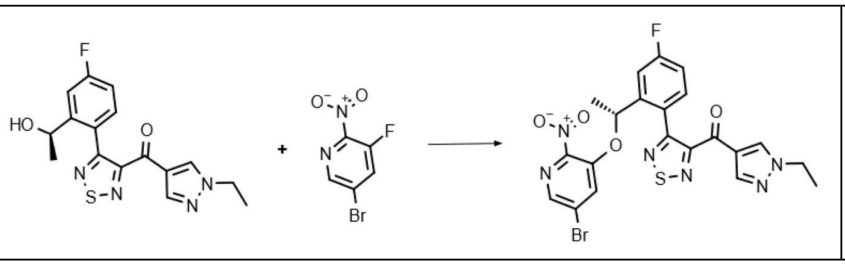
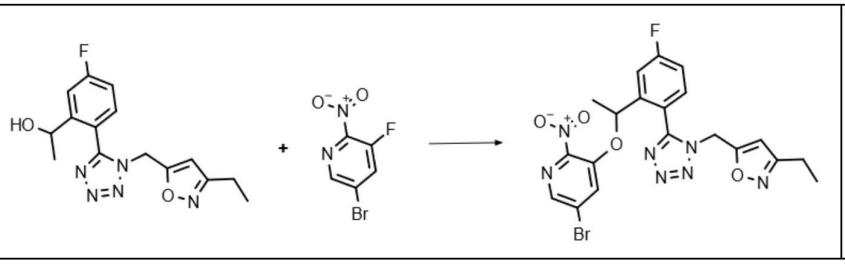
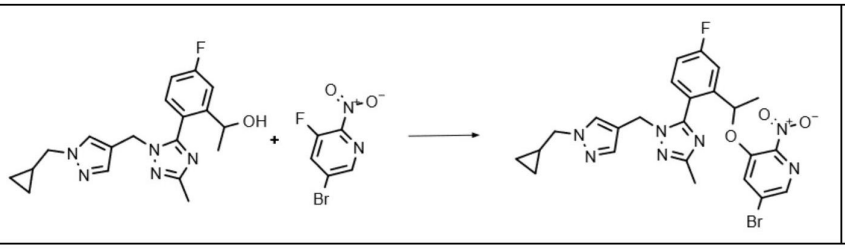
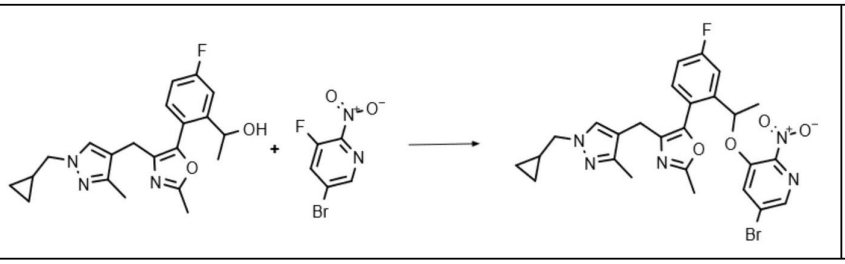
[0903]

	m/z (ESI): 589 [M+H]
5-溴-3-[(1R)-1-(2-{1-[(1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基}-5-氟苯基)乙氧基]-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 583 [M+H]
(R)-5-溴-3-(1-(2-(1-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-甲氧基-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 545 [M+H]
5-溴-3-[(1R)-1-(2-{2-乙基-5-[(1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-2H-1,2,3-三唑-4-基}-5-氟苯基)乙氧基]-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 544 [M+H]
5-溴-3-[(1R)-1-(2-{3-溴-1-[(1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-吡唑-5-基}-5-氟苯基)乙氧基]-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 593 [M+H]

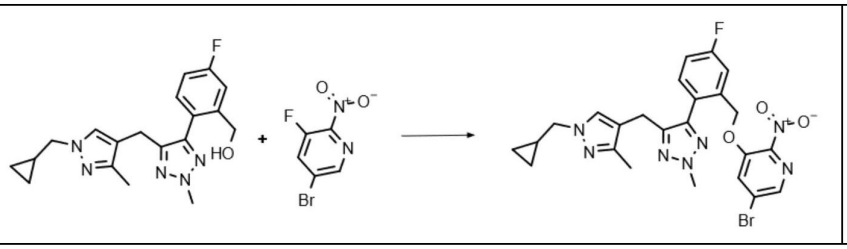
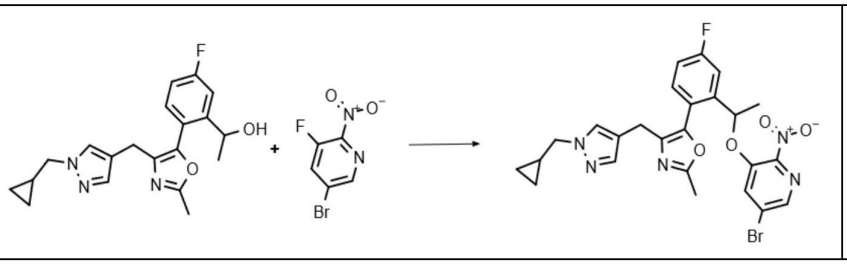
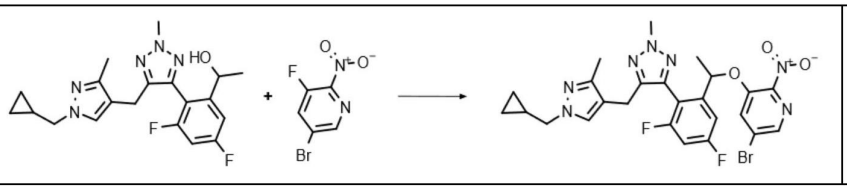
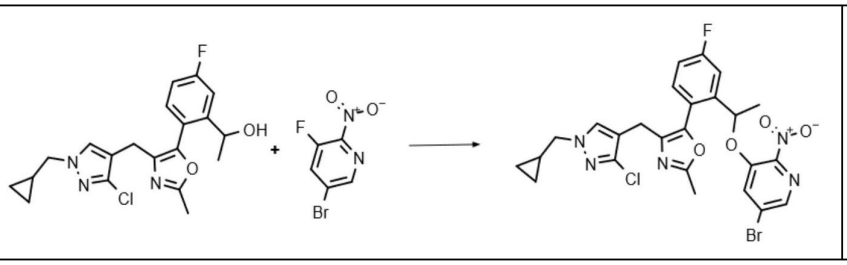
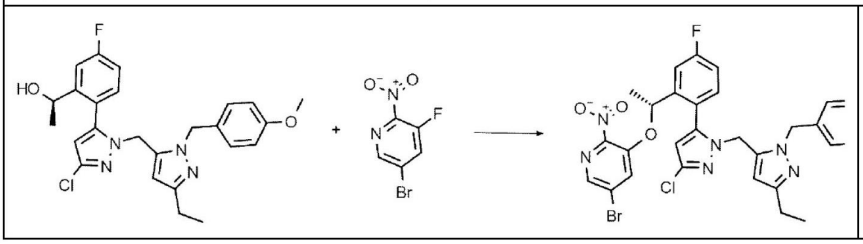
[0904]

(R)-5-溴-3-(1-(2-(5-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(二氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 592 [M+H]
(R)-5-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)-4-((3-氯-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基噁唑	
	m/z (ESI): 564 [M+H]
(R)-5-溴-3-(1-(5-氟-2-(1-((1-(2-氟乙基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 547 [M+H]
1-((3-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)吡嗪-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲腈	
	m/z (ESI): 524 [M+H]
1-((3-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)-5-氟吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲腈	

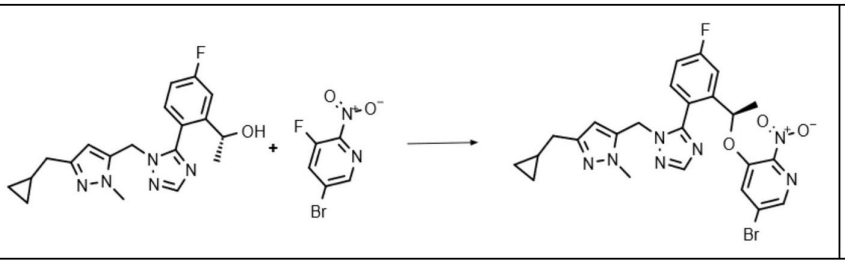
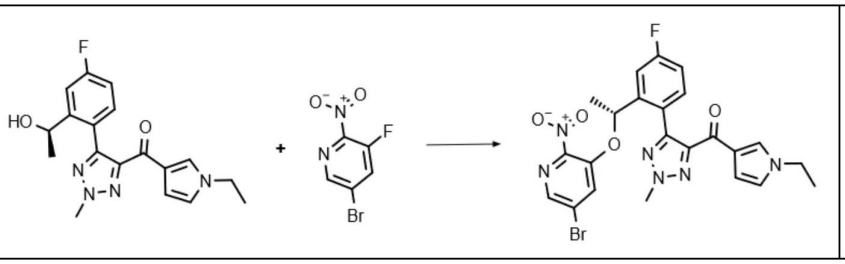
[0905]

	m/z (ESI): 541 [M+H]
(R)-(4-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)-1,2,5-噻二唑-3-基)(1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲酮	
	m/z (ESI): 547 [M+H]
5-((5-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)-1H-四唑-1-基)甲基)-3-乙基异噁唑	
	m/z (ESI): 518 [M+H]
5-溴-3-(1-(2-(1-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 556 [M+H]
5-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)-4-((1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基噁唑	
	m/z (ESI): 570 [M+H]

[0906]

5-溴-3-((2-(5-((1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苄基)氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 556 [M+H]
5-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)-4-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基噁唑	
	m/z (ESI): 556 [M+H]
5-溴-3-(1-(2-(5-((1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3,5-二氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 588 [M+H]
5-溴-3-{1-[2-(4-{[3-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-2-甲基-1,3-噁唑-5-基)-5-氟苯基]乙氧基}-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 590 [M+H]
(R)-5-溴-3-(1-(2-(3-氯-1-((3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 669 [M+H]

[0907]

(R)-5-溴-3-(1-(2-(1-((3-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 556 [M+H]
(R)-(5-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)(1-乙基-1H-吡咯-3-基)甲酮	
	m/z (ESI): 543 [M+H]

[0908] 1-[(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-5-碘-1H-1,2,3-三唑的合成

[0909] 

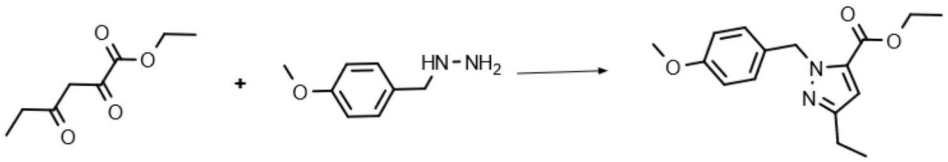
[0910] 向1-[(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-5-碘-4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑(400mg,0.88mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中添加K_2CO_3(365mg,2.64mmol)。将混合物在25℃下搅拌16h并然后浓缩中干燥。通过快速色谱法(硅胶,0→10%在DCM中的MeOH)纯化残余物,得到呈黄色固体状的产物1-[(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-5-碘-1H-1,2,3-三唑(280mg,产率:83%)。LC/MS(ESI)m/z:382$[M+H]^+$。

[0911] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0912]

1-((5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-碘-1H-1,2,3-三唑	
	m/z (ESI): 408 [M+H]

[0913] 3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的合成

[0914] 

[0915] 在0℃下向2,4-二氧代己酸乙酯(4.10g,23.8mmol)在AcOH(33mL)中的搅拌溶液中添加KOAc(5.83g,59.5mmol)和[(4-甲氧基苯基)甲基]肼盐酸盐(4.49g,23.8mmol)。将反应物在0℃下搅拌1h并然后将反应物在室温下搅拌12h。将反应混合物在减压下浓缩,将残余物用EtOAc(50mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并蒸发至干燥。通过硅

胶柱色谱法(10→25%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈黄色油状物的3-乙基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(3.8g,55%)。LC/MS(ESI)(m/z):289[M+H]$^+$。

[0916] 2-((5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)肼甲酸叔丁酯的合成

[0917] 

[0918] 向(E)-2-((5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)亚甲基)肼甲酸叔丁酯(3.14g,9.15mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加乙酸(20.0mL,349mmol),然后在室温下添加$NaBH_3CN$(1.15g,18.3mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。浓缩后,将残余物用DCM稀释,用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0→100%在PE中的EA)纯化残余物,得到呈无色油状物的2-((5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)肼甲酸叔丁酯(2.65g,84%)。LC/MS ESI(m/z):345[M+H]$^+$。

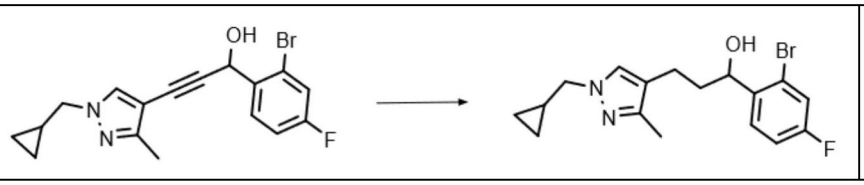
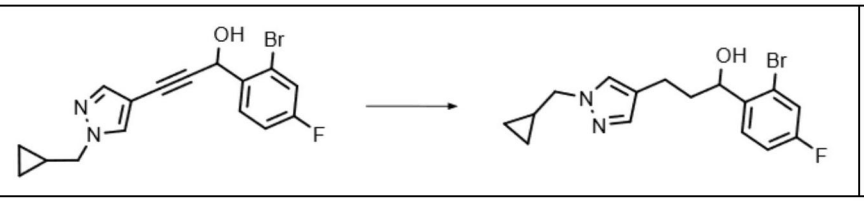
[0919] 1-(2-溴-4-氟苯基)-3-(3-氯-1-乙基-1H-吡唑-4-基)丙-1-醇的合成

[0920] 

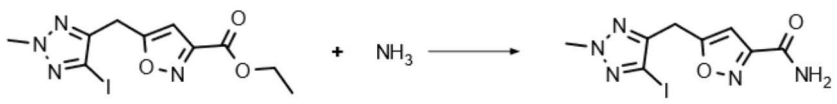
[0921] 向1-(2-溴-4-氟苯基)-3-(3-氯-1-乙基-1H-吡唑-4-基)丙-2-炔-1-醇(3.3g,9.2mmol)在EtOAc(30mL)中的搅拌溶液中添加PtO_2(0.6g,0.4mmol)。将反应溶液在H_2下在室温下搅拌48h。将反应物过滤并浓缩,得到呈黄色油状物的1-(2-溴-4-氟苯基)-3-(3-氯-1-乙基-1H-吡唑-4-基)丙-1-醇(3.2g,97%产率)。LC/MS ESI(m/z):361[M+H]$^+$。

[0922] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0923]

1-(2-溴-4-氟苯基)-3-(1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)丙-1-醇	
	m/z (ESI): 367 [M+H]
1-(2-溴-4-氟苯基)-3-[1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]丙-1-醇	
	m/z (ESI): 353 [M+H]

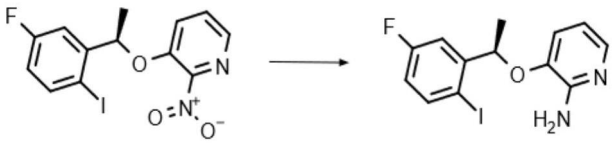
[0924] 5-((5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)异噁唑-3-甲酰胺的合成

[0925] 

[0926] 在25℃下向5-[(5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-1,2-噁唑-3-甲酸乙酯(380mg,1.05mmol)在MeOH(0.5mL)中的溶液中添加NH_3(5mL,25mmol,5N在甲醇中)。将所

得混合物在60℃下搅拌3h。将反应混合物用冰水淬灭并然后用EtOAc稀释。将有机层分离，用饱和NH_4Cl水溶液和盐水洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩至干燥。通过快速色谱法(硅胶，0→40％在PE中的EtOAc)纯化残余物，得到呈黄色固体状的5-((5-碘-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)异噁唑-3-甲酰胺(330mg，94％)。LC/MS ESI(m/z):334$[M+H]^+$。

[0927] 3-[(1R)-1-(5-氟-2-碘苯基)乙氧基]吡啶-2-胺的合成

[0928] 

[0929] 将(R)-3-(1-(5-氟-2-碘苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶(15.5g，40.0mmol)、铁粉(22.4g，400mmol)和NH_4Cl(21.6g，400mmol)在EtOH(550mL)和H_2O(110mL)的共溶剂中的混合物在80℃下搅拌1h。冷却至室温后，过滤混合物，将滤液在减压下浓缩。将残余物用DCM(500mL)稀释，然后用水和盐水洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(50％在PE中的EtOAc)纯化残余物，得到呈白色固体的3-[(1R)-1-(5-氟-2-碘苯基)乙氧基]吡啶-2-胺(10.5g，产率：73％)。LC/MS ESI(m/z):359$[M+H]^+$。

[0930] 以下中间体使用类似实验方案合成：

[0931]

3-(1-(5-氟-2-碘苯基)乙氧基)吡啶-2-胺	
	m/z (ESI): 359 [M+H]

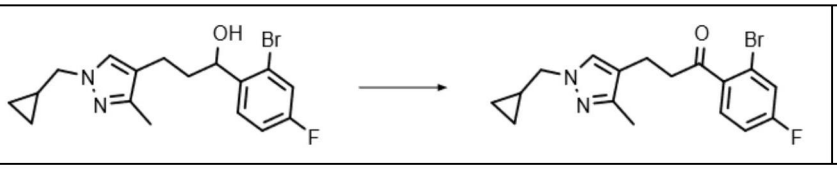
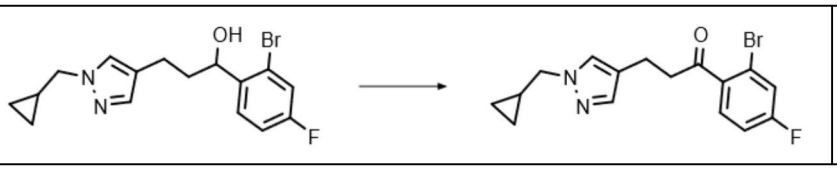
[0932] 1-(2-溴-4-氟苯基)-3-(3-氯-1-乙基-1H-吡唑-4-基)丙-1-酮的合成

[0933] 

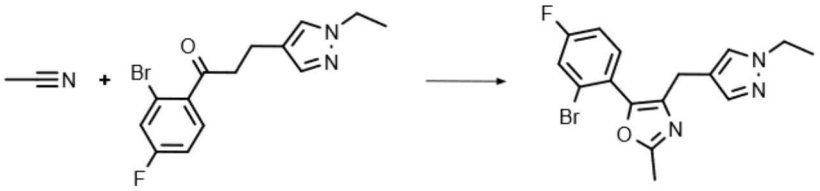
[0934] 在0℃下向1-(2-溴-4-氟苯基)-3-(3-氯-1-乙基-1H-吡唑-4-基)丙-1-醇(3.3g，9.0mmol)在DCM(50mL)中的搅拌溶液中添加DMP(4.60g，10.8mmol)。将反应物在室温下搅拌2h。过滤反应物，将滤液用饱和$NaHCO_3$(50mL)和盐水(20mL)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥并浓缩。通过快速色谱法(0→50％在PE中的EtOAc)纯化残余物，得到呈黄色油状物的1-(2-溴-4-氟苯基)-3-(3-氯-1-乙基-1H-吡唑-4-基)丙-1-酮(2.06g，64％产率)。LC/MS ESI(m/z):359$[M+H]^+$。

[0935] 以下中间体使用类似实验方案合成：

[0936]

1-(2-溴-4-氟苯基)-3-(1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)丙-1-酮	
	m/z (ESI): 365 [M+H]
1-(2-溴-4-氟苯基)-3-[1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]丙-1-酮	
	m/z (ESI): 351 [M+H]

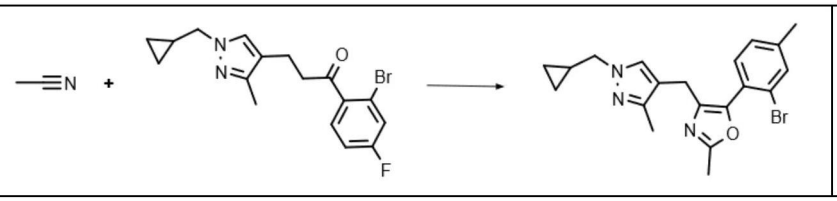
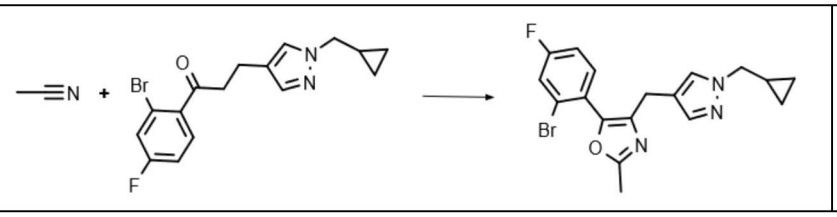
[0937] 5-(2-溴-4-氟苯基)-4-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基噁唑的合成

[0938] 

[0939] 在0℃下向亚碘酰苯(0.680g,3.07mmol)和乙腈(15mL)的溶液中添加三氟甲磺酸(1.15g,7.68mmol)。将混合物在0℃下搅拌0.5h,然后添加1-(2-溴-4-氟苯基)-3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)丙-1-酮(1.00g,3.07mmol)。将混合物在80℃下搅拌16h。将反应物用氯化铵饱和水溶液和冰淬灭。将反应混合物浓缩并用DCM稀释。将该溶液用NaCl饱和水溶液洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0→50%在PE中的EA)纯化残余物,得到呈白色固体状的5-(2-溴-4-氟苯基)-4-[(1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-2-甲基-1,3-噁唑(450mg,40%产率)。LC/MS(ESI)m/z:364$[M+H]^+$。

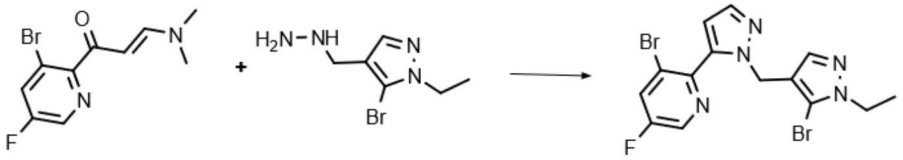
[0940] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0941]

5-(2-溴-4-甲基苯基)-4-((1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基噁唑	
	m/z (ESI): 400 [M+H]
5-(2-溴-4-氟苯基)-4-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基噁唑	
	m/z (ESI): 390 [M+H]

[0942] 3-溴-2-(1-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-5-氟吡啶的合

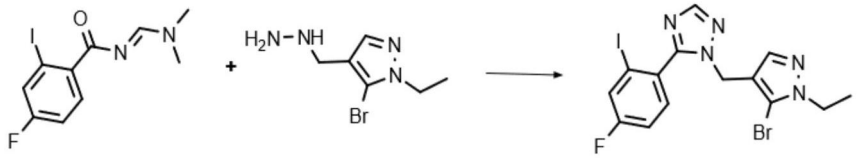
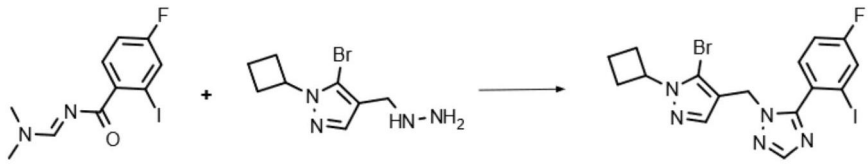
成

[0943] 

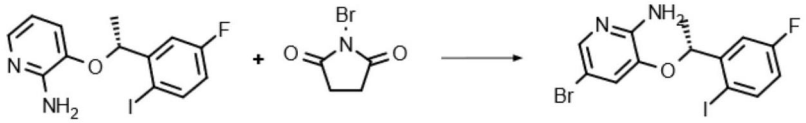
[0944] 向(E)-1-(3-溴-5-氟吡啶-2-基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮(3.00g,11.0mmol)在AcOH(20mL)中的溶液中添加5-溴-1-乙基-4-(肼基甲基)-1H-吡唑盐酸盐(2.81g,11.0mmol)和乙酸钠(4.51g,54.9mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌16h。在真空中浓缩后,将残余物溶解在DCM中,然后用水和盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶快速色谱法(0→40%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈黄色固体状的3-溴-2-(1-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-5-氟吡啶。(1.2g,25%产率)。LC/MS ESI(m/z):428$[M+H]^+$。

[0945] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0946]

1-[(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-5-(4-氟-2-碘苯基)-1H-1,2,4-三唑	
	m/z (ESI): 476 [M+H]
1-((5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-(4-氟-2-碘苯基)-1H-1,2,4-三唑	
	m/z (ESI): 502 [M+H]

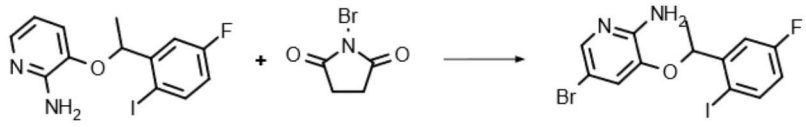
[0947] 5-溴-3-[(1R)-1-(5-氟-2-碘苯基)乙氧基]吡啶-2-胺的合成

[0948] 

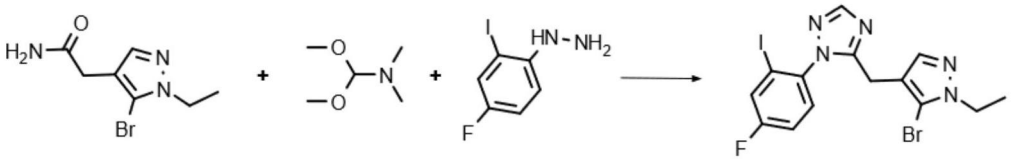
[0949] 在0℃下在30min内向3-[(1R)1-(5-氟-2-碘苯基)乙氧基]吡啶-2-胺(21.0g,58.6mmol)在HOAc(2000mL)中的溶液中逐滴添加N-溴代琥珀酰亚胺(12.52g,70.36mmol)在HOAc(360mL)中的溶液。添加后,将混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物直接在真空中浓缩,并通过快速色谱法(0→20%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈白色固体状的5-溴-3-[(1R)-1-(5-氟-2-碘苯基)乙氧基]吡啶-2-胺(10.5g,41%产率)。LC/MS ESI(m/z):437$[M+H]^+$。

[0950] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0951]

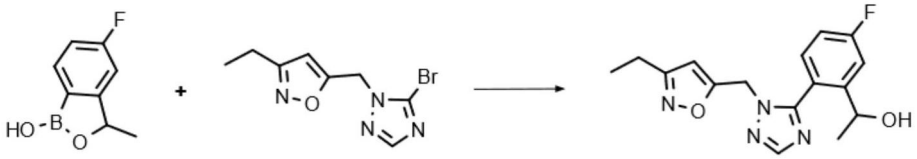
5-溴-3-(1-(5-氟-2-碘苯基)乙氧基)吡啶-2-胺	
	m/z (ESI): 437 [M+H]

[0952] 5-[(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1-(4-氟-2-碘苯基)-1H-1,2,4-三唑的合成

[0953] 

[0954] 在25℃下将2-(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)乙酰胺(500mg,2.15mmol)添加到DMF-DMA(3.46mL,25.9mmol)中。将所得混合物在25℃下搅拌14h。然后,通过油泵浓缩反应混合物。将残余物添加到N-(4-氟-2-碘苯基)肼HCl盐(712mg,3.02mmol)在AcOH(10mL)中的溶液中。将混合物在70℃下搅拌2h。冷却至室温后,将反应混合物在真空中浓缩,并将残余物用饱和$NaHCO_3$(100mL)处理。然后将混合物用EA(70mL)萃取两次。将合并的萃取物浓缩并通过快速色谱法(0→80%在PE中的EA)纯化,得到呈白色固体状的5-[(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1-(4-氟-2-碘苯基)-1H-1,2,4-三唑(480mg,47%)。LC/MS(ESI):m/z=476 $[M+H]^+$

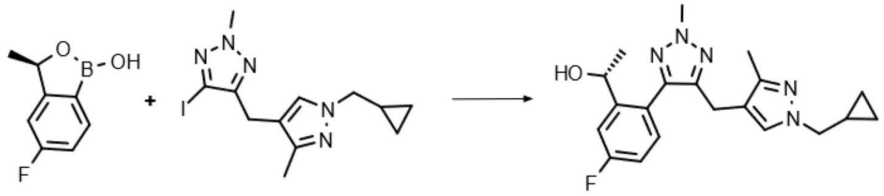
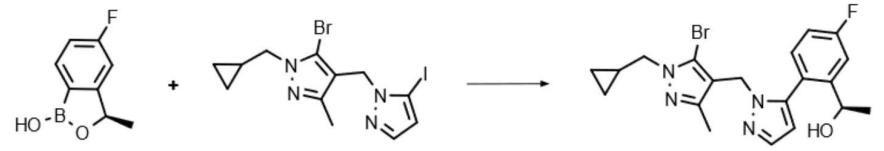
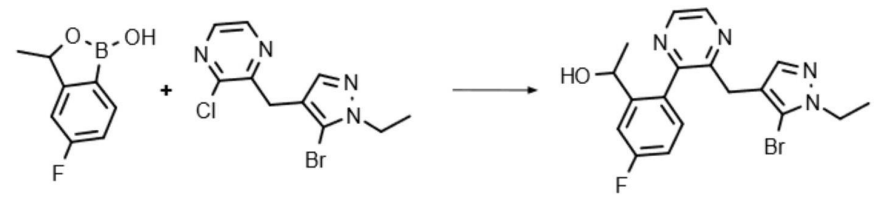
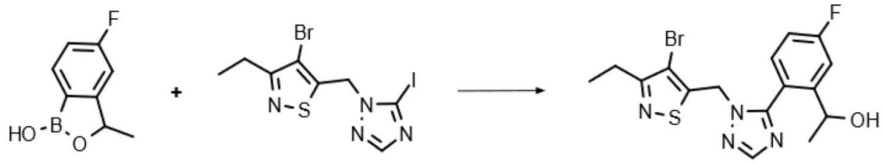
[0955] 1-(2-(1-((3-乙基异噁唑-5-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-醇的合成

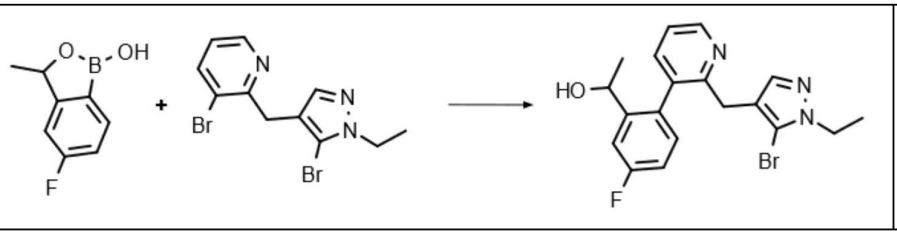
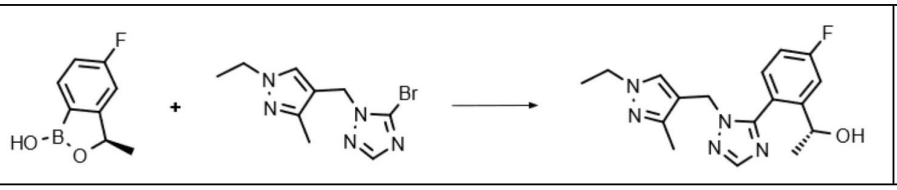
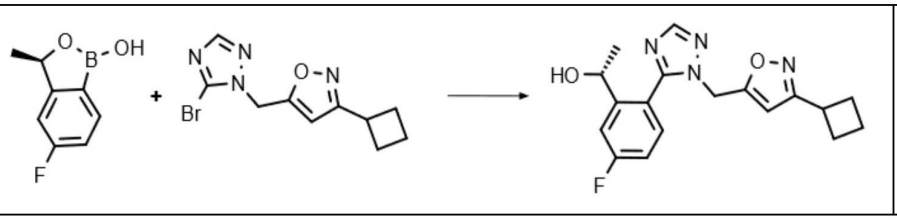
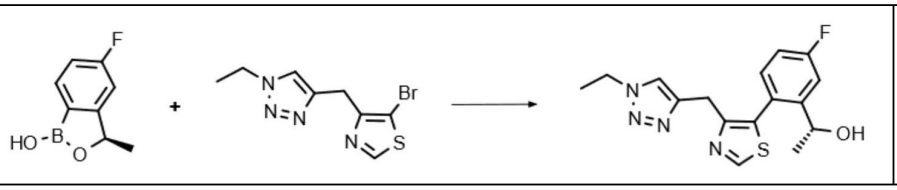
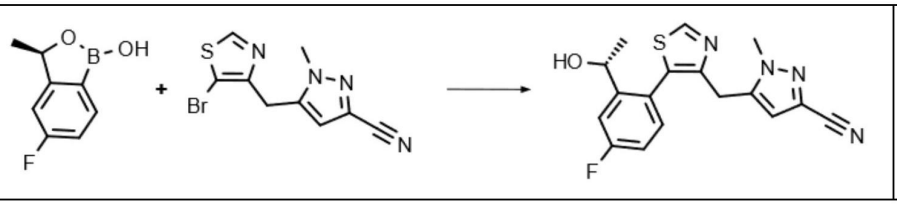
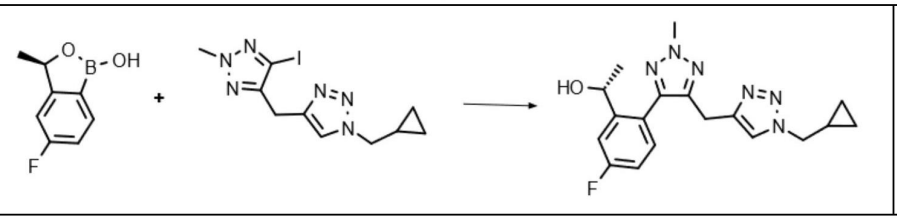
[0956] 

[0957] 向5-溴-1-[(3-乙基-1,2-噁唑-5-基)甲基]-1H-1,2,4-三唑(260mg,1.01mmol)在甲苯(10mL)中的溶液中添加5-氟-3-甲基-1,3-二氢-2,1-苯并氧杂戊硼烷-1-醇(250mg,1.52mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(0.12g,0.10mmol)、EtOH(5mL)和Na_2CO_3(2.0mL,4.0mmol,2.0M)。向所得混合物中装入N_2两次,然后在95℃下搅拌12h。冷却至室温后,过滤混合物,将滤液在减压下浓缩。将残余物用二氯甲烷(20mL)稀释,然后用水和盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→3%在DCM中的MeOH)纯化残余物,得到呈白色固体状的1-(2-{1-[(3-乙基-1,2-噁唑-5-基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-5-基}-5-氟苯基)乙-1-醇(200mg,产率:63%)。LC/MS ESI(m/z):317$[M+H]^+$。

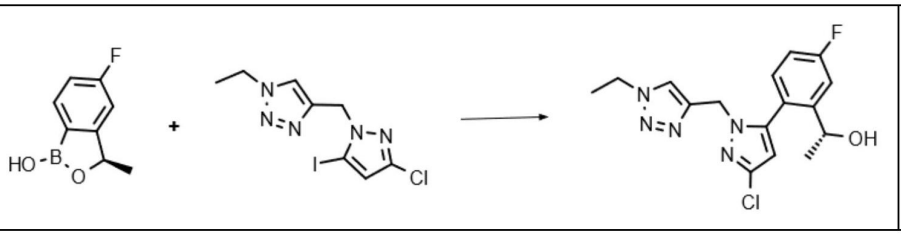
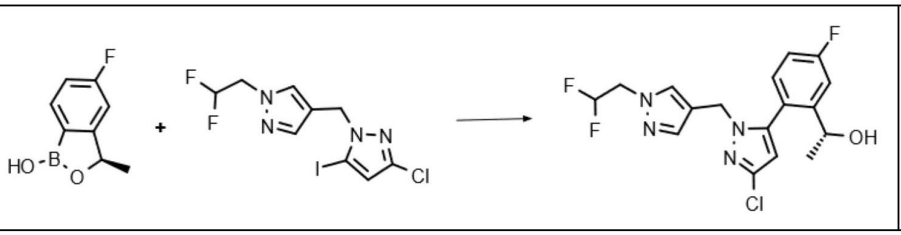
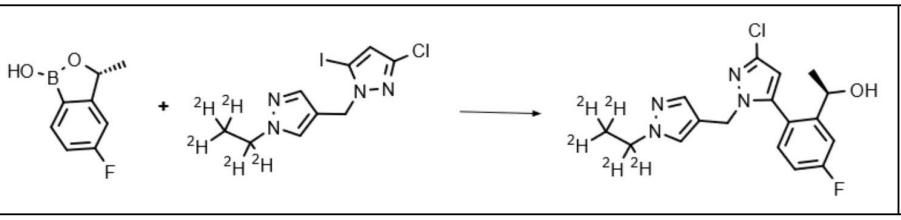
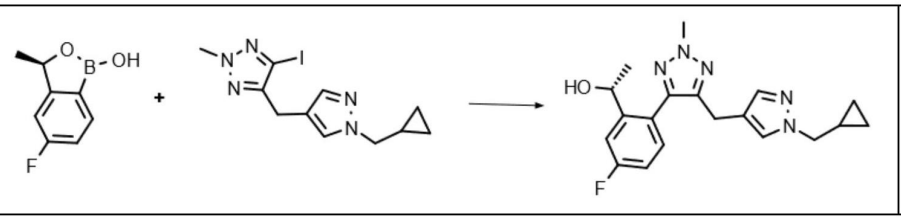
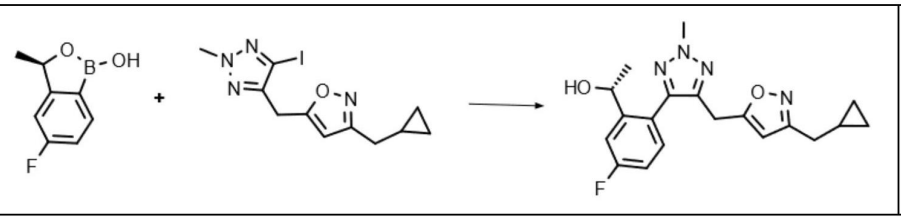
[0958] 以下中间体使用类似实验方案合成:

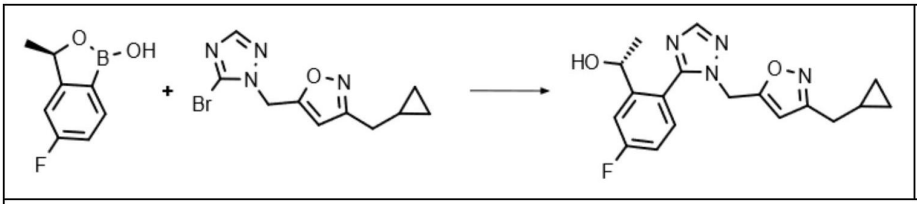
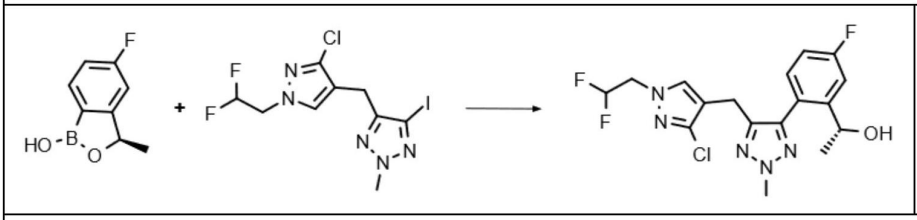
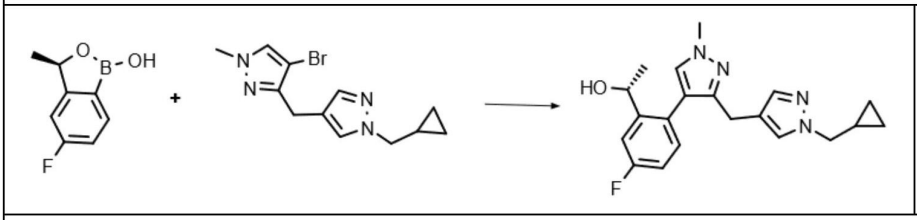
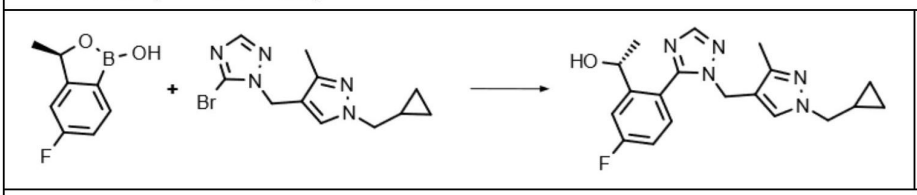
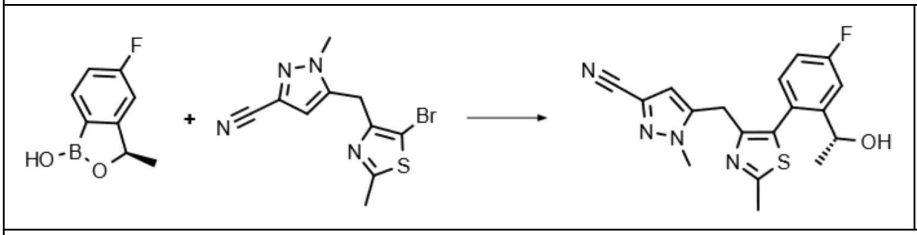
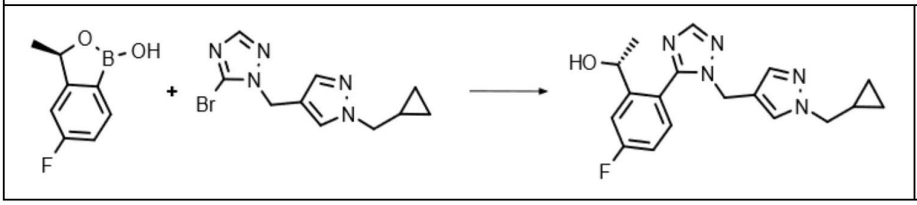
[0959]

(1R)-1-[2-(5-{[1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]甲基}-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基]乙-1-醇	
	m/z (ESI): 370 [M+H]
(R)-1-(2-(1-((5-溴-1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 433 [M+H]
1-(2-(3-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)吡嗪-2-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 405 [M+H]
1-(2-(1-((4-溴-3-乙基异噻唑-5-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 411 [M+H]
1-(2-(2-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)吡啶-3-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	

	m/z (ESI): 404 [M+H]
(1R)-1-(2-{1-[(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-5-基}-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 330 [M+H]
(R)-1-(2-(1-((3-环丁基异噁唑-5-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 343 [M+H]
[0960] (R)-1-(2-(4-((1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)噻唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 333 [M+H]
(R)-5-((5-(4-氟-2-(1-羟乙基)苯基)噻唑-4-基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈	
	m/z (ESI): 343 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((1-(环丙基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 357 [M+H]

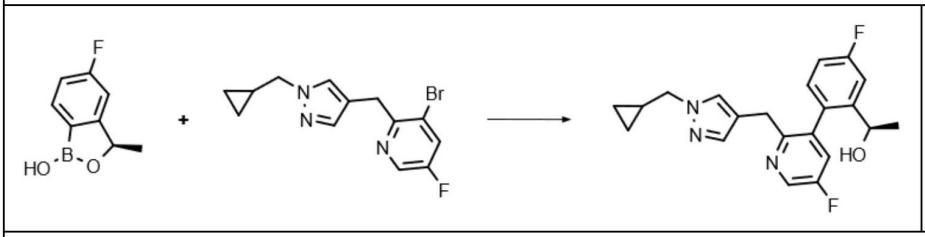
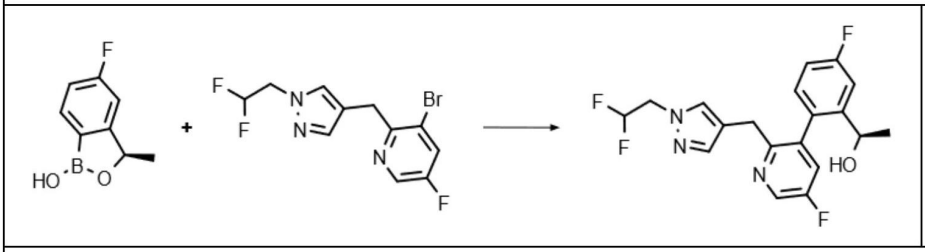
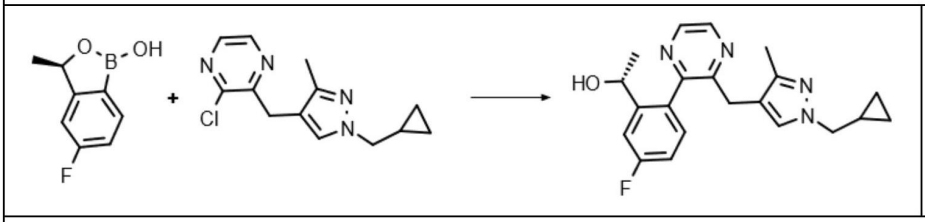
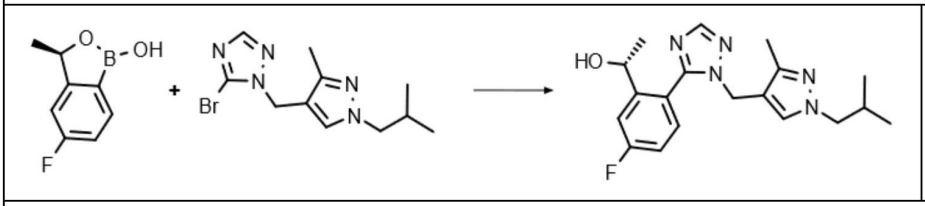
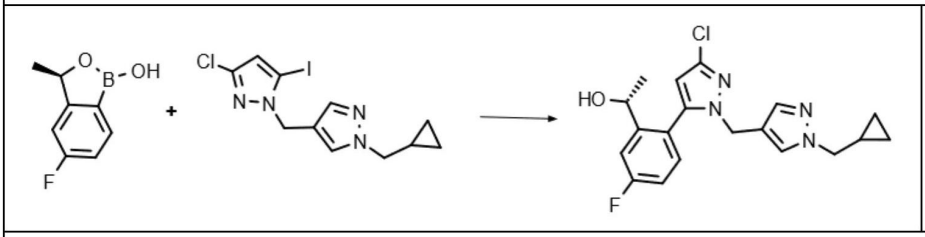
[0961]

(R)-1-(2-(3-氯-1-((1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-甲基)-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基)-1-乙醇	
	m/z (ESI): 350 [M+H]
(1R)-1-[2-(3-氯-1-{[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基]乙-1-醇	
	m/z (ESI): 385 [M+H]
(R)-1-(2-(3-氯-1-((1-(乙基-d5)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 354 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 356 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((3-(环丙基甲基)异噁唑-5-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 357 [M+H]
(R)-1-(2-(1-((3-(环丙基甲基)异噁唑-5-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	

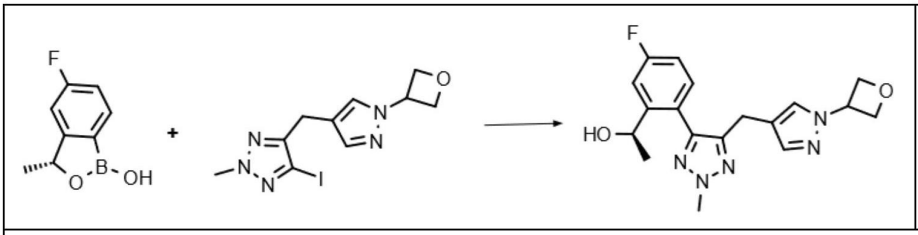
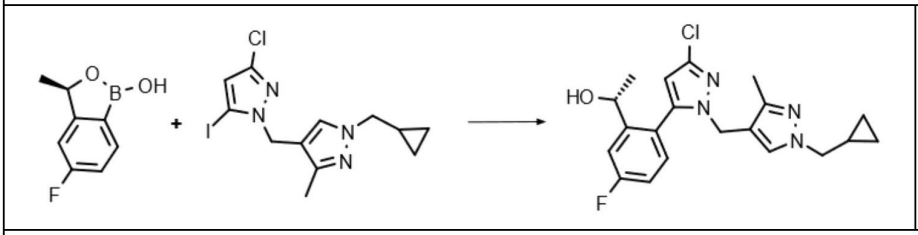
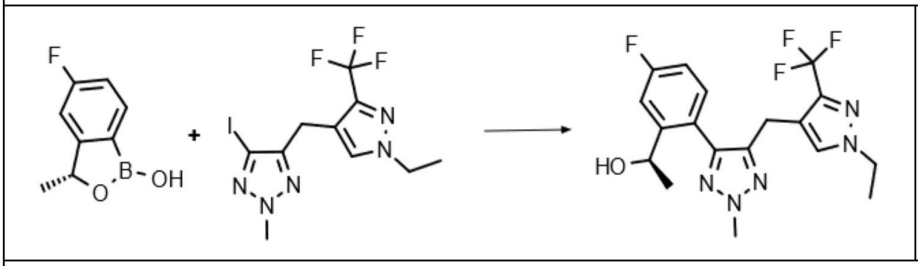
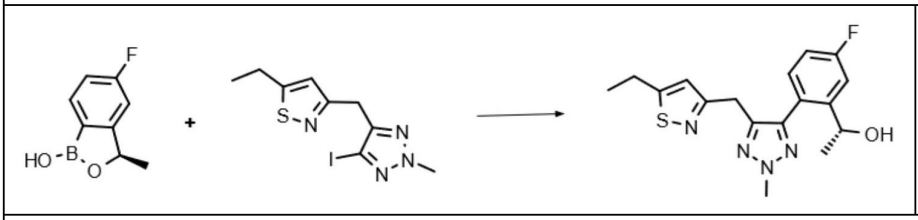
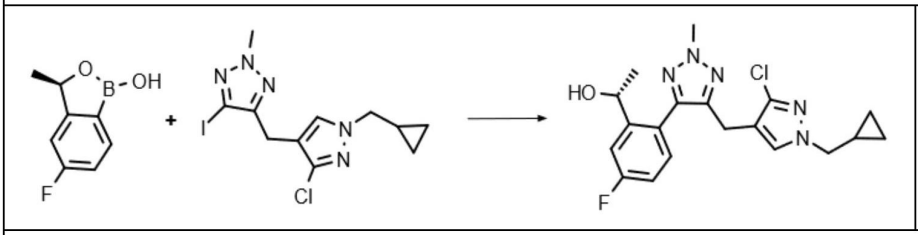
	m/z (ESI): 343 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((3-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 400 [M+H]
(R)-1-(2-(3-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 355 [M+H]
(R)-1-(2-(1-((1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 356 [M+H]
(R)-5-((5-(4-氟-2-(1-羟乙基)苯基)-2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈	
	m/z (ESI): 357 [M+H]
(R)-1-(2-(1-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 342 [M+H]

[0962]

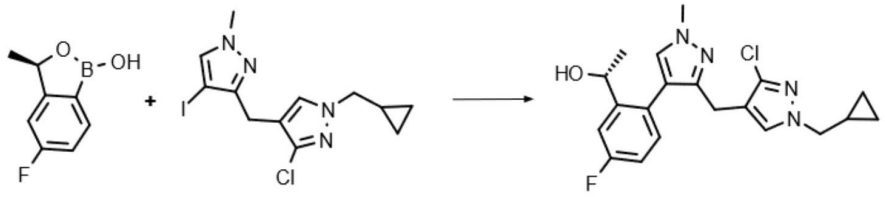
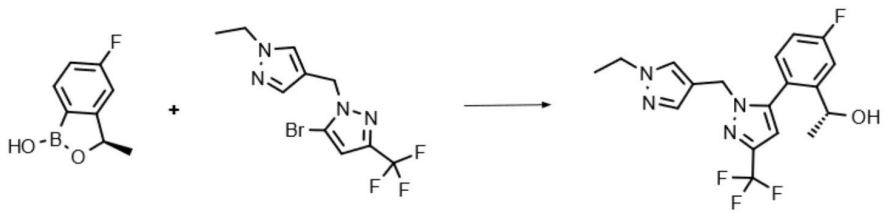
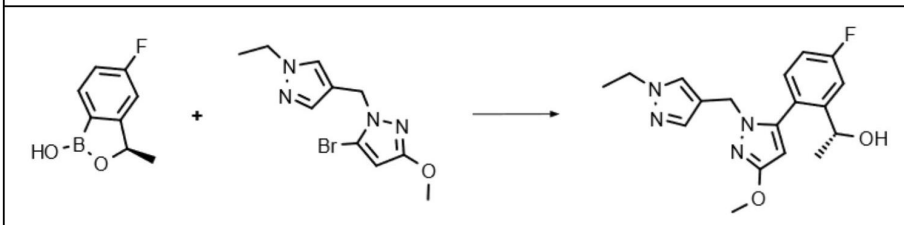
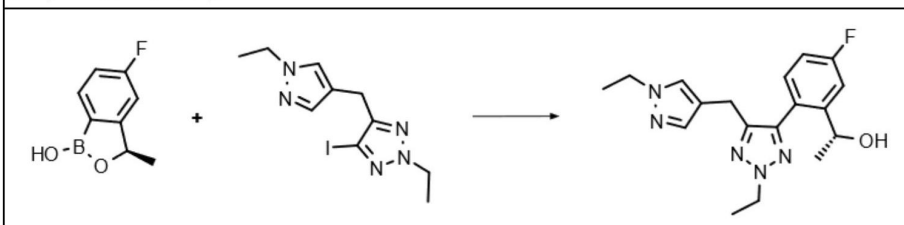
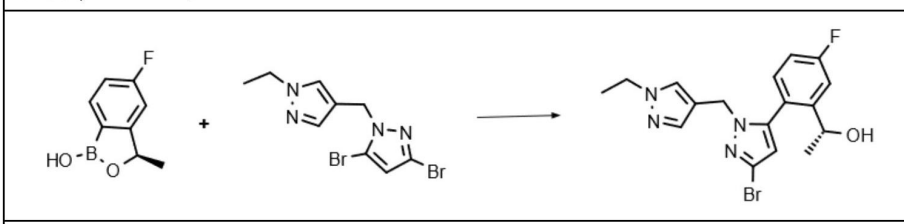
[0963]

(R)-1-(2-(2-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-氟吡啶-3-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 370 [M+H]
(R)-1-(2-(2-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-氟吡啶-3-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 380 [M+H]
(R)-1-(2-(3-((1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)吡嗪-2-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 367 [M+H]
(R)-1-(5-氟-2-(1-((1-异丁基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 358 [M+H]
(R)-1-(2-(3-氯-1-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 375 [M+H]
(R)-1-(5-氟-2-(2-甲基-5-((1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)乙-1-醇	

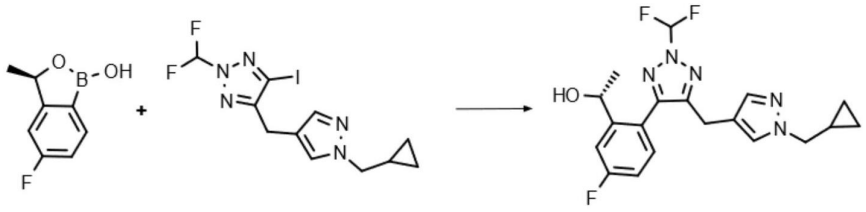
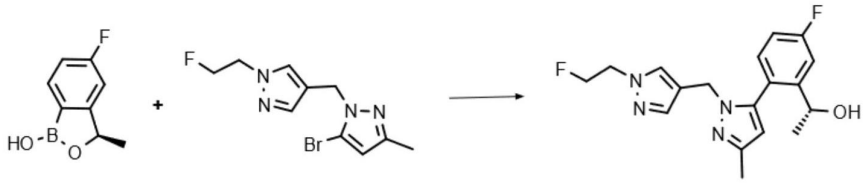
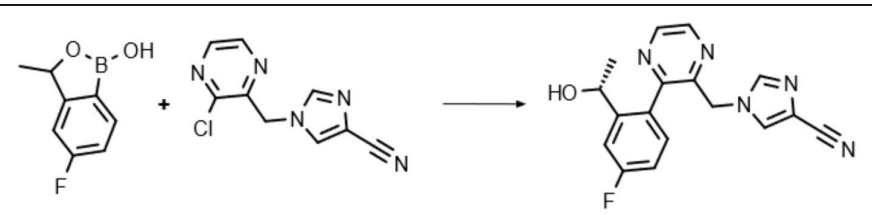
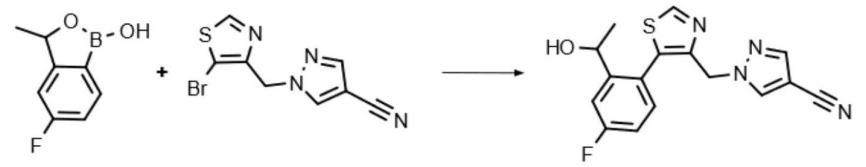
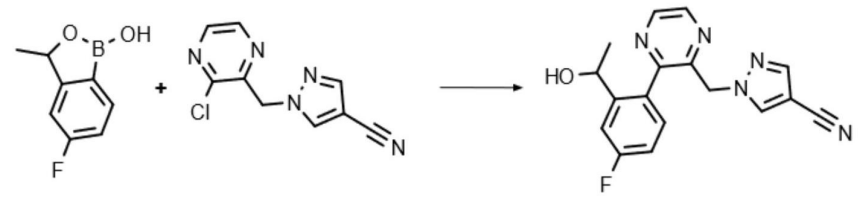
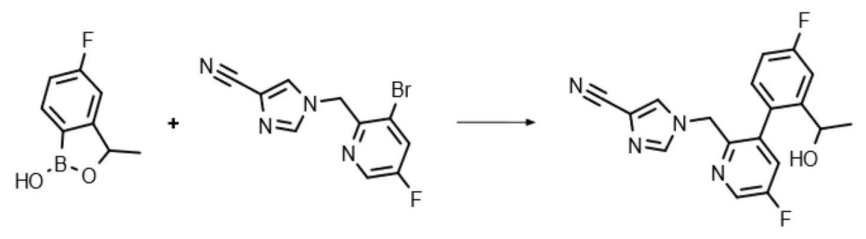
[0964]

	m/z (ESI): 358 [M+H]
(R)-1-(2-(3-氯-1-((1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 389 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 398 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((5-乙基异噻唑-3-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 347 [M+H]
(1R)-1-[2-(5-{[3-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基]乙-1-醇	
	m/z (ESI): 390 [M+H]
(1R)-1-[2-(3-{[3-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氟苯基]乙-1-醇	

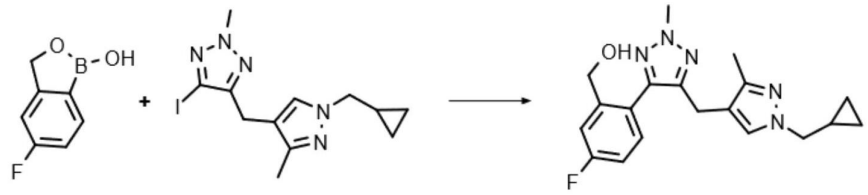
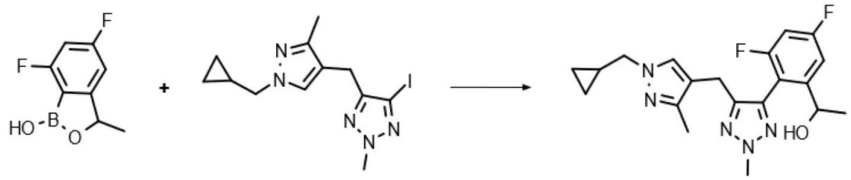
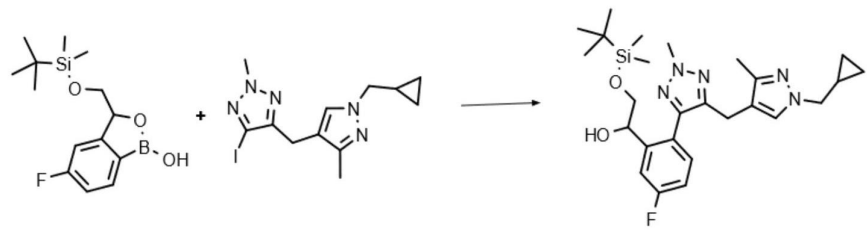
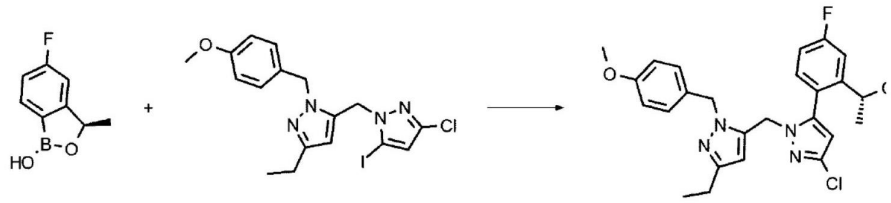
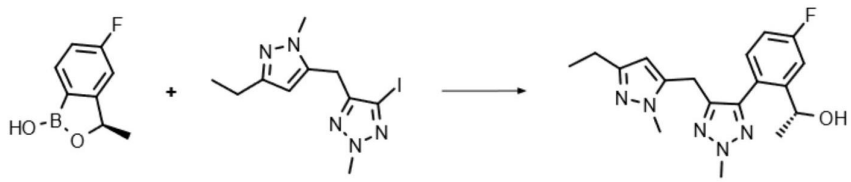
[0965]

	m/z (ESI): 389 [M+H]
(1R)-1-(2-{1-[(1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基}-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 383 [M+H]
(R)-1-(2-(1-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-甲氧基-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 345 [M+H]
(1R)-1-(2-{2-乙基-5-[(1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-2H-1,2,3-三唑-4-基}-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 344 [M+H]
(1R)-1-(2-{3-溴-1-[(1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-吡唑-5-基}-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 393 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(二氟甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	

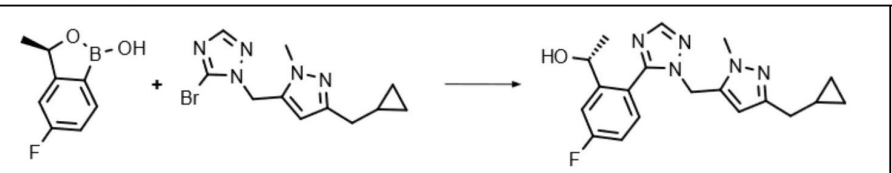
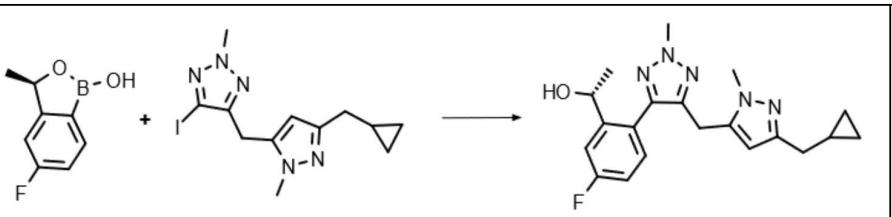
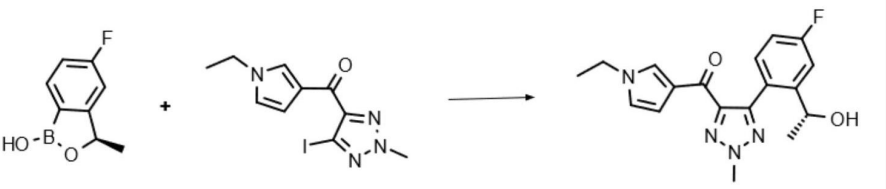
[0966]

	m/z (ESI): 392 [M+H]
(R)-1-(5-氟-2-(1-((1-(2-氟乙基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 347 [M+H]
(R)-1-((3-(4-氟-2-(1-羟乙基)苯基)吡嗪-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲腈	
	m/z (ESI): 324 [M+H]
1-({5-[4-氟-2-(1-羟乙基)苯基]-1,3-噻唑-4-基}甲基)-1H-吡唑-4-甲腈	
	m/z (ESI): 329 [M+H]
1-((3-(4-氟-2-(1-羟乙基)苯基)吡嗪-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲腈	
	m/z (ESI): 324 [M+H]
1-((5-氟-3-(4-氟-2-(1-羟乙基)苯基)吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲腈	
	m/z (ESI): 341 [M+H]

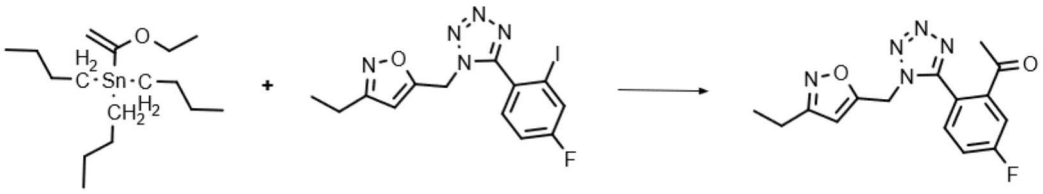
[0967]

(2-(5-((1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基)甲醇	
	m/z (ESI): 356 [M+H]
1-(2-(5-((1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-3,5-二氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 388 [M+H]
2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(2-(5-((1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 500 [M+H]
(R)-1-(2-(3-氯-1-((3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 469 [M+H]
(R)-1-(2-(5-((3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 344 [M+H]

[0968]

(R)-1-(2-(1-((3-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 356 [M+H]
(1R)-1-[2-(5-{[3-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]甲基}-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基]乙-1-醇	
	m/z (ESI): 370 [M+H]
(R)-(1-乙基-1H-吡咯-3-基)(5-(4-氟-2-(1-羟乙基)苯基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲酮	
	m/z (ESI): 343 [M+H]

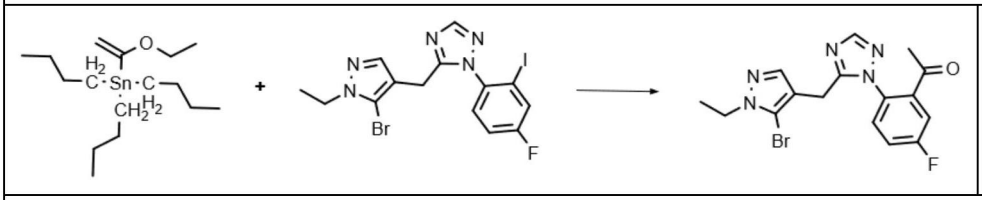
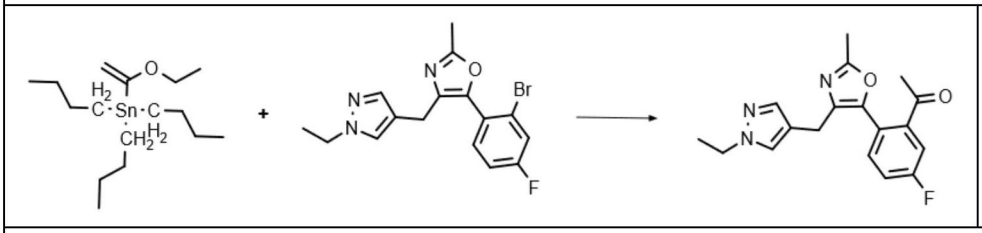
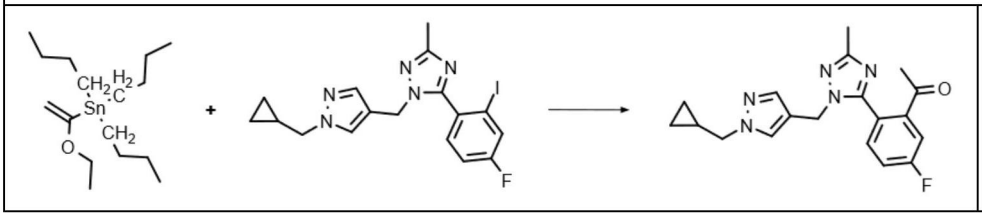
[0969] 1-(2-(1-((3-乙基异噁唑-5-基)甲基)-1H-四唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-酮的合成

[0970] 

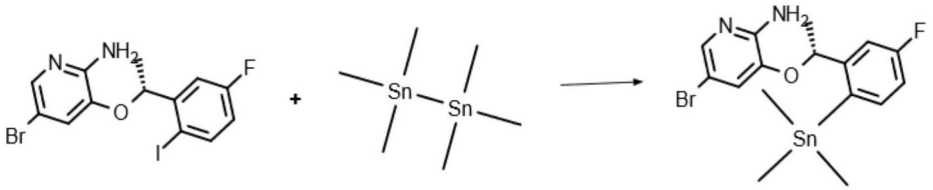
[0971] 将3-乙基-5-((5-(4-氟-2-碘苯基)-1H-四唑-1-基)甲基)异噁唑(1.6g,4.0mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(2.17g,6.01mmol)、CuI(80mg,0.40mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(460mg,0.40mmol)在甲苯(20mL)中的混合物在N_2下在120℃下搅拌12h。将混合物用DCM(30mL)稀释,然后用水和盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→50%在PE中的EA)纯化残余物,得到残余物,将所述残余物溶解在THF(30mL)中。向溶液中添加HCl水溶液(1N,20mL,20mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h,用$NaHCO_3$饱和水溶液调节至pH 8,并然后用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0→50%在PE中的EA)纯化残余物,得到呈黄色油状物的1-(2-(1-((3-乙基异噁唑-5-基)甲基)-1H-四唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-酮(1.0g,79%产率)。LC/MS(ESI)m/z:316$[M+H]^+$。

[0972] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0973]

1-(2-{5-[(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟苯基)乙-1-酮	
	m/z (ESI): 392 [M+H]
1-(2-(4-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基噁唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-酮	
	m/z (ESI): 328 [M+H]
1-(2-(1-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-酮	
	m/z (ESI): 354 [M+H]

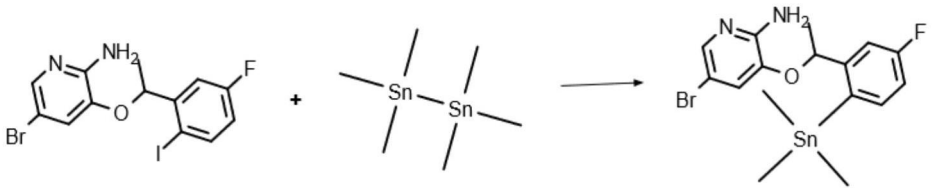
[0974] (R)-5-溴-3-(1-(5-氟-2-(三甲基甲锡烷基)苯基)乙氧基)吡啶-2-胺的合成

[0975] 

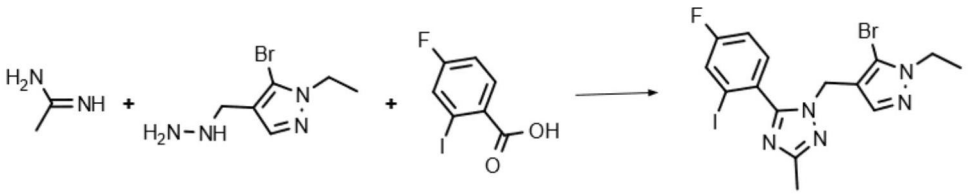
[0976] 向5-溴-3-[(1R)-1-(5-氟-2-碘苯基)乙氧基]吡啶-2-胺(4.60g,10.5mmol)在甲苯(200mL)中的溶液中添加四(三苯基膦)钯(1.36g,1.18mmol)和六甲基二锡(2.40mL,11.6mmol)。将混合物在110℃下在N_2氛围下搅拌12h。在冷却至室温后,将混合物用KF水溶液和EtOAc处理并分离。将有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:EA=10:1,V/V)纯化残余物,得到呈白色固体的目标产物(1.95g,产率:39%)。LC/MS ESI(m/z):475$[M+H]^+$。

[0977] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0978]

5-溴-3-(1-(5-氟-2-(三甲基甲锡烷基)苯基)乙氧基)吡啶-2-胺	
	m/z (ESI): 475 [M+H]

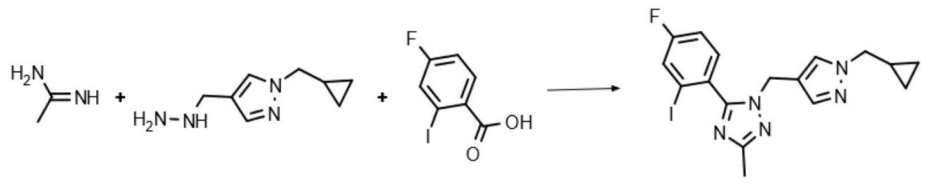
[0979] 1-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-(4-氟-2-碘苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑的合成

[0980] 

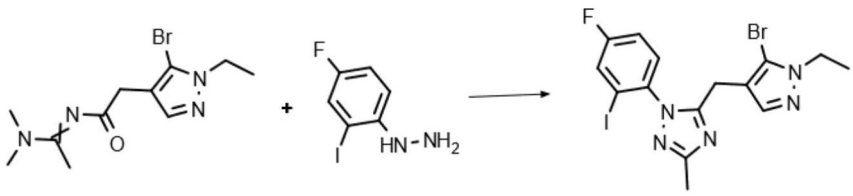
[0981] 向4-氟-2-碘苯甲酸(500mg,1.88mmol)、盐酸乙脒(0.25mL,2.8mmol)和HATU(786mg,2.07mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加DIPEA(729mg,5.64mmol)。将混合物在室温下搅拌3h,并然后添加5-溴-1-乙基-4-(肼基甲基)-1H-吡唑盐酸盐(722mg,2.82mmol)和HOAc(1.13g,18.8mmol)。在80℃下继续搅拌3h。将混合物用DCM(60mL)稀释,然后用$NaHCO_3$饱和水溶液和盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE:EA=1:1,V/V)纯化残余物,得到呈黄色固体状的1-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-(4-氟-2-碘苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑(360mg,产率:39%)。LC-MS(ESI):m/z 490$[M+H]^+$。

[0982] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[0983]

1-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-(4-氟-2-碘苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑	
	m/z (ESI): 438 [M+H]

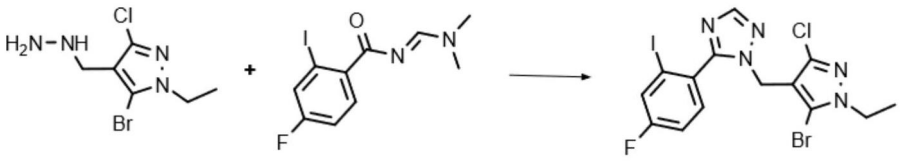
[0984] 5-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-(4-氟-2-碘苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑的合成

[0985] 

[0986] 在室温下向2-(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)-N-(1-(二甲基氨基)亚乙基)乙酰胺(760mg,2.02mmol)在乙酸(5mL)中的溶液中添加(4-氟-2-碘苯基)肼盐酸盐(801mg,2.78mmol)。将混合物在60C下搅拌3h。然后将反应混合物在真空中浓缩以去除AcOH,将残余物用$NaHCO_3$饱和水溶液碱化至pH 8,用EtOAc(3x10mL)萃取,用盐水(10mL)洗涤,用无水

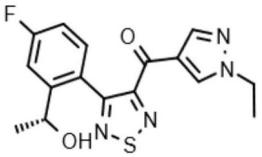
Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。通过快速色谱法(硅胶，0→35％在PE中的EtOAc)纯化残余物，得到呈橙红色固体状的5-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-(4-氟-2-碘苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑(580mg，产率：59％)。LC/MS ESI(m/z)：490$[M+H]^+$。

[0987] 1-[(5-溴-3-氯-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-5-(4-氟-2-碘苯基)-1H-1,2,4-三唑的合成

[0988] 

[0989] 将5-溴-3-氯-1-乙基-4-(肼基甲基)-1H-吡唑(2.70g，10.7mmol)、N-[(1E)-(二甲基氨基)亚甲基]-4-氟-2-碘苯甲酰胺(3.40g，10.7mmol)和NaOAc(3.50g，42.6mmol)在AcOH(50mL)中的混合物在90℃下搅拌16h。将混合物在减压下浓缩。将残余物溶解在EA(50mL)中。将有机层用$NaHCO_3$水溶液洗涤，用Na_2SO_4干燥，并在减压下浓缩。通过快速色谱法(0→50％在PE中的EtOAc)纯化残余物，得到呈浅黄色固体状的1-[(5-溴-3-氯-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-5-(4-氟-2-碘苯基)-1H-1,2,4-三唑(1.5g，28％)。LC/MS(ESI)：m/z＝510$[M+H]^+$。

[0990] (R)-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)(4-(4-氟-2-(1-羟乙基)苯基)-1,2,5-噻二唑-3-基)甲酮的合成

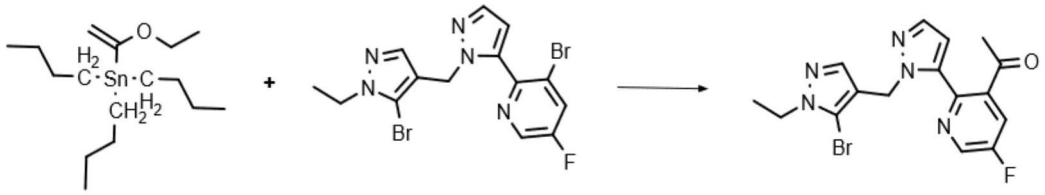
[0991] 

[0992] 向4-溴-1,2,5-噻二唑-3-甲酸甲酯(900mg，4.04mmol)、(R)-5-氟-3-甲基苯并[c][1,2]氧杂戊硼烷-1(3H)-醇(700mg，4.04mmol)、Pd(dppf)Cl_2(16mg，0.022mmol)在1,4-二噁烷(20mL)和水(4mL)中的溶液中添加碳酸钾(1.12g，8.07mmol)。将混合物用N_2脱气三次，然后在80℃搅拌过夜。过夜后，将反应混合物冷却至室温并过滤。将滤液用水(20mL)稀释，用1N HCl水溶液酸化至pH 3，并用EA(2×20mL)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤，并在真空中浓缩。通过快速色谱法(0→40％在PE中的EtOAc)纯化残余物，得到处白色固体状的(R)-8-氟-6-甲基-4H,6H-苯并[5,6]氧杂䓬并[3,4-c][1,2,5]噻二唑-4-酮(550mg，49％)。LC/MS ESI(m/z)：251$[M+H]^+$。

[0993] 在室温下向1-乙基-4-碘-1H-吡唑(352mg，1.58mmol)在THF(7mL)中的溶液中逐滴添加异丙基氯化镁-氯化锂络合物(1.27mL，1.65mmol，1.3M在THF中)，并在室温下搅拌2h。2h后，添加(R)-8-氟-6-甲基-4H,6H-苯并[5,6]氧杂䓬并[3,4-c][1,2,5]噻二唑-4-酮(285mg，1.14mmol)并将所得混合物在室温下再搅拌1h。1h后，将反应混合物通过添加NH_4Cl饱和水溶液(5mL)淬灭，用EA(3×5mL)萃取，合并所有有机相，用NH_4Cl饱和水溶液(5mL)和盐水(5mL)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤，并在真空中浓缩。通过快速色谱法(0→50％在PE中的EtOAc)纯化粗产物，得到呈黄色固体状的(R)-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)(4-(4-氟-2-(1-羟乙基)苯基)-1,2,5-噻二唑-3-基)甲酮(220mg，50％)。LC/MS ESI(m/z)：347$[M+H]^+$。

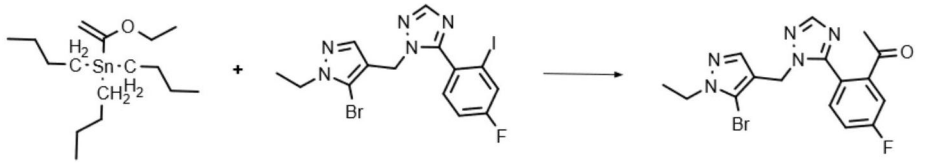
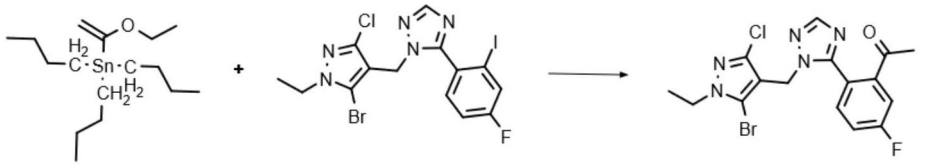
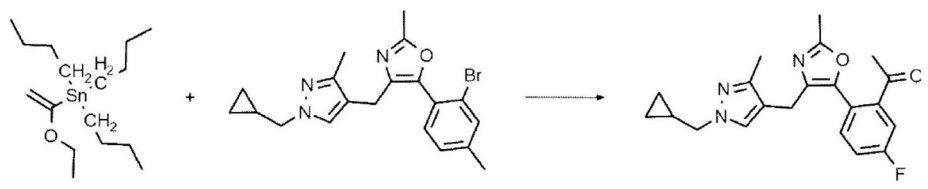
[0994] 1-(2-(1-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-5-氟吡啶-3-基)

乙-1-酮的合成

[0995] 

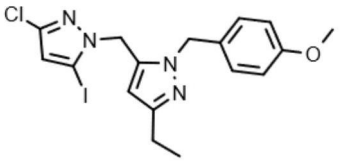
[0996] 在N_2下向3-溴-2-(1-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-5-氟吡啶(800mg,1.86mmol)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(1.1g,2.8mmol)在甲苯(50mL)中的溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$(430mg,0.370mmol)。将所得混合物在N_2下在100℃下搅拌8h。将混合物冷却至室温并添加1N HCl水溶液(20mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h,并然后用饱和Na_2CO_3中和至pH 8。将所得混合物用EA萃取,用无水Na_2SO_4干燥,在减压下浓缩并通过硅胶快速色谱法(0→40%在PE中的EtOAc)纯化,得到呈黄色固体状的1-(2-(1-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-5-氟吡啶-3-基)乙-1-酮(200mg,27%产率)。LC/MS ESI(m/z):392$[M+H]^+$。

[0997] 以下中间体使用类似实验方案合成:

1-(2-{1-[(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-5-基}-5-氟苯基)乙-1-酮	
	m/z (ESI): 392 [M+H]
1-(2-{1-[(5-溴-3-氯-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-5-基}-5-氟苯基)乙-1-酮	
	m/z (ESI): 426 [M+H]
1-(2-(4-((1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基噁唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-酮	
	m/z (ESI): 368 [M+H]

[0998]

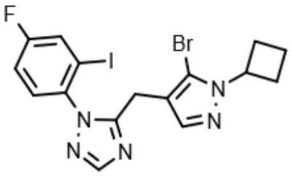
[0999] 3-氯-1-((3-乙基-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-碘-1H-吡唑的合成

[1000] 

[1001] 在0℃下向{3-乙基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑-5-基}甲醇(2.57g,10.4mmol)在DCM(30mL)中的溶液中逐滴添加$SOCl_2$(1.89mL,26.044mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌2h。将该反应物用水(10mL)淬灭,用$NaHCO_3$(10mL)中和至PH=7并用DCM(3x15mL)萃取。将合并的有机层在真空中浓缩,得到呈棕黄色油状物质的5-(氯甲基)-3-乙基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑(2.56g,93%)。

[1002] 向5-(氯甲基)-3-乙基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑(2.50g,9.44mmol)在DMF(30mL)中的溶液中添加3-氯-5-碘-1H-吡唑(2.26g,9.92mmol)和Cs_2CO_3(6.15g,18.9mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物过滤,并将滤液用NH_4Cl饱和水溶液(100mL)和EA(100mL)稀释。将有机相用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→40%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的3-氯-1-({3-乙基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1H-吡唑-5-基}甲基)-5-碘-1H-吡唑(4.2g,97%)。LC/MS ESI(m/z):457$[M+H]^+$

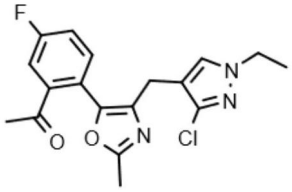
[1003] 5-((5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-(4-氟-2-碘苯基)-1H-1,2,4-三唑的合成

[1004] 

[1005] 将2-(5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)乙酰胺(1.70g,6.58mmol)在DMF-DMA(8.82mL,65.9mmol)中的溶液在室温下搅拌4h。将混合物浓缩,得到粗制2-(5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-N-((二甲基氨基)亚甲基)乙酰胺。LC/MS ESI(m/z):313$[M+H]^+$。

[1006] 在室温下向2-(5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-N-((二甲基氨基)亚甲基)乙酰胺(2.00g,6.38mmol)在AcOH(10mL)中的溶液中添加(4-氟-2-碘苯基)肼盐酸盐(1.51g,6.38mmol)。将混合物在70℃下搅拌2h。将混合物在真空中浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0→30%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈黄色油状物的5-((5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-(4-氟-2-碘苯基)-1H-1,2,4-三唑(1.8g,56%产率)。LC/MS ESI(m/z):502$[M+H]^+$。

[1007] 1-(2-(4-((3-氯-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基噁唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-酮的合成

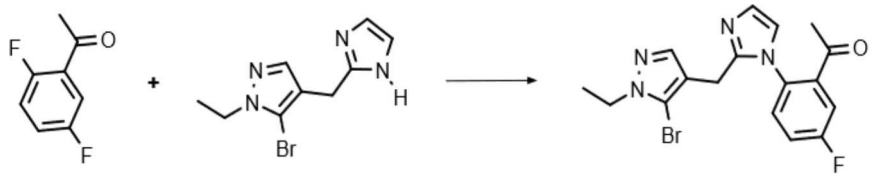
[1008] 

[1009] 在室温下向(二乙酰氧基碘)苯(2.2g,6.7mmol)和乙腈(20mL)的搅拌溶液中添加TfOH(3.8g,25mmol)。在室温下搅拌20min后,添加1-(2-溴-4-氟苯基)-3-(3-氯-1-乙基-

1H-吡唑-4-基)丙-1-酮(2.0g,5.6mmol)在MeCN(10mL)中的溶液,并将反应物回流2.5h。将反应物浓缩至干燥。通过快速色谱法(0→50%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈黄色固体状的5-(2-溴-4-氟苯基)-4-[(3-氯-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-2-甲基-1,3-噁唑(0.21g,9.5%产率)。LC/MS ESI(m/z):398[M+H]$^+$。

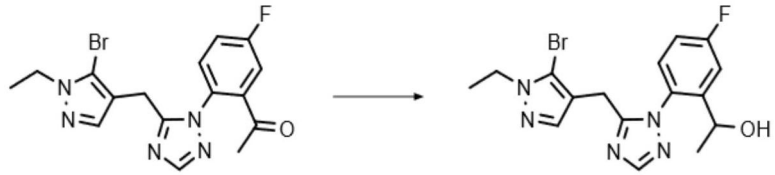
[1010] 将5-(2-溴-4-氟苯基)-4-((3-氯-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基噁唑(200mg,0.50mmol)、1-(乙烯基氧基)丁烷(0.40mL,3.1mmol)、DPPP(10mg,0.03mmol)、三乙胺(0.08mL,0.60mmol)和Pd(OAc)$_2$(3mg,0.01mmol)在[bmim][BF$_4$](2mL)中的混合物在N_2下在115℃下搅拌24h。将反应物冷却至室温,添加HCl(1mL,1.5mmol,1.5M在水中)和THF(1mL)。在室温下继续搅拌1h,并然后将混合物用EtOAc(5mL x2)萃取。将合并的有机层在真空中浓缩。通过快速柱色谱法(0→40%在PE中的EA)纯化残余物,得到呈黄色油状物的1-(2-(4-((3-氯-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基噁唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-酮(100mg,59%产率)。LC/MS ESI(m/z):362[M+H]$^+$。

[1011] 1-(2-(2-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)-5-氟苯基)乙酮的合成

[1012] 

[1013] 将4-((1H-咪唑-2-基)甲基)-5-溴-1-乙基-1H-吡唑(5.00g,19.6mmol)、K_3PO_4(8.30g,39.2mmol)、1-(2,5-二氟苯基)乙酮(6.20g,40.0mmol)在无水DMSO(35mL)中的混合物在90℃下搅拌12h。将混合物用冰水淬灭,并然后用DCM(50mL)萃取。将有机层分离,用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH=25:1,V/V)纯化残余物,得到呈白色固体状的粗制1-(2-(2-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)-5-氟苯基)乙酮(2.2g,产率:29%)。LC/MS ESI(m/z):391[M+H]$^+$。

[1014] 1-(2-{5-[(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟苯基)乙-1-醇的合成

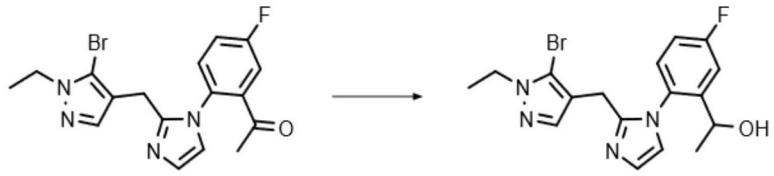
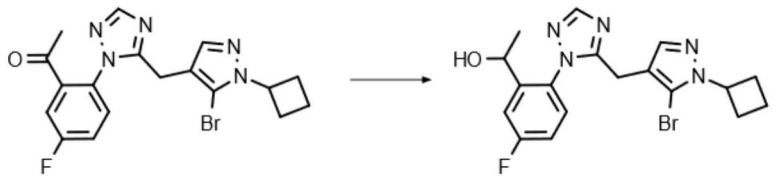
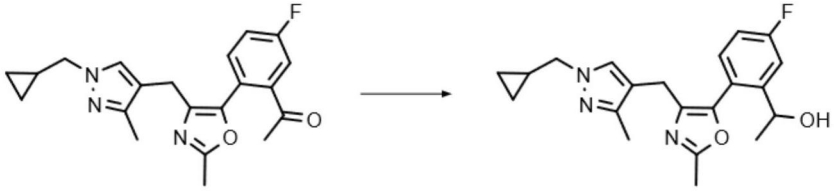
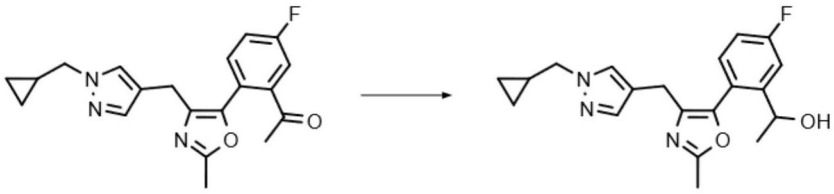
[1015] 

[1016] 在0℃下向1-(2-{5-[(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟苯基)乙-1-酮(480mg,1.22mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(23mg,0.61mmol),并将混合物在0℃下搅拌1h。将反应混合物用冰水淬灭,浓缩以去除MeOH,并用DCM稀释。将所得混合物用NH_4Cl饱和水溶液和盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。通过快速色谱法(硅胶,0→20%在DCM中的MeOH)纯化残余物,得到呈黄色油状物的1-(2-{5-[(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-1-基}-5-氟苯基)乙-1-醇(330mg,68%)。LC/MS(ESI)m/z:394[M+H]$^+$。

[1017] 以下中间体使用类似实验方案合成:

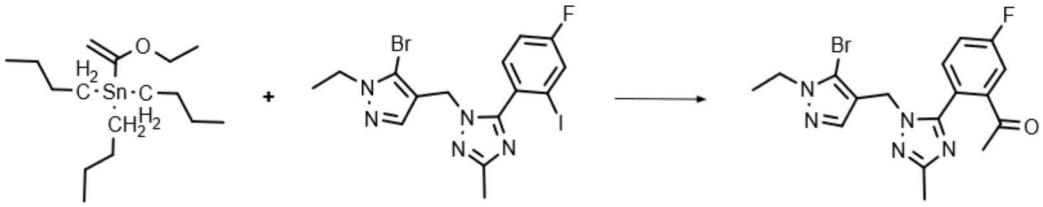
[1018]

1-(2-(2-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-咪唑-1-基)-5-氟苯基)乙醇

	m/z (ESI): 393 [M+H]
1-(2-(5-((5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 420 [M+H]
1-(2-(4-((1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基噁唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 370 [M+H]
1-(2-(4-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基噁唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-醇	
	m/z (ESI): 356 [M+H]

[1019]

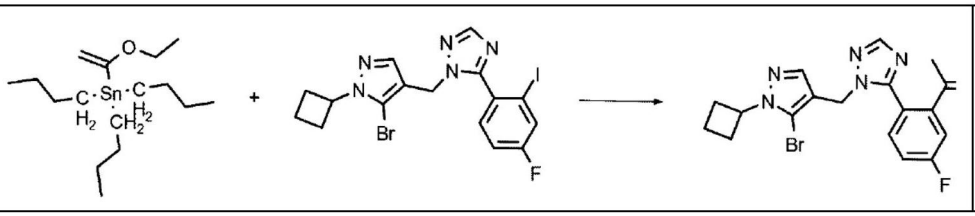
[1020] 1-(2-(1-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-氟苯基)乙酮的合成

[1021] 

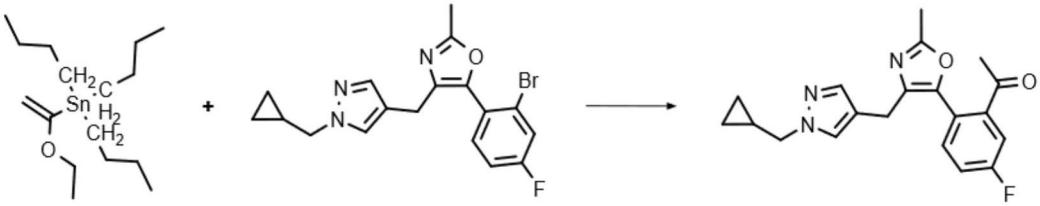
[1022] 向1-[(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-5-(4-氟-2-碘苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑(600mg,1.22mmol)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(486mg,1.35mmol)在甲苯(18mL)中的溶液中添加Pd(PPh$_3$)$_4$(142mg,0.120mmol)和CuI(23mg,0.12mmol)。向混合物中

装入N_2两次，然后在100℃下搅拌12h。冷却至室温后，将混合物倒入KF饱和水溶液(50mL)中，然后搅拌1h。分离所得层，将有机相用盐水洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。将残余物溶解在THF(20mL)中，并然后添加1NHCl水溶液(6.2mL)。将混合物在室温下搅拌2h。将混合物在减压下浓缩，并通过硅胶柱色谱法(PE:EA＝1:1,V/V)纯化残余物，得到呈黄色油状物的1-(2-(1-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-氟苯基)乙酮(180mg,产率:36%)。LC-MS(ESI):m/z 406$[M+H]^+$。

[1023] 以下中间体使用类似实验方案合成：

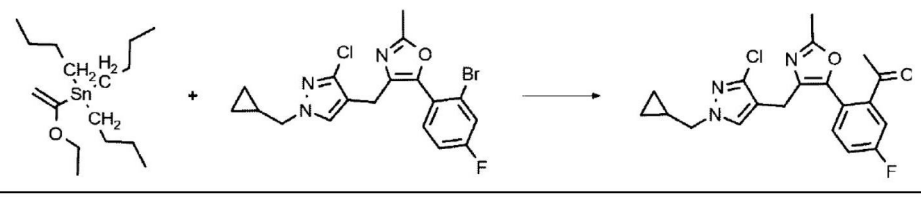
1-(2-(1-((5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-氟苯基)乙酮	
[1024] 	m/z (ESI): 418 [M+H]

[1025] 1-(2-(4-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基噁唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-酮的合成

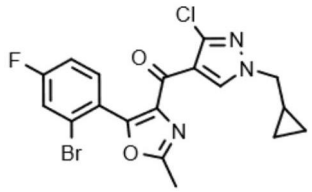
[1026] 

[1027] 将5-(2-溴-4-氟苯基)-4-{[1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-2-甲基-1,3-噁唑(450mg,1.15mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(625mg,1.73mmol)、CuI(20mg,0.12mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(133mg,0.115mmol)在甲苯(10mL)中的混合物在120℃下在N_2下搅拌12h。将混合物浓缩并然后用THF(10mL)和HCl水溶液(10mL,1N)稀释。将该混合物在室温下搅拌1h。将该溶液用EtOAc(30mL)稀释，用水(20mL)和盐水(30mL)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥并浓缩至干燥。通过硅胶快速柱色谱法(PE:EtOAc＝1:1)纯化残余物，得到呈黄色油状物的1-(2-(4-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基噁唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-酮(250mg,61%产率)。LC/MS(ESI)m/z:354$[M+H]^+$。

[1028] 以下中间体使用类似实验方案合成：

1-[2-(4-{[3-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-2-甲基-1,3-噁唑-5-基)-5-氟苯基]乙-1-酮	
[1029] 	m/z (ESI): 388 [M+H]

[1030] 5-(2-溴-4-氟苯基)-4-[3-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-羰基]-2-甲基-1,3-噁唑的合成

[1031] 

[1032] 将2-甲基-1,3-噁唑-4-甲酸甲酯(10.0g,70.9mmol)、TFA(6.1mL,82mmol)和NBS(15.1g,85.0mmol)在CH_3CN(200mL)中的混合物在室温下搅拌12h。将混合物在0℃下用$Na_2S_2O_3$饱和水溶液淬灭并用$NaHCO_3$饱和水溶液调节至pH 7。将混合物用EA(200mL x 3)萃取。将合并的有机相用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法(20%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到淡黄色固体状的5-溴-2-甲基-1,3-噁唑-4-甲酸甲酯(5.0g,产率:32%)。LC/MS ESI(m/z):220$[M+H]^+$。

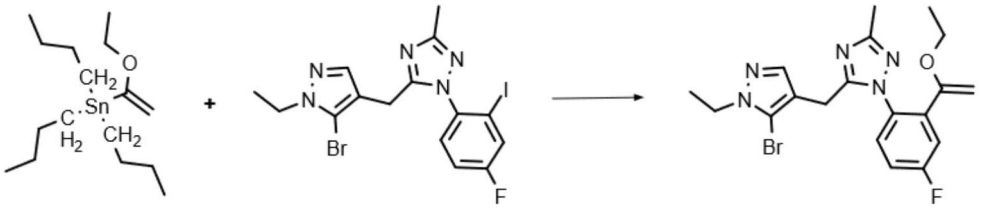
[1033] 将5-溴-2-甲基-1,3-噁唑-4-甲酸甲酯(5.0g,28mmol)和氢氧化锂(2.40g,56.8mmol)在THF(20mL)和H_2O(20mL)中的混合物在室温下搅拌12h。将混合物用1MHCl水溶液调节至pH 3并用EA(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空中浓缩,得到呈白色固体状的粗制5-溴-2-甲基-1,3-噁唑-4-甲酸(3.8g,产率:81%)。LC/MS ESI(m/z):206$[M+H]^+$。

[1034] 在0℃下向5-溴-2-甲基-1,3-噁唑-4-甲酸(3.8g,18mmol)、甲氧基(甲基)胺(2.30g,24.0mmol)、HOBt(3.70g,27.7mmol)和TEA(10.3mL,73.8mmol)在DMF(50mL)中的混合物中添加EDCI(5.30g,27.7mmol)。移除冰浴,并将混合物升温至室温时将所述混合物搅拌12h。过滤混合物,并将滤液用EA(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL x 3)洗涤。将该溶液用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法(25%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的5-溴-N-甲氧基-N,2-二甲基-1,3-噁唑-4-甲酰胺(2.0g,产率:44%)。LC/MS ESI(m/z):249$[M+H]^+$。

[1035] 向3-氯-1-(环丙基甲基)-4-碘-1H-吡唑(2.7g,9.6mmol)在THF(50mL)中的混合物中添加异丙基氯化镁-氯化锂络合物溶液(1.3M在THF中,9.6mL)。将反应物用N_2脱气三次并然后在0℃下搅拌1h。向该混合物中添加5-溴-N-甲氧基-N,2-二甲基-1,3-噁唑-4-甲酰胺(2.00g,8.03mmol),并在0℃下继续搅拌2h。将混合物在0℃下用NH_4Cl饱和水溶液(100mL)淬灭并用EA(100mL×3)萃取。将有机层合并,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法(30%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的5-溴-4-[3-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-羰基]-2-甲基-1,3-噁唑(1.07g,产率:39%)。LC/MS ESI(m/z):344$[M+H]^+$。

[1036] 将5-溴-4-[3-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-羰基]-2-甲基-1,3-噁唑(250mg,0.730mmol)、(2-溴-4-氟苯基)硼酸(190mg,0.870mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(84mg,0.07mmol)和Na_2CO_3(154mg,1.45mmol)在甲苯(6mL)和EtOH(3mL)中的混合物用N_2脱气三次并在80℃下搅拌12h。将混合物在真空中浓缩,得到残余物,通过快速色谱法(PE:EA=1:1,V/V)纯化所述残余物,得到呈淡黄色固体状的5-(2-溴-4-氟苯基)-4-[3-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-羰基]-2-甲基-1,3-噁唑(230mg,产率:72%)。LC/MS ESI(m/z):438$[M+H]^+$。

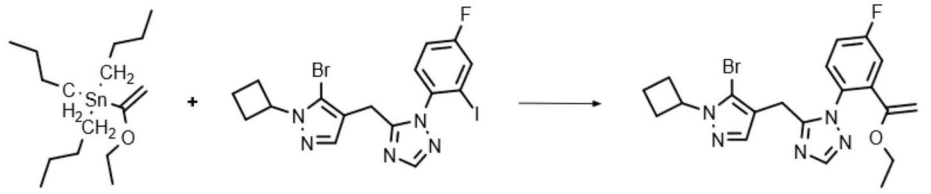
[1037] 5-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-(2-(1-乙氧基乙烯基)-4-氟苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑的合成

[1038] 

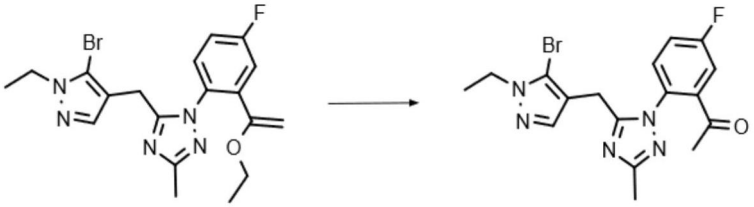
[1039] 向5-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-(4-氟-2-碘苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑(580mg,1.12mmol)在甲苯(10mL)中的溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$(273mg,0.240mmol)、CuI(45mg,0.24mmol)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(855mg,2.37mmol)。将混合物在N_2下脱气三次并在120℃下搅拌6h。冷却至室温后,将反应混合物用KF饱和水溶液(10mL)淬灭并用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩,得到呈棕色胶状物的粗制5-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-(2-(1-乙氧基乙烯基)-4-氟苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑(494mg,产率:96%)。LC/MS ESI(m/z):434$[M+H]^+$。

[1040] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[1041]

5-((5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-(2-(1-乙氧基乙烯基)-4-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑	
	m/z (ESI): 446 [M+H]

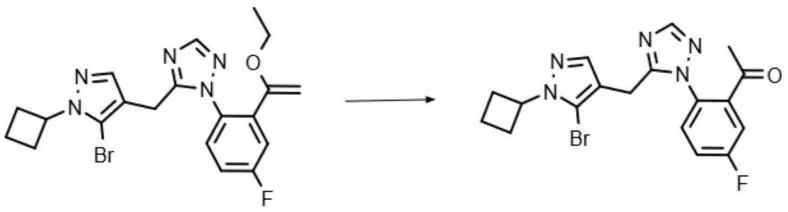
[1042] 1-(2-(5-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟苯基)乙-1-酮的合成

[1043] 

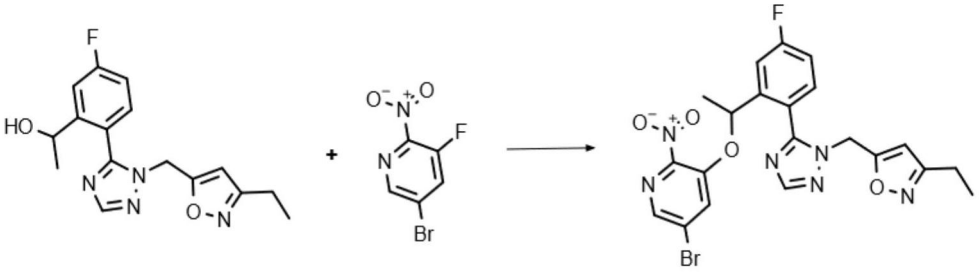
[1044] 在室温下向5-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-(2-(1-乙氧基乙烯基)-4-氟苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑(494mg,1.14mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加浓HCl(1.0mL,12mmol)。将反应物在室温下搅拌20min。将反应混合物用$NaHCO_3$饱和水溶液碱化至pH 8,并用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0→5%在DCM中的MeOH)纯化残余物,得到呈白色固体状的1-(2-(5-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟苯基)乙-1-酮(250mg,产率:54%)。LC/MS(ESI)m/z:406$[M+H]^+$。

[1045] 以下中间体使用类似实验方案合成:

[1046]

1-(2-(5-((5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟苯基)乙-1-酮	
	m/z (ESI): 418 [M+H]

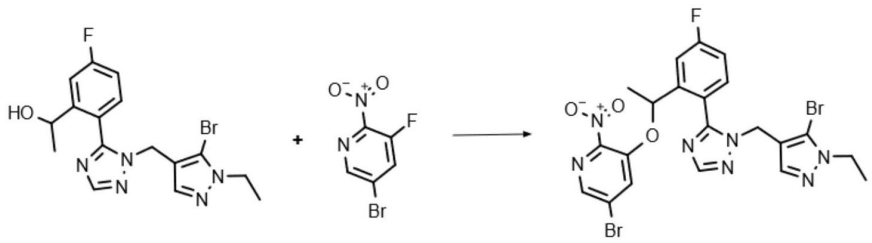
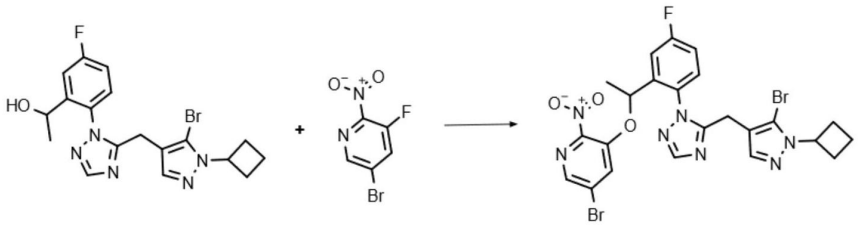
[1047] 5-((5-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3-乙基异噁唑的合成

[1048] 

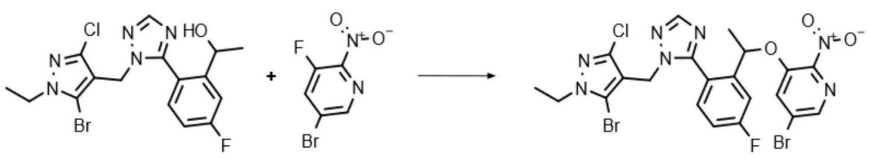
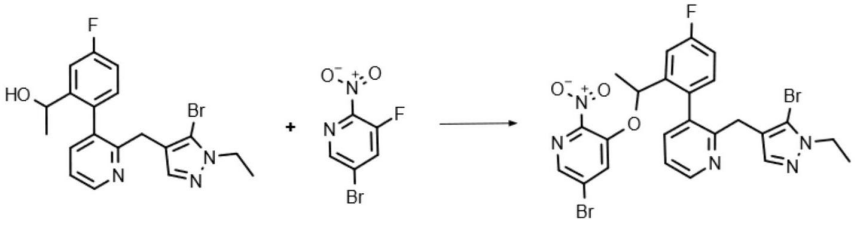
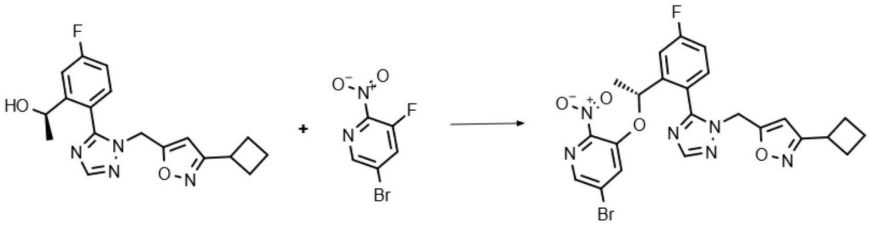
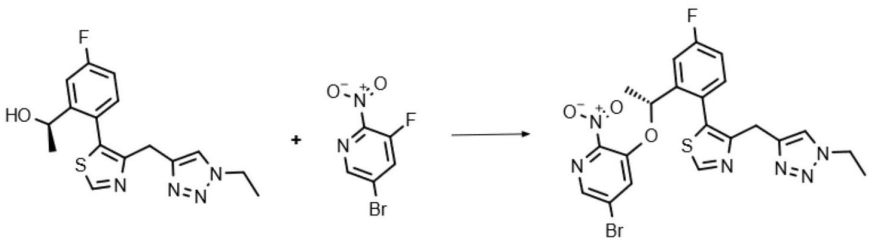
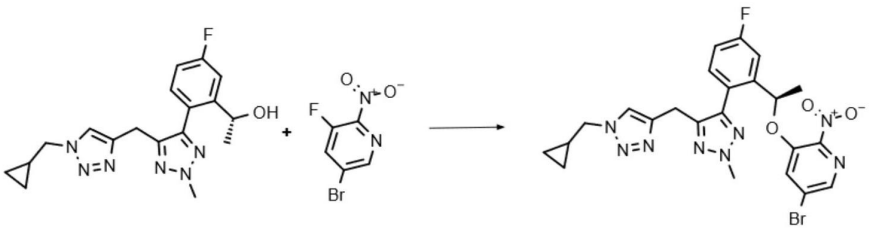
[1049] 将1-(2-{1-[(3-乙基-1,2-噁唑-5-基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-5-基}-5-氟苯基)乙-1-醇(250mg,0.40mmol)和NaH(24mg,0.59mmol)在THF(5mL)中的溶液在25℃下搅拌1h。向该混合物中添加5-溴-3-氟-2-硝基吡啶(131mg,0.590mmol)。在25℃下继续搅拌2h。将反应物用冰-水淬灭并在EA和水之间分配。将各层分离,并将水层用EA萃取。将有机层用饱和NH_4Cl和盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过快速色谱法(0→10%在DCM中的MeOH)纯化残余物,得到呈黄色固体状的5-((5-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3-乙基异噁唑(198mg,产率:97%)。LC/MS ESI(m/z):517$[M+H]^+$。

[1050] 以下中间体使用类似实验方案合成:

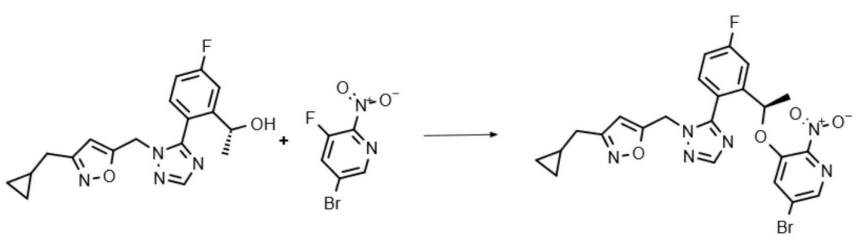
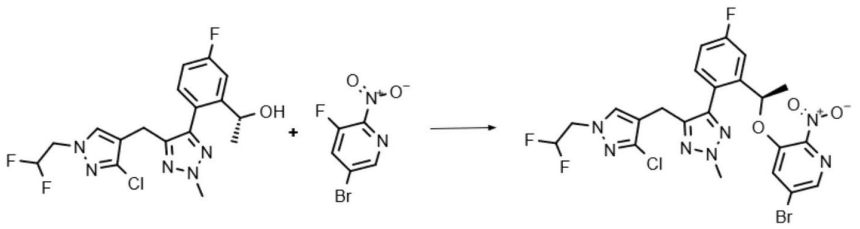
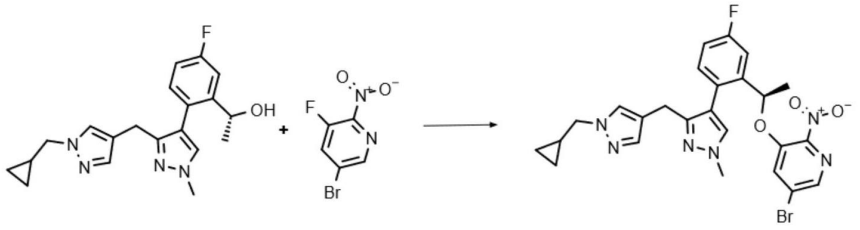
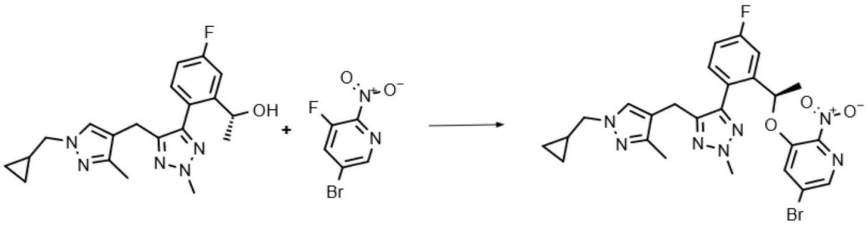
[1051]

5-溴-3-[1-(2-{1-[(5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-5-基}-5-氟苯基)乙氧基]-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 594 [M+H]
5-溴-3-(1-(2-(5-((5-溴-1-环丁基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 620 [M+H]

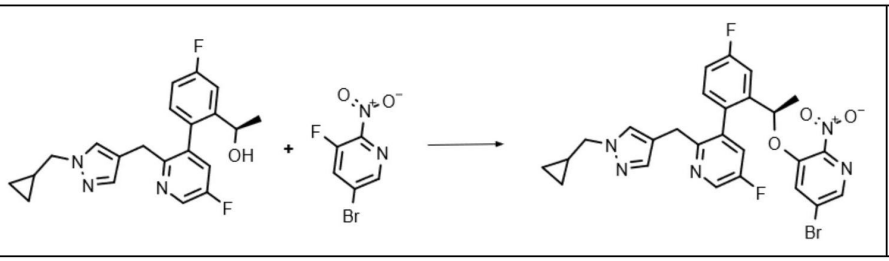
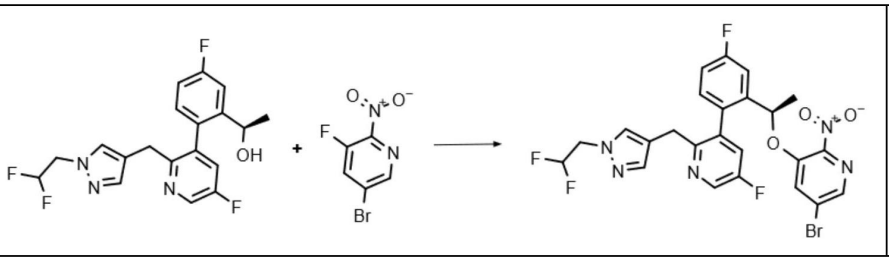
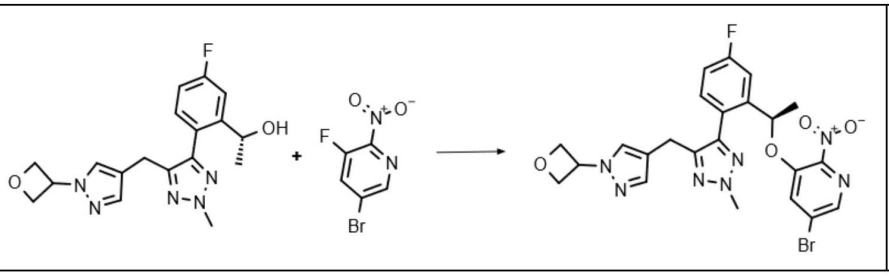
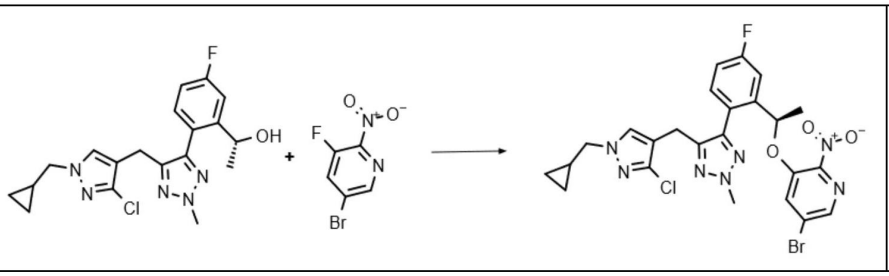
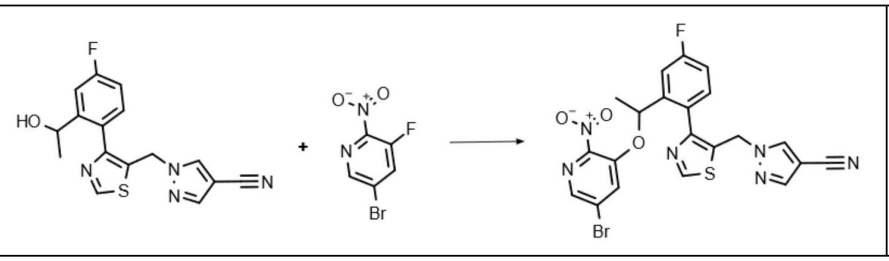
[1052]

5-溴-3-[1-(2-{1-[(5-溴-3-氯-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,2,4-三唑-5-基}-5-氟苯基)乙氧基]-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 628 [M+H]
5-溴-3-(1-(2-(2-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)吡啶-3-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 604 [M+H]
(R)-5-((5-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3-环丁基异噁唑	
	m/z (ESI): 543 [M+H]
5-溴-3-[(1R)-1-(2-{4-[(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-1,3-噻唑-5-基}-5-氟苯基)乙氧基]-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 533 [M+H]
(R)-5-溴-3-(1-(2-(5-((1-(环丙基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 557 [M+H]

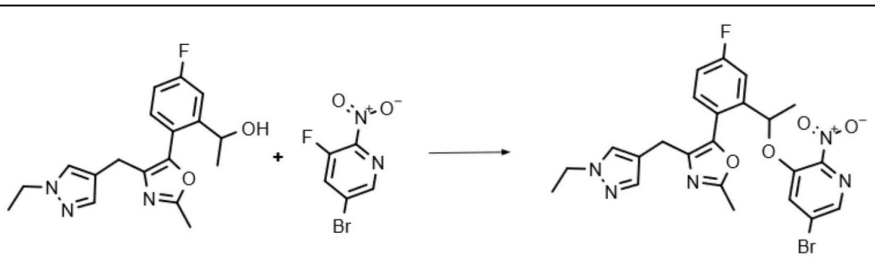
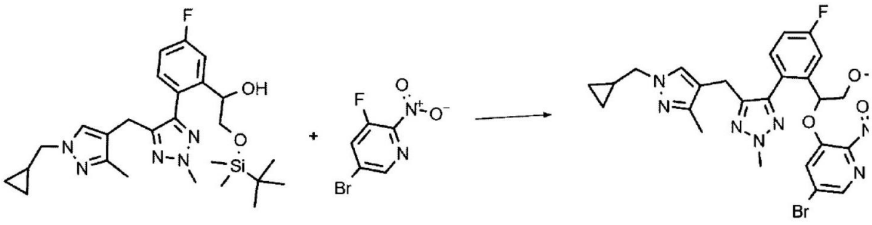
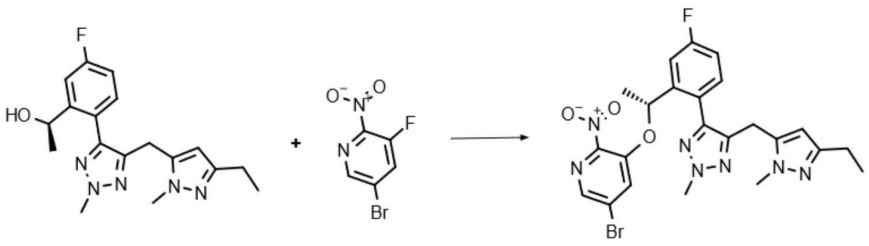
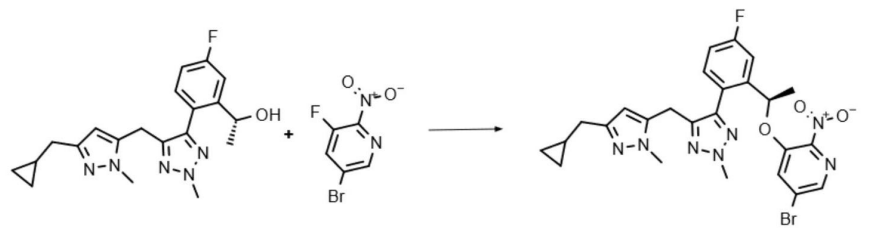
[1053]

(R)-5-((5-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3-(环丙基甲基)异噁唑	
	m/z (ESI): 543 [M+H]
(R)-5-溴-3-(1-(2-(5-((3-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 600 [M+H]
(R)-5-溴-3-(1-(2-(3-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 555 [M+H]
5-溴-3-[(1R)-1-[2-(5-{[1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]甲基}-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基]乙氧基]-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 570 [M+H]
(R)-5-溴-3-(1-(2-(2-((1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-氟吡啶-3-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	

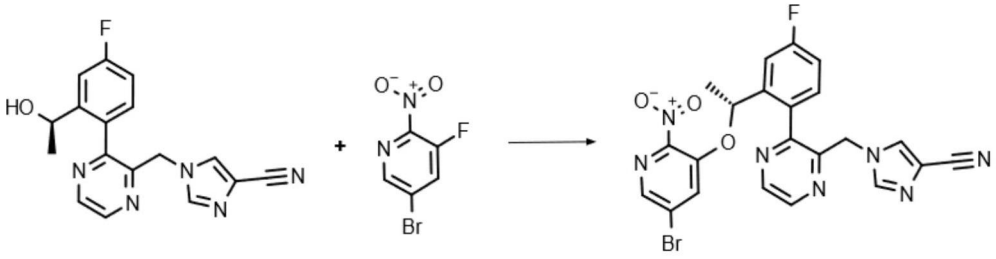
[1054]

	m/z (ESI): 570 [M+H]
(R)-5-溴-3-(1-(2-(2-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-氟吡啶-3-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 580 [M+H]
(R)-5-溴-3-(1-(5-氟-2-(2-甲基-5-((1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 558 [M+H]
5-溴-3-[(1R)-1-[2-(5-{[3-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基]乙氧基]-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 590 [M+H]
1-[[4-(2-[1-[(5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基]乙基]-4-氟苯基)-1,3-噻唑-5-基]甲基]吡唑-4-甲腈	
	m/z (ESI): 529 [M+H]

[1055]

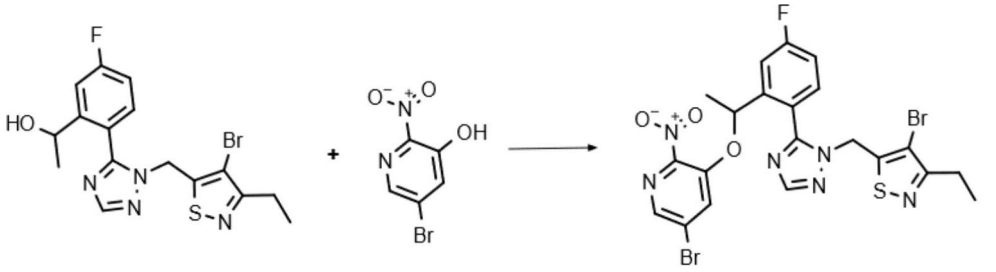
5-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)-4-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基噁唑	
	m/z (ESI): 530 [M+H]
5-溴-3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(2-(5-((1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 700 [M+H]
(R)-5-溴-3-(1-(2-(5-((3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 544 [M+H]
5-溴-3-[(1R)-1-[2-(5-{[3-(环丙基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]甲基}-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基]乙氧基]-2-硝基吡啶	
	m/z (ESI): 570 [M+H]

[1056] (R)-1-((3-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)吡嗪-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲腈的合成

[1057] 

[1058] 将(R)-1-((3-(4-氟-2-(1-羟乙基)苯基)吡嗪-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲腈(200mg,0.62mmol)、5-溴-3-氟-2-硝基吡啶(205mg,0.930mmol)和Cs_2CO_3(403mg,1.24mmol)在无水THF(5mL)中的混合物在密封管中在80℃下搅拌3h。冷却至室温后,将反应混合物通过硅藻土过滤,并将滤液在EA和水之间分配。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0→3%在DCM中的MeOH)纯化残余物,得到呈白色固体状的(R)-1-((3-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)吡嗪-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲腈(60mg,19%产率)。LC/MS ESI(m/z):524[M+H]$^+$。

[1059] 4-溴-5-((5-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3-乙基异噻唑的合成

[1060] 

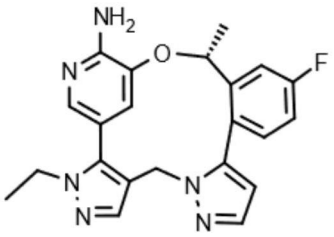
[1061] 在0℃下在N_2气氛下向1-(2-(1-((4-溴-3-乙基异噻唑-5-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-氟苯基)乙-1-醇(800mg,1.95mmol)、5-溴-2-硝基吡啶-3-醇(1.70g,7.80mmol)和PPh_3(1.02g,3.90mmol)在甲苯(80mL)中的溶液中逐滴添加DIAD(1.80g,5.85mmol)。将所得溶液在80℃下搅拌16h并然后过滤。将滤液在真空下浓缩并通过硅胶快速相色谱法(0→80%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈白色固体状的4-溴-5-((5-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-3-乙基异噻唑(400mg)。LC-MS(ESI)m/z:611[M+H]$^+$。

[1062] 化合物

[1063] 实施例1(方法A):

名称: (19R)-3-乙基-16-氟-19-甲基-20-氧杂-3,4,8,9,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺

NMR: 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 – 7.73 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 5.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.53 – 5.40 (m, 1H), 5.05 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.14 – 3.98 (m, 2H), 1.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

[1064] 

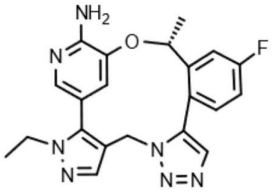
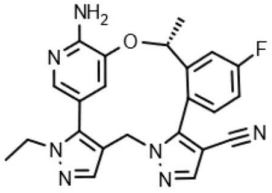
LCMS: 方法 C; t_R: 1.18 min; m/z: 405 [M+H]

[1065] 将5-溴-1-乙基-4-((5-碘-1H-吡唑-1-基)甲基)-1H-吡唑(500mg,1.31mmol)、(R)-5-溴-3-(1-(5-氟-2-(三甲基甲锡烷基)苯基)乙氧基)吡啶-2-胺(1.24g,2.62mmol)、$Pd_2(dba)_3$(240mg,0.262mmol)、$AsPh_3$(409mg,1.31mmol)和CuI(24.9mg,0.131mmol)在DMF(50mL)中的混合物在100℃下加热12h。将混合物冷却至室温,用KF水溶液处理,并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→50%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈黄色油状物的(R)-5-溴-3-(1-(2-(1-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺(238mg,产率:32%)。LC/MS ESI(m/z):563[M+H]$^+$。

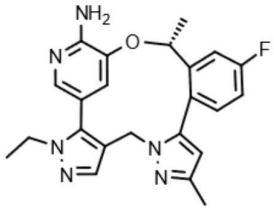
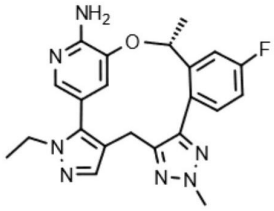
[1066] 将(R)-5-溴-3-(1-(2-(1-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺(238mg,0.420mmol)、B_2Pin_2(321mg,1.27mmol)、$Pd(OAc)_2$(19mg,0.084mmol)、cataCXium A(30mg,0.084mmol)和NaOH(2M在H_2O中,0.42mL,0.84mmol)在MeOH(20mL)中的混合物在80℃下加热4h。将反应混合物过滤,并将滤液用DCM(50ml×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→100%在PE中的EtOAc),然后通过制备型HPLC(柱:Gemini 5um C18 250*21.2mm;H_2O中的MeCN+0.1% FA)纯化残余物,得到呈白色固体状的目标产物(5.6mg,3.3%产率)。LC/MS ESI(m/z):405[M+H]$^+$。

[1067] 以下化合物以类似方式制备:

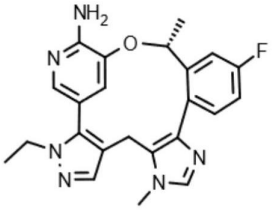
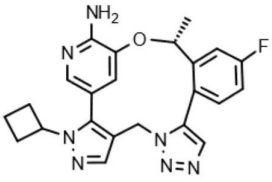
[1068]

实施例 2		(19R)-3-乙基-16-氟-19-甲基-20-氧杂-3,4,8,9,10,23-六氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (s, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 2H), 7.51 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 6.24 (s, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.41 – 5.32 (m, 2H), 4.38 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 13.8, 6.9 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 C; t_R: 0.86 min; m/z: 406 [M+H]
实施例 3		(19R)-22-氨基-3-乙基-16-氟-19-甲基-20-氧杂-3,4,8,9,23-五氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-11-甲腈
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 (s, 1H), 7.89 (d, J = 10.0 Hz,

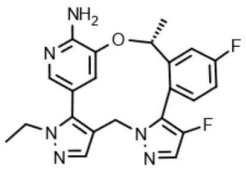
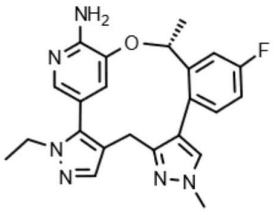
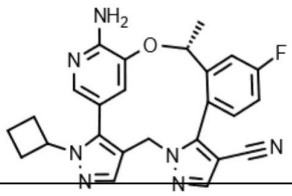
[1069]

		1H), 7.75 (s, 1H), 7.51 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 6.27 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.47 – 5.40 (m, 1H), 5.13 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.10 – 4.03 (m, 2H), 1.85 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 1.30 min; m/z: 430 [M+H]
实施例 4		(19R)-3-乙基-16-氟-10,19-二甲基-20-氧杂-3,4,8,9,23-五氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.49 (d, J = 1.72 Hz, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 6.18 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.50 (d, J = 4.88 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 14.52 Hz, 1H), 4.11 – 3.99 (m, 2H), 3.30 (d, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.24 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.12 Hz, 3H)
		LCMS 方法 A; t_R: 1.26 min; m/z: 419 [M+H]
实施例 5		(19R)-3-乙基-16-氟-10,19-二甲基-20-氧杂-3,4,9,10,11,23-六氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.78 (dd, J = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.7, 4.1 Hz, 2H), 6.12 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.99 (dd, J = 7.1, 4.2 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 15.6

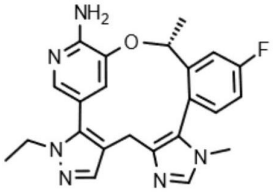
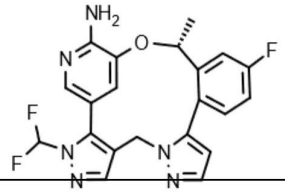
[1070]

		Hz, 1H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
		LCMS 方法 F; t_R: 0.86 min; m/z: 420 [M+H]
实施例 6		(19R)-3-乙基-16-氟-9,19-二甲基-20-氧杂-3,4,9,11,23-五氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,8(12),10,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.70 (s, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.53 – 5.42 (m, 1H), 4.03 – 3.96 (m, 2H), 3.90 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 D; t_R: 1.67 min; m/z: 419 [M+H]
实施例 7		(19R)-3-环丁基-16-氟-19-甲基-20-氧杂-3,4,8,9,10,23-六氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 6.25 (s, 2H), 5.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 20.1, 11.7 Hz, 2H), 4.78 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.69 – 2.55 (m, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.14 – 2.02 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.76 – 1.65 (m, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 0.83 min; m/z: 432 [M+H]

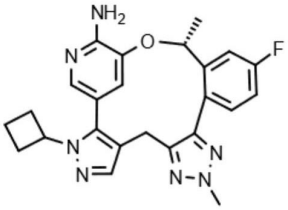
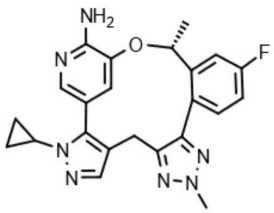
[1071]

实施例 8		(19R)-3-乙基-11,16-二氟-19-甲基-20-氧杂-3,4,8,9,23-五氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 5.97 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.05 (td, J = 12.6, 6.9 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 0.89 min; m/z: 423 [M+H]
实施例 9		(19R)-3-乙基-16-氟-10,19-二甲基-20-氧杂-3,4,9,10,23-五氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.74 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 10.3, 2.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 2H), 6.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.37 – 5.28 (m, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.97 – 2.89 (m, 1H), 1.73 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.30 – 1.25 (m, 3H)。
		LCMS 方法 E; t_R: 0.80 min; m/z: 419 [M+H]
实施例 10		(19R)-22-氨基-3-环丁基-16-氟-19-甲基-20-氧杂-3,4,8,9,23-五氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-

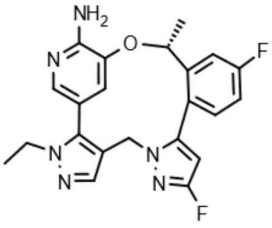
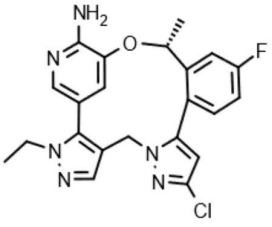
[1072]

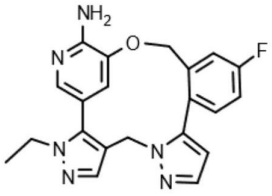
		11-甲腈
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 (s, 1H), 7.89 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.48 – 5.40 (m, 1H), 5.13 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.85 – 4.75 (m, 1H), 4.30 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 19.7, 8.9 Hz, 2H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 1.85 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.80 – 1.67 (m, 2H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 1.06 min; m/z: 456 [M+H]
实施例 11		(19R)-3-乙基-16-氟-11,19-二甲基-20-氧杂-3,4,9,11,23-五氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.80 (dd, J = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.14 – 5.04 (m, 1H), 4.09 – 3.98 (m, 2H), 3.53 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.81 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 G; t_R: 2.19 min; m/z: 419 [M+H]
实施例 12		(19R)-3-(二氟甲基)-16-氟-19-甲基-20-氧杂-3,4,8,9,23-五氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺

[1073]

		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 57.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 6.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 1.10 min; m/z: 427 [M+H]
实施例 13		(19R)-3-环丁基-16-氟-10,19-二甲基-20-氧杂-3,4,9,10,11,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 6.13 (s, 2H), 6.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.33 – 5.18 (m, 1H), 4.76 – 4.61 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.78 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.66 – 2.59 (m, 1H), 2.48 – 2.36 (m, 2H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.78 – 1.73 (m, 1H), 1.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.69 – 1.64 (m, 1H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 0.82 min; m/z: 446 [M+H]
实施例 14		(19R)-3-环丙基-16-氟-10,19-二甲基-20-氧杂-3,4,9,10,11,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.

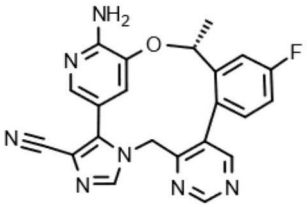
[1074]

		77 (dd, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.20 (br s, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.24 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.78 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.57 (dt, J = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.00 – 0.90 (m, 2H), 0.83 – 0.72 (m, 2H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 0.91 min; m/z: 432 [M+H]
实施例 15		(19R)-3-乙基-10,16-二氟-19-甲基-20-氧杂-3,4,8,9,23-五氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 6.09 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.59 – 5.43 (m, 1H), 4.93 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.15 – 4.01 (m, 2H), 1.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 1.07 min; m/z: 423 [M+H]
实施例 16		(19R)-10-氯-3-乙基-16-氟-19-甲基-20-氧杂-3,4,8,9,23-五氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 1H), 6.38 (s, 1H),

		6.22 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.64 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.56 – 4.48 (m, 1H), 4.29 – 4.05 (m, 2H), 1.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.37 (dd, J = 9.1, 5.3 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 G; t_R: 0.94 min; m/z: 439 [M+H]
[1075] 实施例 17		3-乙基-16-氟-20-氧杂-3,4,8,9,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.81 (s, 1H), 7.72 – 7.55 (m, 3H), 7.41 (ddd, J = 11.2, 8.5, 4.3 Hz, 2H), 6.40 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.31 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 5.14 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 H; t_R: 1.05 min; m/z: 391 [M+H]

[1076] 实施例18(方法B):

名称: (20R)-23-氨基-17-氟-20-甲基-21-氧杂-4,6,9,11,24-五氮杂五环[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]二十六碳-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-十一烯-3-甲腈

[1077] 

NMR: 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.32 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.12 – 5.02 (m, 4H), 4.72 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

[1078] LCMS: 方法 D; t_R: 1.42 min; m/z: 414 [M+H]

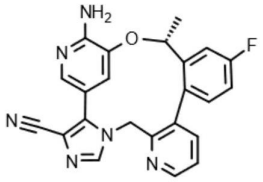
[1079] 向1-[(5-溴嘧啶-4-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲腈(400mg,1.52mmol)和5-溴-3-[(1R)-1-[5-氟-2-(三甲基甲锡烷基)苯基]乙氧基]吡啶-2-胺(1.44g,3.03mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加$AsPh_3$(464mg,1.52mmol)、CuI(2.8mg,0.015mmol)和$Pd_2(dba)_3$

(138mg,0.151mmol)。将混合物在N_2下在100℃下搅拌过夜。真空浓缩去除DMF后,通过硅胶柱色谱法(0→100%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈黄色固体状的1-[(5-{2-[(1R)-1-[(2-氨基-5-溴吡啶-3-基)氧基]乙基]-4-氟苯基}嘧啶-4-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲腈(320mg,43%产率)。LC/MS ESI(m/z):494[M+H]$^+$

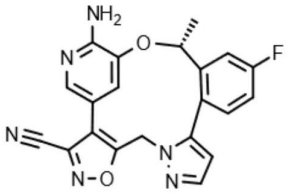
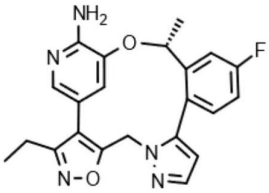
[1080] 向1-[(5-{2-[(1R)-1-[(2-氨基-5-溴吡啶-3-基)氧基]乙基]-4-氟苯基}嘧啶-4-基)甲基]-1H-咪唑-4-甲腈(270mg,0.540mmol)在2-甲基-2-丁醇(10mL)中的溶液中添加KOAc(169mg,1.64mmol)、cataCXium A(78mg,0.22mmol)和Pd(OAc)$_2$(110mg,0.11mmol)。将所得混合物用N_2脱气三次并然后在密封管中在120℃下搅拌过夜。在真空中浓缩后,通过制备型HPLC(Gemini 5um C18 250*21.2mm,H_2O中的MeCN+0.1% FA)纯化残余物,得到呈白色固体的目标产物(40mg,18%产率)。LC/MS ESI(m/z):414[M+H]$^+$。

[1081] 以下化合物以类似方式制备:

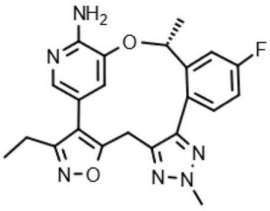
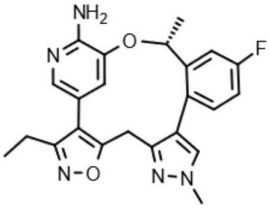
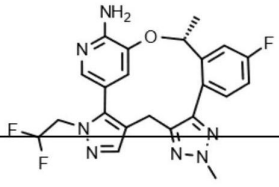
[1082]

实施例 19		(20R)-23-氨基-17-氟-20-甲基-21-氧杂-4,6,9,24-四氮杂五环[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]二十六碳-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-十一烯-3-甲腈	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.73 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.29 (d

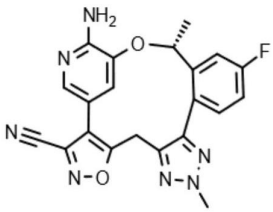
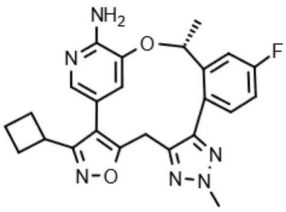
[1083]

		d, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 6.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.14 – 5.06 (m, 1H), 4.46 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 C; t_R: 1.19 min; m/z: 413 [M+H]
实施例 20		(19R)-22-氨基-16-氟-19-甲基-5,20-二氧杂-4,8,9,23-四氮杂五环[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]二十五碳-1(24),2(6),3,9,11,13(18),14,16,21(25),22-十烯-3-甲腈
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.65 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.45 – 5.36 (m, 1H), 4.88 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 1.19 min; m/z: 403 [M+H]
实施例 21		(19R)-3-乙基-16-氟-19-甲基-5,20-二氧杂-4,8,9,23-四氮杂五环[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]二十五碳-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.73 (dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.04 (d, J =3.8 Hz, 2H), 5.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.45 – 5.41 (m, 1H), 5.39 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.81 –

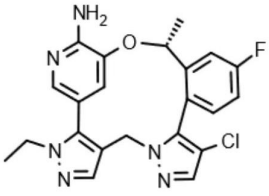
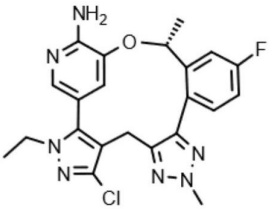
[1084]

		2.74 (m, 1H), 2.68 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 B; t_R: 2.01 min; m/z: 406 [M+H]
实施例 22		(19R)-3-乙基-16-氟-10,19-二甲基-5,20-二氧杂-4,9,10,11,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.76 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 – 7.19 (m, 2H), 6.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 5.29 – 5.18 (m, 1H), 4.25 – 4.14 (m, 4H), 3.43 (s, 1H), 2.78 – 2.54 (m, 2H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 0.98 min; m/z: 421 [M+H]
实施例 23		(19R)-3-乙基-16-氟-10,19-二甲基-5,20-二氧杂-4,9,10,23-四氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 (s, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 2H), 6.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.31 – 5.22 (m, 1H), 4.04 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 2.79 – 2.57 (m, 2H), 1.73 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 0.90 min; m/z: 420 [M+H]
实施例 24		(19R)-3-(2,2-二氟乙基)-16-氟-10,19-二甲基-20-氧杂-3,4,9,10,11,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五

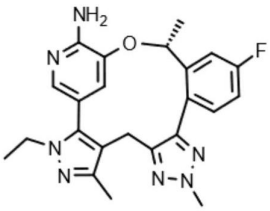
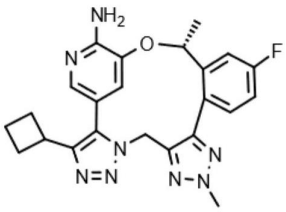
[1085]

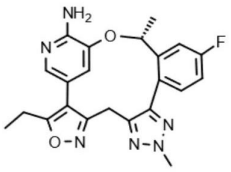
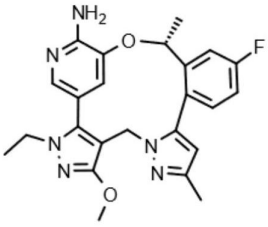
		碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.79 (dd, J = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 6.35 (tt, J = 4, 56 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 6.05 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.42 (ddd, J = 31.3, 14.8, 3.9 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.81 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 0.95 min; m/z: 456 [M+H]
实施例 25		(19R)-22-氨基-16-氟-10,19-二甲基-5,20-二氧杂-4,9,10,11,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-3-甲腈
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.73 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37 – 7.17 (m, 2H), 6.27 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.20 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.61 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 I; t_R: 1.33 min; m/z: 418 [M+H]
实施例 26		(19R)-3-环丁基-16-氟-10,19-二甲基-5,20-二氧杂-4,9,10,11,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.75 (dd, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.18

[1086]

		(m, 2H), 5.98 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 5.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 12.8 Hz, 15 Relaxa 1.0000tion 4H), 3.56 – 3.49 (m, 1H), 3.42 (s, 1H), 2.36 – 2.24 (m, 2H), 2.08 (dd, J = 10.1, 6.9 Hz, 2H), 1.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.84 (s, 1H), 1.70 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 0.97 min; m/z: 447 [M+H]
实施例 27		(19R)-11-氯-3-乙基-16-氟-19-甲基-20-氧杂-3,4,8,9,23-五氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 7.83 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.49 – 5.34 (m, 1H), 5.05 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.24 – 4.09 (m, 2H), 1.91 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 1.07 min; m/z: 439 [M+H]
实施例 28		(19R)-5-氯-3-乙基-16-氟-10,19-二甲基-20-氧杂-3,4,9,10,11,23-六氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.79 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31 – 7.15 (m, 2H), 6.24 (s, 2H), 6.08 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 6.3, 1.8 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.05 – 3.93 (m, 2H), 3.74 (d, J = 15.8 Hz,

[1087]

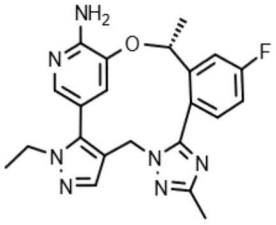
		1H), 2.96 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 0.95 min; m/z: 454 [M+H]
实施例 29		(19R)-3-乙基-16-氟-5,10,19-三甲基-20-氧杂-3,4,9,10,11,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 7.58 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 6.3, 2.0 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.12 – 3.94 (m, 2H), 3.74 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.80 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 0.90 min; m/z: 434 [M+H]
实施例 30		(19R)-3-环丁基-16-氟-10,19-二甲基-20-氧杂-4,5,6,9,10,11,23-七氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2,4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.15 (m, 3H), 6.23 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.79 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.49 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 2.35 - 2.21 (m, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.72 (d, J = 4.9 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 0.81 min; m/z:

		447 [M+H]
实施例 31		(19R)-3-乙基-16-氟-10,19-二甲基-4,20-二氧杂-5,9,10,11,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2,5,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.58 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.13 (td, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 6.3, 1.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.14 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.78 (ddd, J = 15.2, 7.6, 3.8 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 1.16 min; m/z: 421 [M+H]
实施例 32		(19R)-3-乙基-16-氟-5-甲氧基-10,19-二甲基-20-氧杂-3,4,8,9,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.21 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.20 (br, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.55 – 5.42 (m, 1H), 4.84 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.00 – 3.83 (m, 5H), 2.21 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 0.91 min; m/z: 449 [M+H]

[1088]

[1089] 实施例33(方法C):

名称: (19R)-3-乙基-16-氟-10,19-二甲基-20-氧杂-3,4,8,9,11,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺

[1090] 

NMR: 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.83 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.26 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.53 – 5.42 (m, 1H), 5.08 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.11 – 3.97 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

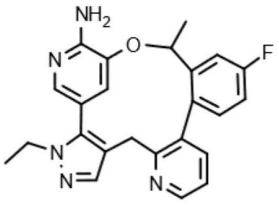
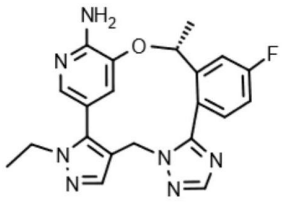
LCMS: 方法 C; t_R: 0.45 min; m/z: 420 [M+H]

[1091] 将5-溴-3-(1-(2-(1-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶(180mg,0.30mmol)、铁粉(165mg,2.95mmol)和NH_4Cl(157mg,2.95mmol)在EtOH(10mL)和H_2O(2mL)中的混合物在80℃下搅拌1h。冷却至室温后,将混合物过滤,并将滤液在减压下浓缩。将残余物用DCM(40mL)稀释,用水和盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(50%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈白色固体状的5-溴-3-(1-(2-(1-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺(125mg,72%产率)。LC-MS(ESI):m/z 578[M+H]$^+$。

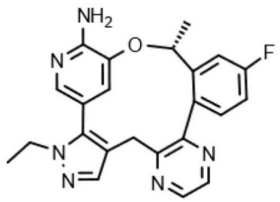
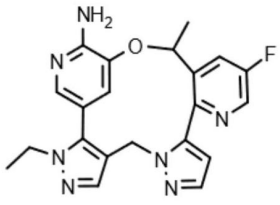
[1092] 向5-溴-3-(1-(2-(1-((5-溴-1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺(120mg,0.21mmol)、双(频哪醇合)二硼(158mg,0.62mmol)、$Pd(OAc)_2$(9.3mg,0.04mmol)和cataCXium A(15mg,0.04mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中添加NaOH(17mg,0.42mmol)在H_2O(1mL)中的溶液。向混合物中装入N_2两次,并然后在70℃下搅拌12h。冷却至室温后,过滤混合物,并将滤液在减压下浓缩。将残余物用DCM(50mL)稀释,用水和盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。通过硅胶柱色谱法(5%在DCM中的MeOH)纯化残余物,得到黄色油状物,通过手性SFC(ChiralCel OJ-H 4.6×250mm,5μm,5%→40% MeOH+0.05%DEA在CO_2中)进一步纯化所述油状物,得到呈白色固体状的优对映体(t_R 5.8min,5.6mg,产率:6.3%)和劣对映体(t_R 6.3min,5.4mg,产率:6.1%)。LC/MS ESI(m/z):420[M+H]$^+$。

[1093] 以下化合物以类似方式制备:

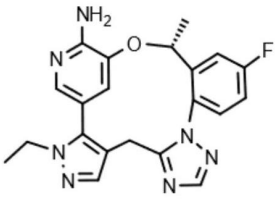
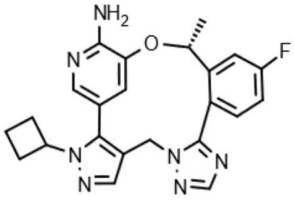
[1094]

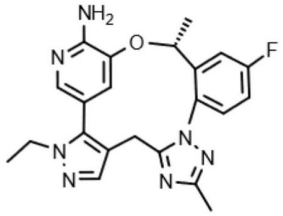
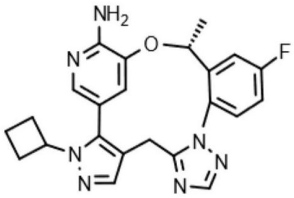
实施例 34		3-乙基-17-氟-20-甲基-21-氧杂-3,4,9,24-四氮杂五环[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]二十六碳-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-十一烯-23-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.62 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.14 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.10 – 3.98 (m, 2H), 3.81 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.31 – 3.30 (m, 1H), 1.78 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 C; t_R: 1.10 min; m/z: 416 [M+H]
实施例 35		(19R)-3-乙基-16-氟-19-甲基-20-氧杂-3,4,8,9,11,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1HNMR(400 MHz, DMSO) δ 8.12 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 2H), 7.33 – 7.22 (m, 1H), 6.24 (s, 2H), 5.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 14.8 Hz,

[1095]

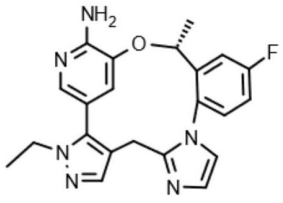
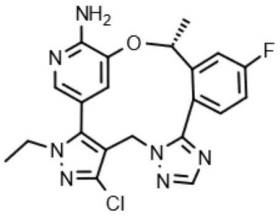
		1H), 4.42 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.10 – 3.98 (m, 2H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
		LCMS 方法 A; t_R: 0.91 min; m/z: 406 [M+H]
实施例 36		(20R)-3-乙基-17-氟-20-甲基-21-氧杂-3,4,9,12,24-五氮杂五环[20.3.1.0^{2},^{6}.0^{8},^{13}.0^{14},^{19}]二十六碳-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-十一烯-23-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.06 – 3.99 (m, 2H), 3.95 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 C; t_R: 1.04 min; m/z: 417 [M+H]
实施例 37		3-乙基-16-氟-19-甲基-20-氧杂-3,4,8,9,14,23-六氮杂五环[19.3.1.0^{2},^{6}.0^{8},^{12}.0^{13},^{18}]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 5.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.53 (q, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.09 – 3.98 (m, 2H), 1.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

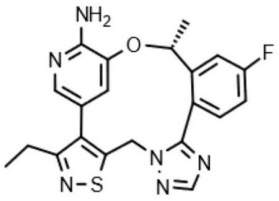
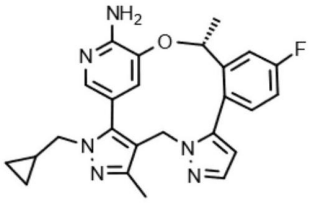
[1096]

		LCMS 方法 D; t_R: 2.75 min; m/z: 406 [M+H]
实施例 38		(19R)-3-乙基-16-氟-19-甲基-20-氧杂-3,4,9,11,12,23-六氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 2H), 7.39 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.27 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 13.7, 6.7 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 C; t_R: 0.81 min; m/z: 406 [M+H]
实施例 39		(19R)-3-环丁基-16-氟-19-甲基-20-氧杂-3,4,8,9,11,23-六氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.12 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 6.24 (s, 2H), 5.69 (s, 1H), 5.43 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 16.2, 8.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 19.4, 9.8 Hz, 1H), 2.43 – 2.37 (m, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 1.78 – 1.75 (m, 1H), 1.74 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.73 – 1.67 (m, 2H)。
		LCMS 方法 C; t_R: 0.56 min; m/z: 432 [M+H]

	实施例 40		(19R)-3-乙基-16-氟-10,19-二甲基-20-氧杂-3,4,9,11,12,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
			1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (dd, J = 9.8, 3.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 6.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.27 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 4.10 – 4.01 (m, 2H), 3.92 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。
			LCMS 方法 D; t_R: 3.05 min; m/z: 420 [M+H]
[1097]	实施例 41		(19R)-3-环丁基-16-氟-19-甲基-20-氧杂-3,4,9,11,12,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
			1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 13.7, 5.9 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.25 – 5.17 (m, 1H), 4.85 – 4.70 (m, 1H), 3.98 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 19.6, 9.5 Hz, 2H), 2.44 – 2.38 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.78 – 1.72 (m, 2H), 1.71 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。
			LCMS 方法 F; t_R: 1.49 min; m/z: 432 [M+H]

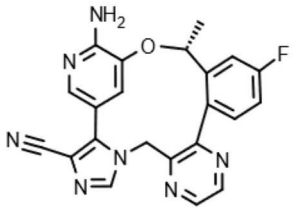
[1098]

实施例 42		(19R)-3-乙基-16-氟-19-甲基-20-氧杂-3,4,9,12,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8,10,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.20 (qd, J = 6.8, 1.4 Hz, 1H), 4.13 – 4.00 (m, 2H), 3.78 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 0.45 min; m/z: 405 [M+H]
实施例 43		(19R)-5-氯-3-乙基-16-氟-19-甲基-20-氧杂-3,4,8,9,11,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.68 (s, 1H), 5.42 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 H; t_R: 1.04 min; m/z: 440 [M+H]

[1099]	实施例 44		(19R)-3-乙基-16-氟-19-甲基-20-氧杂-5-硫杂-4,8,9,11,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
			1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 (s, 1H), 7.87-7.84(m, 1H), 7.56-7.45 (m, 2H), 7.32-7.29(m, 1H), 6.88 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 5.93-5.87 (m, 1H), 5.61 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 1.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。
			LCMS 方法 J; t_R: 0.90 min; m/z: 423 [M+H]
	实施例 45		(19R)-3-(环丙基甲基)-16-氟-5,19-二甲基-20-氧杂-3,4,8,9,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
			1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.75 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.45 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 14.4, 7.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.11 – 1.05 (m, 1H), 0.44 – 0.33 (m, 2H), 0.23 (td, J = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 0.06 (td, J = 9.3, 4.9 Hz, 1H)。
			LCMS 方法 K; t_R: 1.17 min; m/z: 445 [M+H]

[1100] 实施例46(方法D):

名称: (20R)-23-氨基-17-氟-20-甲基-21-氧杂-4,6,9,12,24-五氮杂五环[20.3.1.0^{2,6}.0^{8,13}.0^{14,19}]二十六碳-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-十一烯-3-甲腈

[1101] 

NMR: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.82 – 8.76 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 6.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

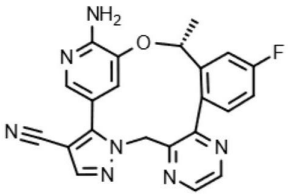
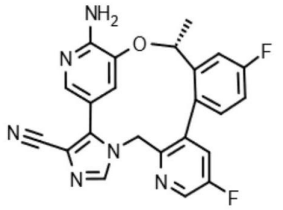
LCMS: 方法 D; t_R: 1.52 min; m/z: 414 [M+H]

[1102] 将(R)-1-((3-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)吡嗪-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲腈(55mg,0.11mmol)、铁粉(30mg,0.53mmol)和NH_4Cl(45mg,0.84mmol)在EtOH(5mL)和H_2O(1mL)中的混合物在75℃下搅拌1h。冷却至室温后,将混合物通过硅藻土过滤,并将滤液在减压下浓缩。将残余物用EA稀释,用水和盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。通过柱色谱法(硅胶,0→3%在DCM中的MeOH)纯化残余物,得到呈白色固体状的(R)-1-((3-(2-(1-((2-氨基-5-溴吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)吡嗪-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲腈(35mg,58%产率)。LC/MS ESI(m/z):494$[M+H]^+$。

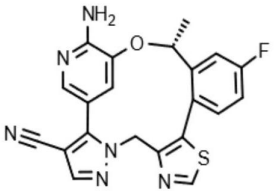
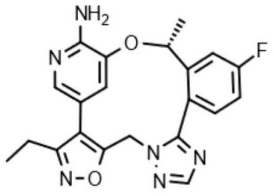
[1103] 向(R)-1-((3-(2-(1-((2-氨基-5-溴吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)吡嗪-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲腈(35mg,0.070mmol)、$Pd(OAc)_2$(3.0mg,0.014mmol)、cataCXium A(10mg,0.030mmol)和KOAc(35mg,0.35mmol)在2-甲基-2-丁醇(3mL)中的混合物中装入N_2两次并在密封管中在120℃下搅拌12h。冷却至室温后,将混合物用二氯甲烷稀释,并然后用水和盐水洗涤。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。通过硅胶柱色谱法(100% EtOAc),并然后通过制备型HPLC(Gemini C18 250x21.2 mm 5μm,H_2O中的CH_3CN+0.1% FA)纯化残余物,得到呈白色固体状的目标产物(12mg,40%产率)。LC-MS(ESI):(m/z):414$[M+H]^+$。

[1104] 以下化合物以类似方式制备:

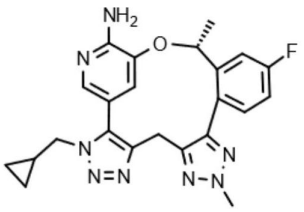
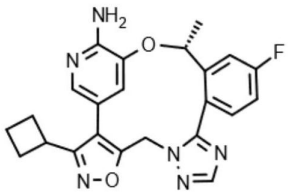
[1105]

实施例 47		(20R)-23-氨基-17-氟-20-甲基-21-氧杂-5,6,9,12,24-五氮杂五环[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]二十六碳-1(25),2,4,8,10,12,14(19),15,17,22(26),23-十一烯-3-甲腈
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.78 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.76 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 8.2, 5.9 Hz, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.70 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.29 – 5.07 (m, 1H), 4.74 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 C; t_R: 0.89 min; m/z: 414 [M+H]
实施例 48		(20R)-23-氨基-11,17-二氟-20-甲基-21-氧杂-4,6,9,24-四氮杂五环[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]二十六碳-1(25),2,4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-十一烯-3-甲腈
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 6.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H),

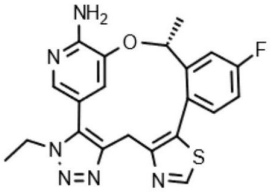
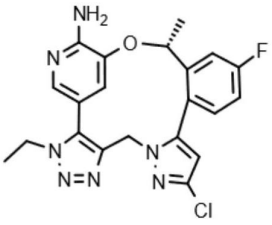
[1106]

		4.41 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 1.03 min; m/z: 431 [M+H]
实施例 49		(19R)-22-氨基-16-氟-19-甲基-20-氧杂-11-硫杂-5,6,9,23-四氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2,4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-十烯-3-甲腈
		1HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.29 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.54 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.47 – 5.30 (m, 1H), 4.58 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 C; t_R: 1.28 min; m/z: 419 [M+H]
实施例 50		(19R)-3-乙基-16-氟-19-甲基-5,20-二氧杂-4,8,9,11,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.23 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.43 – 5.36 (m, 1H), 4.82 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 15.7, 7.6 Hz, 1H), 2.68 – 2.63 (m, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.5

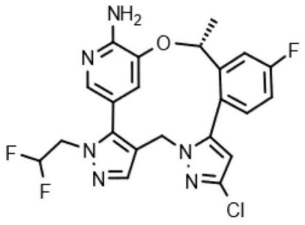
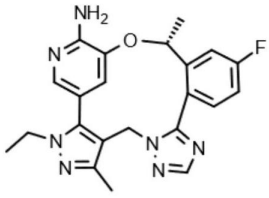
[1107]

		Hz, 3H)。
		LCMS 方法 B; t_R: 1.54 min; m/z: 407 [M+H]
实施例 51		(19R)-3-(环丙基甲基)-16-氟-10,19-二甲基-20-氧杂-3,4,5,9,10,11,23-七氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.61 (dd, J = 10.4, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 – 6.98 (m, 2H), 6.10 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.18 – 5.04 (m, 1H), 4.07 – 3.87 (m, 6H), 3.07 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.99 – 0.89 (m, 1H), 0.34 – 0.22 (m, 2H), 0.19 – 0.08 (m, 1H), 0.03 – -0.05 (m, 1H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 0.92 min; m/z: 447 [M+H]
实施例 52		(19R)-3-环丁基-16-氟-19-甲基-5,20-二氧杂-4,8,9,11,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.24 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 6.09 (s, 2H), 5.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.42 – 5.35 (m,1H), 4.82 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.36 – 2.26 (m, 2H), 2.14 – 2.07 (m, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

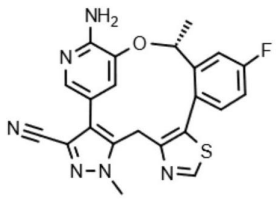
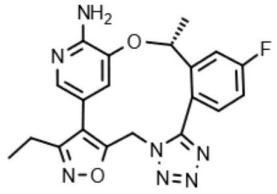
[1108]

		LCMS 方法 H; t_R: 0.89 min; m/z: 433 [M+H]
实施例 53		(19R)-3-乙基-16-氟-19-甲基-20-氧杂-11-硫杂-3,4,5,9,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.19 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 5.36 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.42 – 4.23 (m, 2H), 4.15 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 16 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 H; t_R: 0.69 min; m/z: 423 [M+H]
实施例 54		(19R)-10-氯-3-乙基-16-氟-19-甲基-20-氧杂-3,4,5,8,9,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.76 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 0.94 min; m/z: 440 [M+H]

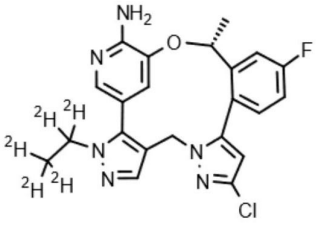
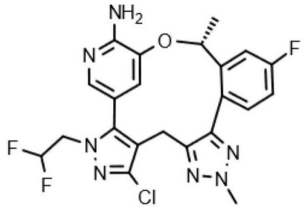
[1109]

实施例 55		(19R)-10-氯-3-(2,2-二氟乙基)-16-氟-19-甲基-20-氧杂-3,4,8,9,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.85 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.39 (tt, J ~ 4, 56 Hz, 1H), 6.29 (br s, 2 H), 6.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.51 (ddd, J = 32.2, 14.7, 3.9 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 A; t_R: 1.49 min; m/z: 475 [M+H]
实施例 56		(19R)-3-乙基-16-氟-5,19-二甲基-20-氧杂-3,4,8,9,11,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.05 – 3.88 (m, 2H), 2.40 (s, 3 H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 0.71 min; m/z: 420 [M+H]

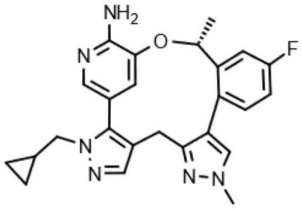
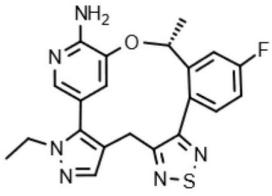
[1110]

实施例 57		(19R)-22-氨基-16-氟-5,19-二甲基-20-氧杂-11-硫杂-4,5,9,23-四氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),3,8(12),9,13,15,17,21(25),22-十烯-3-甲腈
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.28 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.32 – 5.24 (m, 1H), 4.32 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.53 – 3.50 (m, 1H), 1.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 1.09 min; m/z: 433 [M+H]
实施例 58		(19R)-3-乙基-16-氟-19-甲基-5,20-二氧杂-4,8,9,10,11,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.98 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.7, 5.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.84 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.91 – 2.64 (m, 2H), 1.82 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 0.83 min; m/z: 408 [M+H]

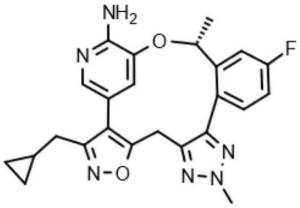
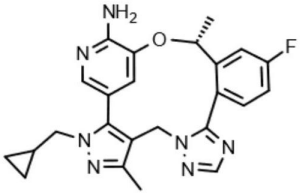
[1111]

实施例 59		(19R)-10-氯-3-[(1,1,2,2,2-$^2H_5$)乙基]-16-氟-19-甲基-20-氧杂-3,4,8,9,23-五氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.22 (s, 2 H), 6.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.47 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 1.15 min; m/z: 444 [M+H]
实施例 60		(19R)-5-氯-3-(2,2-二氟乙基)-16-氟-10,19-二甲基-20-氧杂-3,4,9,10,11,23-六氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.37 (tt, J = 4, 56 Hz, 1H), 6.31 (br s, 2H), 6.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.53 – 4.35 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.76 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 1.29 min; m/z: 490 [M+H]

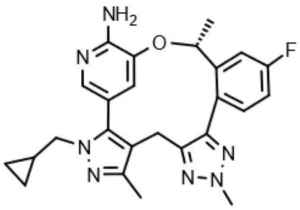
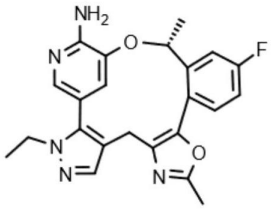
[1112]

实施例 61		(19R)-3-(环丙基甲基)-16-氟-10,19-二甲基-20-氧杂-3,4,9,10,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.66 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.08 – 6.95 (m, 2H), 6.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.30 – 5.17 (m, 1H), 3.94 – 3.66 (m, 5H), 3.55 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.04 – 0.93 (m, 1H), 0.40 – 0.23 (m, 2H), 0.21 – 0.10 (m, 1H), 0.05 – -0.08 (m, 1H)。
		LCMS 方法 I; t_R: 0.74 min; m/z: 445 [M+H]
实施例 62		(19R)-3-乙基-16-氟-19-甲基-20-氧杂-10-硫杂-3,4,9,11,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 5.77 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.18 – 5.08 (m, 1H), 4.01 (qd, J = 7.0, 2.7 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.35 (d, 1H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 1.09 min; m/z: 423 [M+H]

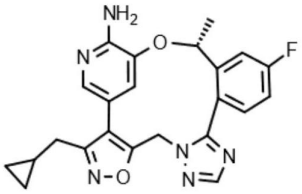
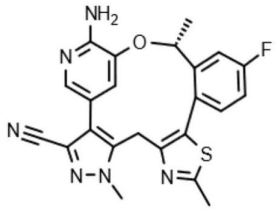
[1113]

实施例 63		(19R)-3-(环丙基甲基)-16-氟-10,19-二甲基-5,20-二氧杂-4,9,10,11,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.76 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 6.01 (s, 3H), 5.30 – 5.14 (m, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 4H), 3.43 (s, 1H), 2.55 (dd, J = 6.6, 5.6 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.98 – 0.80 (m, 1H), 0.42 – 0.32 (m, 2H), 0.15 – -0.03 (m, 2H)。
		LCMS 方法 H; t_R: 1.14 min; m/z: 447 [M+H]
实施例 64		(19R)-3-(环丙基甲基)-16-氟-5,19-二甲基-20-氧杂-3,4,8,9,11,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.29 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 14.4, 6.1 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 14.4, 7.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.14 – 1.03 (m, 1H), 0.46 – 0.33 (m, 2H), 0.23 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 0.06 (dd, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 0.78 min; m/z: 446 [M+H]

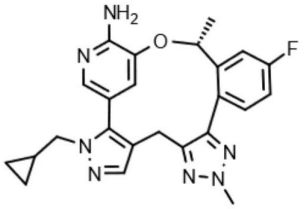
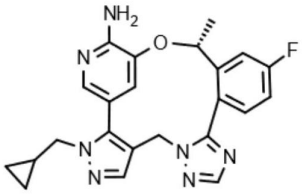
[1114]

实施例 65		(19R)-3-(环丙基甲基)-16-氟-5,10,19-三甲基-20-氧杂-3,4,9,10,11,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.31 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.13 – 4.41 (m, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.02 (dd, J = 14.5, 5.9 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.08 (s, 1H), 0.63 – 0.41 (m, 2H), 0.32 (M, 1H), 0.16 (M, 1H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 0.94 min; m/z: 460 [M+H]
实施例 66		(19R)-3-乙基-16-氟-10,19-二甲基-11,20-二氧杂-3,4,9,23-四氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.83 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.16 (m, 2H), 6.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.10 (br, 2H), 5.39 – 5.25 (m, 1H), 4.11 – 3.91 (m, 2H), 3.55 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 0.92 min; m/z: 420 [M+H]

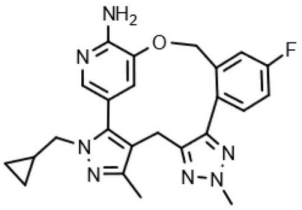
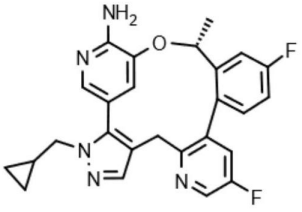
[1115]

实施例 67		(19R)-3-(环丙基甲基)-16-氟-19-甲基-5,20-二氧杂-4,8,9,11,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.93 – 0.85 (m, 1H), 0.44 – 0.35 (m, 2H), 0.14 – 0.00 (m, 2H)。
		LCMS 方法 H; t_R: 1.03 min; m/z: 433 [M+H]
实施例 68		(19R)-22-氨基-16-氟-5,10,19-三甲基-20-氧杂-11-硫杂-4,5,9,23-四氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),3,8(12),9,13,15,17,21(25),22-十烯-3-甲腈
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.70 (dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.38 – 5.28 (m, 1H), 4.22 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.28 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 1.02 min; m/z: 447 [M+H]

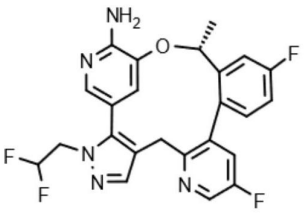
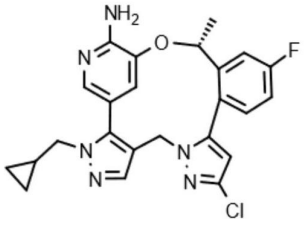
[1116]

实施例 69		(19R)-3-(环丙基甲基)-16-氟-10,19-二甲基-20-氧杂-3,4,9,10,11,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.76 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.44 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.94 (s, 1H), 3.84 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.09 (s, 1H), 0.41 (ddd, J = 13.5, 8.4, 4.1 Hz, 2H), 0.27 (dd, J = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 0.11 (dd, J = 9.0, 4.1 Hz, 1H)。
		LCMS 方法 H; t_R: 1.01 min; m/z: 446 [M+H]
实施例 70		(19R)-3-(环丙基甲基)-16-氟-19-甲基-20-氧杂-3,4,8,9,11,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.15 (s, 1H), 7.84 – 7.80 (m, 2H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.34 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.54 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.04 – 4.00 (m, 1H), 3.91 – 3.86 (m, 1H), 1.77 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.18 – 1.05 (m, 1H), 0.46 – 0.35 (m, 2H), 0.27 (dd, J = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 0.10 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H)。
		LCMS 方法 H; t_R: 0.86 min; m/

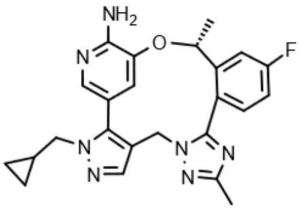
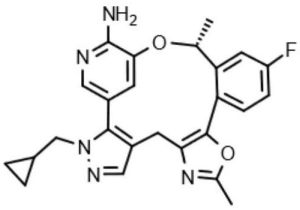
[1117]

		z: 432 [M+H]
实施例 71		3-(环丙基甲基)-16-氟-5,10-二甲基-20-氧杂-3,4,9,10,11,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.73 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 6.15 – 6.07 (m, 3H), 5.12 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.85 (dd, J = 14.3, 6.0 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.14 – 1.05 (m, 1H), 0.47 – 0.34 (m, 2H), 0.28 – 0.20 (m, 1H), 0.13 – 0.06 (m, 1H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 0.90 min; m/z: 446 [M+H]
实施例 72		(20R)-3-(环丙基甲基)-11,17-二氟-20-甲基-21-氧杂-3,4,9,24-四氮杂五环[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]二十六碳-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-十一烯-23-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.66 (ddd, J = 17.0, 10.2, 2.6 Hz, 4H), 7.35 – 7.19 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.49 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 14.5, 6.3 Hz, 1H), 3.93 – 3.77 (m, 2H), 3.26 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.15 – 1.03 (m, 1H), 0.48 – 0.33 (m, 2H), 0.33 – 0.20 (m, 1H), 0.11 (dq, J = 9.4, 4.9 Hz, 1H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 1.07 min; m/

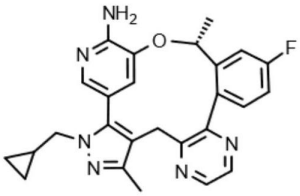
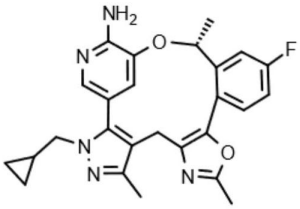
[1118]

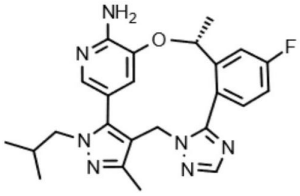
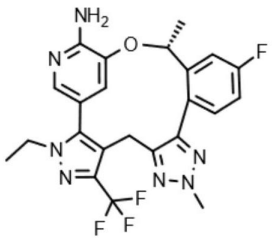
		z: 460 [M+H]
实施例 73		(20R)-3-(2,2-二氟乙基)-11,17-二氟-20-甲基-21-氧杂-3,4,9,24-四氮杂五环[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]二十六碳-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-十一烯-23-胺
		1H NMR(400 MHz, DMSO) δ 8.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 2H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.35 (tt, J = 4, 56 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.44 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 4.54 (tt, J = 14.9, 4.2 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 1.06 min; m/z: 470 [M+H]
实施例 74		(19R)-10-氯-3-(环丙基甲基)-16-氟-19-甲基-20-氧杂-3,4,8,9,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.75 (dd, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.20 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.03 – 3.97 (m, 1H), 3.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.10 (s, 1H), 0.41 (d, J = 33.5 Hz, 2H), 0.27 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 0.15 – 0.03 (m,

[1119]

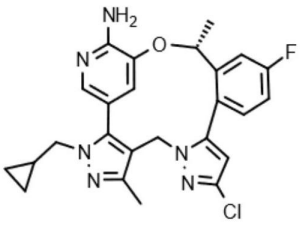
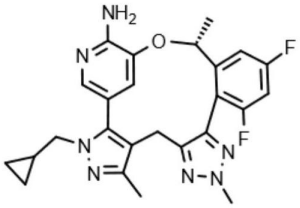
		1H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 1.29 min; m/z: 465 [M+H]
实施例 75		(19R)-3-(环丙基甲基)-16-氟-10,19-二甲基-20-氧杂-3,4,8,9,11,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.83 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.26 (dt, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.83 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 14.4, 6.2 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 14.4, 7.5 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.15 – 1.09 (m, 1H), 0.47 – 0.36 (m, 2H), 0.30 – 0.24 (m, 1H), 0.14 – 0.08 (m, 1H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 0.85 min; m/z: 446 [M+H]
实施例 76		(19R)-3-(环丙基甲基)-16-氟-10,19-二甲基-11,20-二氧杂-3,4,9,23-四氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.28 – 7.16 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.86 (ddd, J = 21.7, 14.4, 6.9 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.08 (

[1120]

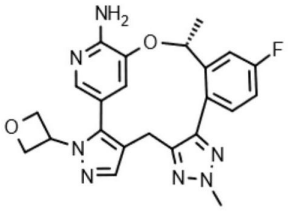
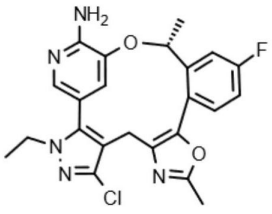
		s, 1H), 0.40 (ddd, J = 14.9, 8.3, 4.1 Hz, 2H), 0.25 (dt, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 0.08 (dt, J = 9.0, 4.6 Hz, 1H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 0.69 min; m/z: 446 [M+H]
实施例 77		(20R)-3-(环丙基甲基)-17-氟-5,20-二甲基-21-氧杂-3,4,9,12,24-五氮杂五环[20.3.1.0²,⁶.0⁸,¹³.0¹⁴,¹⁹]二十六碳-1(25),2(6),4,8(13),9,11,14,16,18,22(26),23-十一烯-23-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.93 (s, 1H), 5.22 – 5.12 (m, 1H), 3.94 – 3.85 (m, 1H), 3.76 – 3.69 (m, 1H), 3.65 – 3.62 (m, 1H), 3.22 – 3.19 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.10 – 1.01 (m, 1H), 0.45 – 0.28 (m, 2H), 0.26 – 0.15 (m, 1H), 0.08 – -0.01 (m, 1H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 0.85 min; m/z: 457 [M+H]
实施例 78		(19R)-3-(环丙基甲基)-16-氟-5,10,19-三甲基-11,20-二氧杂-3,4,9,23-四氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.13 (m, 2H), 6.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.30 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.83 (dd, J =

			14.3, 6.2 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.12 – 1.03 (m, 1H), 0.46 – 0.32 (m, 2H), 0.26 – 0.19 (m, 1H), 0.10 – 0.01 (m, 1H)。
			LCMS 方法 F; t_R: 1.16 min; m/z: 460 [M+H]
[1121]	实施例 79		(19R)-16-氟-5,19-二甲基-3-(2-甲基丙基)-20-氧杂-3,4,8,9,11,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
			1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 7.3, 4.2 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.02 (dt, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.59 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。
			LCMS 方法 F; t_R: 1.00 min; m/z: 448 [M+H]
	实施例 80		(19R)-3-乙基-16-氟-10,19-二甲基-5-(三氟甲基)-20-氧杂-3,4,9,10,11,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
			1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.28

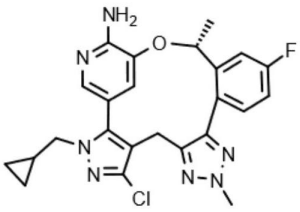
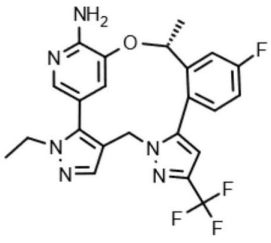
[1122]

		(dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 6.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H) , 5.28 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.12 – 4.05 (m, 2H), 3 .90 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 1.18 min; m/z: 488 [M+H]
实施例 81		(19R)-10-氯-3-(环丙基甲基)-16-氟-5,19-二甲基-20-氧杂-3,4,8,9,23-五氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.59 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 7.15 (t d, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.22 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.42 (d, J = 14.8 Hz, 1 H), 4.06 – 3.99 (m, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.8 1 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 0.52 – 0.38 (m , 2H), 0.32 – 0.24 (m, 1H), 0.11 – 0.03 (m, 1H)。
		LCMS 方法 K; t_R: 1.63 min; m/z: 479 [M+H]
实施例 82		(19R)-3-(环丙基甲基)-14,16-二氟-5,10,19-三甲基-20-氧杂-3,4,9,10,11,23-六氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (

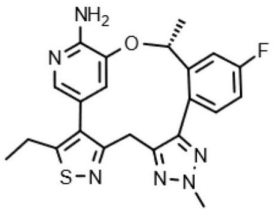
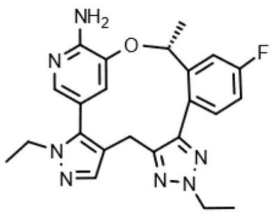
[1123]

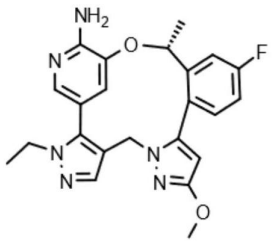
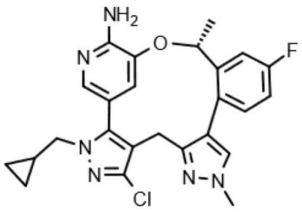
		d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 6.06(d, J = 4.0 Hz, 1H) 5.18 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H) , 3.78 (dd, J = 14.3, 6.2 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 14.4, 7.4 Hz, 1 H), 3.56 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2 .77 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.2 Hz, 3H) , 1.08 – 0.95 (m, 1H), 0.40 – 0. 25 (m, 2H), 0.16 (td, J = 9.1, 4. 9 Hz, 1H), -0.01 (td, J = 9.1, 4. 8 Hz, 1H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 1.14 min; m/z: 478 [M+H]
实施例 83		(19R)-16-氟-10,19-二甲基-3-(氧杂环丁烷-3-基)-20-氧杂-3,4,9,10,11,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.81 – 7.73 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 6.16 (s , 2H), 6.06 (s, 1H), 5.50 – 5.38 (m, 1H), 5.25 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.90 (dt, J = 12.7, 6.3 Hz, 3H), 4.63 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4 .16 (s, 3H), 3.81 (d, J = 15.5 H z, 1H), 2.98 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 1.70 (d, J = 5.8 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 K; t_R: 0.60 min; m/z: 448 [M+H]
实施例 84		(19R)-5-氯-3-乙基-16-氟-10,19-二甲基-11,20-二氧杂-3,4,9,23-四氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H),

[1124]

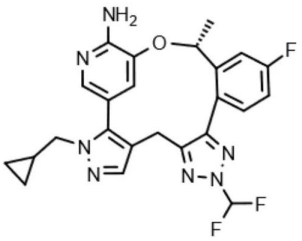
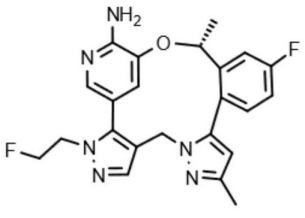
		7.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 7.25 – 7.12 (m, 1H), 6.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.37 – 5.23 (m, 1H), 4.05 – 3.90 (m, 2H), 3.53 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 1.23 min; m/z: 454 [M+H]
实施例 85		(19R)-5-氯-3-(环丙基甲基)-16-氟-10,19-二甲基-20-氧杂-3,4,9,10,11,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.79 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 1H), 6.24 (s, 2H), 6.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.92 (dd, J = 14.4, 6.2 Hz, 1H), 3.81 – 3.75 (m, 1H), 3.73 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.10 (s, 1H), 0.43 (ddd, J = 14.3, 8.4, 5.0 Hz, 2H), 0.26 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 0.09 (dd, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H)。
		LCMS 方法 K; t_R: 1.17 min; m/z: 480 [M+H]
实施例 86		(19R)-3-乙基-16-氟-19-甲基-10-(三氟甲基)-20-氧杂-3,4,8,9,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ

[1125]

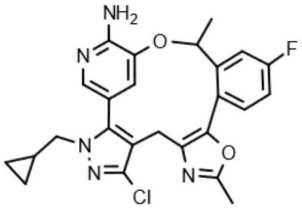
		7.82 – 7.77 (m, 2H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.24 (s, 2H), 5.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.07 (ddd, J = 14.1, 6.9, 2.2 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 1.31 min; m/z: 473 [M+H]
实施例 87		(19R)-3-乙基-16-氟-10,19-二甲基-20-氧杂-4-硫杂-5,9,10,11,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2,5,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.83 (dd, J = 10.5, 2.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.13 (m, 2H), 6.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.34 – 5.24 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.07 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.25(d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.79 (ddt, J = 39.2, 15.7, 7.7 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 K; t_R: 1.07 min; m/z: 437 [M+H]
实施例 88		(19R)-3,10-二乙基-16-氟-19-甲基-20-氧杂-3,4,9,10,11,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.8

			Hz, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 6.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.45 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.79 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
			LCMS 方法 H; t_R: 1.03 min; m/z: 434 [M+H]
[1126]	实施例 89		(19R)-3-乙基-16-氟-10-甲氧基-19-甲基-20-氧杂-3,4,8,9,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
			1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.74 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 1H), 6.19 (s, 2H), 6.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.65 – 5.48 (m, 1H), 4.88 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.14 – 3.95 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
			LCMS 方法 F; t_R: 0.81 min; m/z: 435 [M+H]
	实施例 90		(19R)-5-氯-3-(环丙基甲基)-16-氟-10,19-二甲基-20-氧杂-3,4,9,10,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
			1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.79 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.4

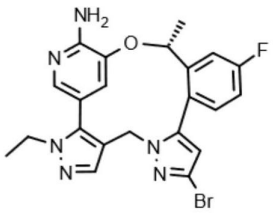
[1127]

		5 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 14.4, 6.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 – 3.78 (m, 1H), 3.66 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.17 – 1.07 (m, 1H), 0.52 – 0.37 (m, 2H), 0.33 – 0.25 (m, 1H), 0.15 – 0.09 (m, 1H)。
		LCMS 方法 K; t_R: 1.18 min; m/z: 479 [M+H]
实施例 91		(19R)-3-(环丙基甲基)-10-(二氟甲基)-16-氟-19-甲基-20-氧杂-3,4,9,10,11,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (t, J = 57.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.75 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.08 – 4.92 (m, 1H), 3.76 – 3.62 (m, 2H), 3.57 (dd, J = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.85 (qd, J = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 0.25 – 0.07 (m, 2H), 0.01 (td, J = 9.1, 4.8 Hz, 1H), -0.16 (td, J = 9.2, 4.9 Hz, 1H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 1.05 min; m/z: 482 [M+H]
实施例 92		(19R)-16-氟-3-(2-氟乙基)-10,19-二甲基-20-氧杂-3,4,8,9,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺

[1128]

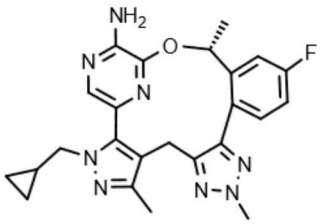
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.79 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 8.5 Hz, 3 H), 5.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5. 50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.92 – 4.68 (m, 2H), 4.45 – 4.29 (m, 2H), 4 .26 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H) 。
		LCMS 方法 F; t_R: 0.93 min; m/z: 437 [M+H]
实施例 93		5-氯-3-(环丙基甲基)-16-氟-10,19-二甲基-11,20-二氧杂-3,4,9,23-四氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8(12),9,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.64 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.69 (d , J = 1.7 Hz, 1H), 5.43 – 5.35 (m, 1H), 3.92 (ddd, J = 22.0, 14. 5, 6.9 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 15. 5 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 15.5 Hz , 1H), 2.50 (s, 3H), 1.81 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.13 – 1.04 (m, 1 H), 0.53 – 0.37 (m, 2H), 0.26 (t d, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 0.05 (td , J = 9.8, 4.8 Hz, 1H)。
		LCMS 方法 K; t_R: 1.38 min; m/z: 480 [M+H]

[1129]

实施例 94		(19R)-10-溴-3-乙基-16-氟-19-甲基-20-氧杂-3,4,8,9,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.22 (s, 2H), 6.01 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.04 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.08 (qt, J = 14.0, 7.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.2 Hz,3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
		LCMS 方法 F; t_R: 1.16 min; m/z: 483 [M+H]

[1130] 实施例95(方法F):

名称: (19R)-3-(环丙基甲基)-16-氟-5,10,19-三甲基-20-氧杂-3,4,9,10,11,23,25-七氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺

[1131] 

NMR: 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.72 (dd, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.26 – 7.10 (m, 2H), 6.69 (s, 2H), 5.81 – 5.47 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.91 (dd, J = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.09 (dd, J = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 0.50 – 0.35 (m, 2H), 0.30 – 0.22 (m, 1H), 0.15 – 0.06 (m, 1H)。

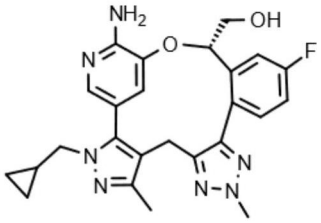
[1132]

LCMS: 方法 H; t_R: 1.49 min; m/z: 461 [M+H]

[1133] 在0℃下向(R)-1-(2-(5-((1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基)乙-1-醇(320mg,0.870mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加NaH(42mg,1.0mmol,60%在矿物油中)。在0℃下搅拌30min后,添加5-溴-3-氯吡嗪-2-胺(180mg,0.870mmol)并在室温下继续搅拌3h。将反应物用NH_4Cl饱和水溶液(20mL)淬灭并用EtOAc(50mL)萃取。将有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩,得到呈黄色油状物的粗制(R)-5-溴-3-(1-(2-(5-((1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基)乙氧基)吡嗪-2-胺(200mg,43%)。LC/MS(ESI)(m/z):541$[M+H]^+$。

[1134] 在N_2下向(R)-5-溴-3-(1-(2-(5-((1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基)乙氧基)吡嗪-2-胺(150mg,0.280mmol)在2-甲基-2-丁醇(5mL)中的溶液中添加乙酸钾(136mg,1.40mmol)、cataCXium A(60mg,0.17mmol)和$Pd(OAc)_2$(13mg,0.06mmol)。将容器密封,用N_2脱气三次,并然后在120℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。通过制备型TLC(5%在DCM中的MeOH),然后通过制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18 250*21mm,H_2O中的MeCN+0.1% FA)纯化残余物,得到呈白色固体状的目标产物(11mg,8.2%)。LC/MS(ESI)(m/z):461$[M+H]^+$。

[1135] 实施例96(方法H):

[1136] 

名称: [(19S)-22-氨基-3-(环丙基甲基)-16-氟-5,10-二甲基-20-氧杂-3,4,9,10,11,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-19-基]甲醇

[1137] NMR: 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.28 – 5.21 (m, 1H), 4.25 – 4.19 (m, 4H), 4.01 (dd, J = 12.3, 3.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.84 (dd, J = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.11 – 1.01 (m, 1H), 0.51 – 0.41 (m, 1H), 0.41 – 0.32 (m, 1H), 0.28 – 0.21 (m, 1H), 0.01 – -0.02 (m, 1H)。

LCMS: 方法 F; t_R: 0.82 min; m/z: 476 [M+H]

[1138] 在75℃下向5-溴-3-{2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-1-[2-(5-{[1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]甲基}-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基]乙氧基}-2-硝基吡啶(620mg,0.90mmol)在EtOH(6.0mL)和H_2O(1.5mL)中的溶液中添加铁粉(247mg,4.40mmol)和NH_4Cl(379mg,7.10mmol)。将反应物在75℃下搅拌2h。将混合物通过硅藻土过

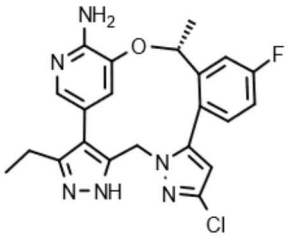
滤，并浓缩滤液。通过快速色谱法(0-100％在PE中的EA)纯化残余物，得到呈棕色固体状的5-溴-3-{2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-1-[2-(5-{[1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]甲基}-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基]乙氧基}吡啶-2-胺(300mg，产率：51％)。LC/MS ESI(m/z)：670[M+H]$^+$

[1139] 将5-溴-3-{2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-1-[2-(5-{[1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]甲基}-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基]乙氧基}吡啶-2-胺(100mg，0.150mmol)、KOAc(73mg，0.74mmol)、$Pd(OAc)_2$(7mg，0.03mmol)和cataCXium A(21mg，0.06mmol)在2-甲基-2-丁醇(5.0mL)中的混合物密封在反应管中。将混合物用N_2脱气两次并然后在120℃下搅拌过夜。将混合物用EA(5mL)稀释，用水(3mL)和盐水洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤，并浓缩。通过制备型TLC(6％在DCM中的MeOH)纯化残余物，得到呈黄色固体状的19-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-(环丙基甲基)-16-氟-5,10-二甲基-20-氧杂-3,4,9,10,11,23-六氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺(20mg，产率：23％)。LC/MS ESI(m/z)：590[M+H]$^+$。

[1140] 向19-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-(环丙基甲基)-16-氟-5,10-二甲基-20-氧杂-3,4,9,10,11,23-六氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺(40mg，0.07mmol)在THF(2.0mL)中的溶液中添加TBAF(0.4mL，0.4mmol，1M在THF中)。将混合物在室温下搅拌2h。将混合物用EA(5mL)稀释，用水(3mL)和盐水(3mL×3)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤，并浓缩。通过制备型TLC，然后通过手性SFC(ChiralPak IG，250×21.2mm 5μm，40％ EtOH+0.1％NH_3水溶液在CO_2中)纯化残余物，得到优异构体(t_R：3.15min)和劣分异构体(t_R：6.41min)。通过制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18 250*2 1mm，H_2O中的MeCN+0.1％ FA)进一步纯化该优对映体，得到呈白色固体状的目标产物(2.2mg，产率：6.2％)。LC-MS ESI(m/z)：476[M+H]$^+$。

[1141] 实施例97(方法J)：

名称： (19R)-10-氯-3-乙基-16-氟-19-甲基-20-氧杂-4,5,8,9,23-五氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺

[1142] 

NMR： 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.78 – 12.54 (m, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.50 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 7.16 – 7.05 (m, 1H), 6.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.49 – 5.28 (m, 5H), 3.76 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.7 Hz, 3H)。

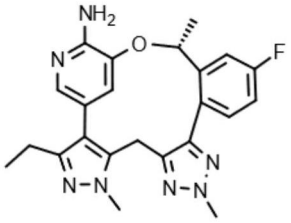
LCMS： 方法 K; t_R: 0.77 min; m/z: 439 [M+H]

[1143] 向(19R)-10-氯-3-乙基-16-氟-5-[(4-甲氧基苯基)甲基]-19-甲基-20-氧杂-4,

5,8,9,23-五氮杂五环[19.3.1.0^{2},^{6}.0^{8},^{12}.0^{13},^{18}]二十五碳-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺(210mg,0.376mmol)在DCE(5mL)中的溶液中添加三氟乙酸(5.0mL,68mmol)和三氟甲磺酸(2.0mL,23mmol)。将反应物在75℃下搅拌1.5h。将混合物用$NaHCO_3$饱和水溶液中和并然后用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机相用饱和$NaHCO_3$(10mL)和盐水(10mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过制备型TLC(0→7%在DCM中的MeOH),然后通过制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18 250*21mm,H_2O中的MeCN+0.1% FA)纯化残余物,得到呈白色残余物形式的目标产物(1.5mg,0.93%)。LC/MS(ESI)(m/z):439[M+H]$^{+}$。

[1144] 实施例98(方法L):

名称: (19R)-3-乙基-16-氟-5,10,19-三甲基-20-氧杂-4,5,9,10,11,23-六氮杂五环[19.3.1.0^{2},^{6}.0^{8},^{12}.0^{13},^{18}]二十五碳-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺

[1145] 

NMR: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.77 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.20 – 5.13 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.06 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.15 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.48 – 2.46 (m, 2H), 1.69 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

LCMS: 方法 F; t_R: 0.87 min; m/z: 434 [M+H]

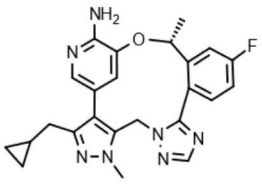
[1146] 向(R)-5-溴-3-(1-(2-(5-((3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶(90mg,0.17mmol)在EtOH(5mL)和H_2O(1mL)中的溶液中添加铁粉(92mg,1.7mmol)和NH_4Cl(176mg,3.30mmol)。将混合物在80℃下搅拌1h,并然后将混合物冷却至室温并过滤。浓缩滤液,并通过快速色谱法(硅胶,50%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈白色固体状的(R)-5-溴-3-(1-(2-(5-((3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺(80mg,94%产率)。LC/MS ESI(m/z):514[M+H]$^{+}$。

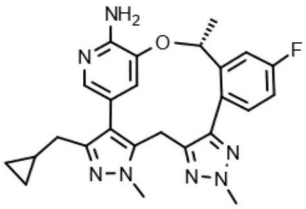
[1147] 在室温下向(R)-5-溴-3-(1-(2-(5-((3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺(90mg,0.17mmol)在DMF(5mL)中的混合物中添加NBS(37mg,0.21mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。将混合物缓慢倒入水(10mL)中并用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL x 2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。通过快速色谱法(硅胶,0→50%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈无色油状物的(R)-5-溴-3-(1-(2-(5-((4-溴-3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺(70mg,67%产率)。LC/MS ESI(m/z):592[M+H]$^{+}$。

[1148] 向(R)-5-溴-3-(1-(2-(5-((4-溴-3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-5-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺(70mg,0.12mmol)在MeOH(30mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼杂环戊烷)(90mg,0.35mmol)。将混合物用N_2脱气三次并然后添加$Pd(OAc)_2$(5mg,0.02mmol)、cataCXium A(9mg,0.02mmol)和CsF水溶液(0.12mL,0.24mmol,2N在水中)。将混合物再次用N_2脱气并在80℃下搅拌5h。冷却至室温后,将混合物在真空中浓缩,并通过快速色谱法(硅胶,0→5%在DCM中的MeOH),随后通过制备型HPLC(Waters C18 150*19mm;H_2O中的MeCN+1%FA)纯化残余物,得到呈白色固体状的目标产物(4.9mg,9.6%)。LC/MS ESI(m/z):434$[M+H]^+$。

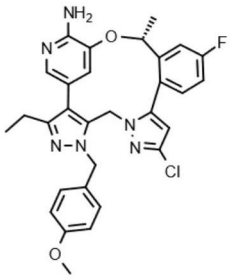
[1149] 以下化合物以类似方式制备:

[1150]

实施例 99		(19R)-3-(环丙基甲基)-16-氟-5,19-二甲基-20-氧杂-4,5,8,9,11,23-六氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-

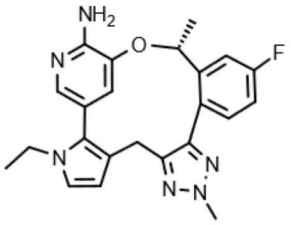
			十烯-22-胺
			1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.35 (dt, J = 11.9, 5.9 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.44 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.95 – 0.84 (m, 1H), 0.39 – 0.27 (m, 2H), 0.07 (ddd, J = 7.8, 6.7, 4.0 Hz, 1H), 0.00 – -0.07 (m, 1H)。
			LCMS 方法 K; t_R: 0.60 min; m/z: 446 [M+H]
[1151]	实施例 100		(19R)-3-(环丙基甲基)-16-氟-5,10,19-三甲基-20-氧杂-4,5,9,10,11,23-六氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),3,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
			1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 – 7.73 (m, 1H), 7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.32 – 7.19 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.22 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.11 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.19 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 0.46 – 0.27 (m, 2H), 0.11 (dt, J = 7.7, 4.6 Hz, 1H), -0.01 (dt, J = 14.2, 4.8 Hz, 1H)。
			LCMS 方法 F; t_R: 0.99 min; m/z: 460 [M+H]

[1152]

实施例 101		(19R)-10-氯-3-乙基-16-氟-5-[(4-甲氧基苯基)甲基]-19-甲基-20-氧杂-4,5,8,9,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),3,9,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺
		LCMS 方法 F; t_R: 1.45 min; m/z: 559 [M+H]

[1153] 实施例102(方法N):

名称: (19R)-3-乙基-16-氟-10,19-二甲基-20-氧杂-3,9,10,11,23-五氮杂五环[19.3.1.0²,⁶.0⁸,¹².0¹³,¹⁸]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-22-胺

[1154] 

NMR: 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.58 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 10.7, 2.2 Hz, 2H), 5.43 – 5.27 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.91 (dt, J = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 14.1, 7.1 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

LCMS: 方法 F; t_R: 1.06 min; m/z: 419 [M+H]

[1155] 向(R)-(5-(2-(1-((5-溴-2-硝基吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)(1-乙基-1H-吡咯-3-基)甲酮(166mg,0.306mmol)在MeOH(3mL)和NH_4Cl(3mL)中的溶液中添加铁粉(85.3mg,1.53mmol)。然后将混合物在N_2下在85℃下搅拌4h。过滤反应物,并将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(0→50%在PE中的EtOAc)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(R)-(5-(2-(1-((2-氨基-5-溴吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)(1-乙基-1H-吡咯-3-基)甲酮(95mg,61%产率)。LC/MS(ESI)m/z:513.0$[M+H]^+$。

[1156] 向(R)-(5-(2-(1-((2-氨基-5-溴吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯基)-2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)(1-乙基-1H-吡咯-3-基)甲酮(95mg,0.19mmol)在2-甲基-2-丁醇(5mL)中的溶液中添加cataCXium A(32mg,0.089mmol)、$Pd(OAc)_2$(10mg,0.044mmol)和KOAc(36mg,0.37mmol)。将混合物在N_2气氛下脱气三次并在120℃下搅拌12h。将混合物冷却至室温并在EtOAc(10mL)和水(10mL)之间分配。将有机相用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干燥。通过制备型TLC(50%在PE中的EtOAc),然后通过制备型HPLC(Gemini 5um C18 250*

21.2mm,H_2O中的MeCN+0.1% FA)纯化残余物,得到呈白色固体状的(19R)-22-氨基-3-乙基-16-氟-10,19-二甲基-20-氧杂-3,9,10,11,23-五氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五烷-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-7-酮(12mg,15%产率)。LC/MS(ESI)m/z:433.0$[M+H]^+$。

[1157] 在0℃下将$NaBH_4$(1.0mg,0.028mmol)添加到(19R)-22-氨基-3-乙基-16-氟-10,19-二甲基-20-氧杂-3,9,10,11,23-五氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-7-酮(8.0mg,0.018mmol)在EtOH(2mL)中的溶液中,并将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释并用水(3×20mL)洗涤。将有机层用盐水(20mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。通过制备型TLC(50%在PE中的EtOAc,R_f=0.3)纯化残余物,得到呈黄色固体状的(19R)-22-氨基-3-乙基-16-氟-10,19-二甲基-20-氧杂-3,9,10,11,23-五氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-7-醇(8mg,99%产率)。LC/MS(ESI)m/z:435.2$[M+H]^+$。

[1158] 在室温下向(19R)-22-氨基-3-乙基-16-氟-10,19-二甲基-20-氧杂-3,9,10,11,23-五氮杂五环[19.3.1.$0^{2,6}$.$0^{8,12}$.$0^{13,18}$]二十五碳-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-十烯-7-醇(3mg,0.007mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加TES(1mL)和TFA(1mL)。将混合物在室温下搅拌16h并然后用EtOAc(10mL)稀释。将该溶液用H_2O(10mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。将残余物用制备型TLC(50%在PE中的EtOAc,R_f=0.4)和制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18 250*21mm,H_2O中的MeCN+0.1% FA)纯化,得到呈白色固体状的目标产物(1.3mg,产率:19%)。LC/MS(ESI)m/z:419$[M+H]^+$。

[1159] 抑制测定

[1160] 实施例103

[1161] 生化激酶测定

[1162] 首先,将溶解在DMSO中的250nL化合物(所需浓度的100倍)分配到384孔板中。添加缓冲液(50mM HEPES pH 7.5、0.01% Brij-35、0.5mM EGTA、10mM $MgCl_2$)中含有ATP(2mM)和荧光磷酸化底物AQT0101(对于ALK和ROS1为26μM,AssayQuant)或AQT0104(对于TRKA为26μM,AssayQuant)的12.5μL底物溶液,并将其彻底混合。然后,添加缓冲液(50nM HEPES pH 7.5、0.01% Brij-35、2%甘油、0.4mg/mL BSA、0.5mM EGTA和10mM $MgCl_2$)中含有ALK-wt(1.5nM,Carna,08-518)、ALK ALK L1196M/G1202R(3nM,SignalChem,A19-12NG)、ROS1-wt(0.6nM,Carna,08-163)、ROS1-G2032R(0.5nM,SignalChem,R14-12BG)或TRKA-wt(1nM,BPS Bio,40280)激酶结构域的12.5μL激酶溶液,并将其彻底混合。将板密封,并在30℃下每2分钟通过SpectraMax Paradigm在λ=485nm下读数,持续120分钟。示例性数据在表3中给出。反应的初始速率(v)由在反应的初始线性部分期间荧光强度随时间的变化计算。最后,表观抑制常数(K_i^{app})由v和I(抑制剂浓度)回归莫里森方程(Morrison Equation)(E=酶浓度)确定:

[1163] $$v = 1 - \frac{\left(E + I + K_i^{app}\right) - \sqrt{\left(E + I + K_i^{app}\right)^2 - 4EI}}{2E}$$

[1164] 示例性数据在表3中给出(nd=未确定)。

[1165] 表3

[1166] 生化测定活动汇总：

[1167]

实施例	ALK-L1196M-G1202R	ALK-wt	ROS1-G2032R	ROS1-wt	TRKA-wt
1	A	A	A	A	B
2	B	A	B	A	C
3	A	A	A	A	B
4	A	A	A	A	B
5	A	A	A	A	B
7	A	A	B	A	C
8	A	A	A	A	C
9	A	A	A	A	B
10	A	A	A	A	C
12	B	A	B	A	C
13	A	A	A	A	C
14	A	A	A	A	B
15	A	A	A	A	B
16	A	A	A	A	A
18	B	A	B	A	C
19	A	A	A	A	C
20	B	A	B	A	C
21	A	A	A	A	B
22	A	A	A	A	B
23	A	A	A	A	B
24	A	A	A	A	C
25	B	A	B	A	C
26	A	A	A	A	C
28	A	A	A	A	C
29	A	A	A	A	B
30	A	A	A	A	C
33	A	A	A	A	B
34	A	A	A	A	B
35	A	A	A	A	B

[1168]

36	A	A	A	A	B
37	B	A	A	A	C
38	A	A	A	A	B
39	A	A	A	A	C
40	A	A	A	A	B
41	A	A	A	A	C
42	A	A	A	A	B
44	B	A	B	A	C
45	A	A	A	A	C
46	B	A	B	A	C
47	B	A	C	A	C
48	A	A	A	A	B
49	B	A	B	A	C
50	A	A	B	A	B
51	A	A	A	A	C
52	A	A	A	A	C
53	A	A	A	A	C
54	B	A	A	A	B
55	B	A	A	A	C
56	A	A	A	A	B
58	B	A	B	A	B
60	B	B	B	A	C
61	A	A	A	A	C
62	A	A	A	A	B
63	A	A	A	A	C
64	A	A	A	A	C
65	A	A	A	A	C
66	A	A	A	A	B
69	A	A	A	A	C
70	A	A	A	A	C
71	A	A	B	A	C
72	A	A	A	A	B
73	A	A	A	A	B
74	A	A	A	A	B
75	A	A	A	A	B
76	A	A	A	A	C
79	B	A	C	A	C
80	B	A	B	A	C
82	A	A	A	A	C
83	A	A	A	A	C
84	A	A	A	A	C
85	A	A	A	A	C

[1169]

86	A	A	A	A	A
87	B	A	B	A	C
88	A	A	A	A	B
89	A	A	A	nd	B
90	A	A	A	A	C
92	A	A	A	A	C
95	A	A	A	A	C
96	A	A	A	A	C
98	A	A	A	A	B
99	A	A	A	A	C
100	A	A	A	A	C

[1170] 化合物效力可以通过将针对靶的K_i^{app}分箱并来解释:箱A为高效力,K_i^{app}<50nM;箱B为中等效力,50nM≤K_i^{app}≤500nM;并且箱C为低效力,K_i^{app}>500nM。如果化合物对中靶激酶(ROS1或ALK)表现出较小K_i^{app}值且对脱靶激酶(TRKA)表现出较大K_i^{app}值,则它们为更理想的。预期有效抑制中靶激酶(ROS1或ALK)的化合物也抑制在人癌症中表达的ROS1或ALK癌蛋白,从而为此类化合物的潜在临床疗效提供了支持。类似地,预期不能有效抑制脱靶激酶(TRKA)的化合物较差抑制人TRK家族激酶,并因此避免了由TRKA、TRKB或TRKC抑制引起的潜在临床毒性。

[1171] 实施例104

[1172] Ba/F3稳定细胞系的产生

[1173] 在GeneRay处合成编码CD74-ROS1野生型(wt)、CD74-ROS1 G2032R、CD74-ROS1 S1986F、CD74-ROS1 L2026M、CD74-ROS1 D2033N、EML4-ALK wt(变体1)、EML4-ALK G1202R(变体1)、EML4-ALK L1196M/G1202R(变体1)、EML4-ALK G1202R/G1269A(变体1)、EML4-ALK G1202R/L1198F(变体1)和TPM3-TRKA的基因,将其克隆到逆转录病毒构建体pMSCV-puro(Biovector),并包装到逆转录病毒颗粒中。用该病毒感染Ba/F3细胞(RIKEN),感染复数=1,持续1天。感染的细胞在补充有小鼠IL-3(10ng/mL)的培养基(含有10%胎牛血清和1%链霉素和青霉素的RPMI-1640)中挽救2天,并通过IL-3撤除和嘌呤霉素(0.8μg/mL)选择稳定的细胞系,持续7天。通过在含有嘌呤霉素(0.8μg/mL)的无IL-3培养基中进行单细胞稀释来选择单克隆。使用以下抗体通过桑格测序和蛋白质印迹证实了所需基因的转化:ROS1(CST#3287)、ALK(CST#3633)和pan-TRK(Abcam#76291)。

[1174] 细胞增殖测定

[1175] 将稳定的细胞以1,000个细胞/孔(40μL)接种在384孔板中持续1天。然后使用TECAN EVO200液体处理器添加3倍稀释系列的测试化合物(40nL),并孵育72小时。将板在室温下平衡15分钟,然后添加40μL CellTiter-Glo reagent(Promega)。在板读数器上测量发光度。使用四参数逻辑回归由抑制百分比和抑制剂浓度计算半最大抑制浓度(IC_{50})。化合物效力可以通过分箱IC_{50}值来解释:箱A为高效力,0.1nM≤IC_{50}<50nM;箱B为中等效力,50nM≤IC_{50}≤500nM;并且箱C为低效力,IC_{50}>500nM。如果化合物针对中靶Ba/F3细胞(ROS1-或ALK融合物)表现出较小IC_{50}值,而对脱靶Ba/F3细胞(TRKA融合物)表现出较大IC_{50}值,则它们为更理想的。示例性数据在表4中给出。(nd=未确定)。

[1176] 表4

[1177] 细胞测定活动汇总：

[1178]

实施例	CD74-ROS1-G2032R	CD74-ROS1-wt	EML4-ALK-L1196M-G1202R	EML4-ALK-wt	TPM3-NTRK1-wt
1	A	A	B	A	C
2	A	nd	C	nd	C
3	A	A	B	A	C
4	A	A	B	A	B
5	A	A	A	A	B
6	A	nd	A	A	B
7	A	A	B	A	C

[1179]

8	A	nd	B	nd	C
9	A	A	A	A	C
10	A	A	B	A	C
11	A	nd	B	nd	C
12	A	A	C	B	C
13	A	A	A	A	C
14	A	A	B	A	B
15	A	A	A	A	B
16	A	A	A	A	B
17	B	A	C	B	C
18	B	A	C	B	C
19	A	A	A	A	C
20	B	A	C	B	C
21	A	A	B	A	B
22	A	A	B	A	B
23	A	A	B	A	B
24	A	A	B	A	C
25	A	A	C	B	C
26	A	A	A	A	B
27	A	nd	B	A	C
28	A	A	B	A	B
29	A	A	A	A	B
30	A	A	B	A	C
31	A	nd	B	nd	B
32	A	A	B	A	B
33	A	A	B	A	B
34	A	A	A	A	B
35	A	A	B	A	C
36	A	nd	A	nd	B
37	A	A	B	A	C
38	A	A	B	A	C
39	A	A	B	A	C
40	A	A	B	A	B
41	A	A	A	A	C
42	A	A	B	A	B
43	A	A	B	B	C
44	A	A	B	A	C
45	A	A	B	A	C
46	A	A	B	A	C
47	B	A	C	A	C
48	A	A	A	A	C
49	B	A	C	A	C

[1180]

50	A	A	B	A	C
51	A	A	A	A	C
52	A	A	B	A	C
53	A	A	B	A	C
54	A	A	B	A	B
55	A	A	B	A	C
56	A	A	B	A	B
57	A	nd	B	nd	C
58	B	A	C	B	B
60	A	A	C	B	C
61	A	A	A	A	C
62	A	A	A	A	B
63	A	A	A	A	B
64	A	A	B	A	C
65	A	A	A	A	C
66	A	A	A	A	B
67	A	A	B	A	C
68	A	nd	B	nd	C
69	A	A	A	A	C
70	A	A	B	A	C
71	A	A	B	B	C
72	A	A	A	A	B
73	A	A	B	A	B
74	A	A	A	A	B
75	A	A	A	A	B
76	A	A	A	A	C
77	A	nd	A	A	C
78	A	A	B	A	C
79	C	A	C	A	C
80	A	A	C	B	C
81	A	A	C	B	C
82	A	A	B	A	C
83	A	A	B	A	B
84	A	A	B	B	C
85	A	A	A	A	C
86	A	A	B	A	B
87	A	A	C	A	B
88	A	A	B	A	B
89	A	A	B	A	B
90	A	A	B	A	C
91	A	A	A	A	B
92	A	A	B	A	B

[1181]

93	A	A	B	B	C
94	A	A	B	A	B
95	A	A	A	A	C
96	nd	nd	B	nd	C
98	A	A	A	A	B
99	A	A	B	A	C
100	A	A	A	A	C
102	B	A	C	B	C

[1182] 将本文提供的化合物效价与市售ROS1抑制剂进行比较(在相同测定中测试),以评估ROS1突变的相对效价。表5中给出了一种式(I)化合物和几种ROS1抑制剂的示例性数据。

[1183] 表5

[1184] 与参考化合物相比的细胞潜能:

[1185]

细胞和 ROS1 融合物	式(I)化合物	克唑替尼	恩曲替尼	劳拉替尼	洛普替尼
野生型	A	B	B	A	A
G2032R	A	D	D	C	B
S1986F	A	B	B	A	A
L2026M	A	C	B	A	A
D2033N	A	B	B	A	A

[1186] A:≤10nM

[1187] B:>10nM且≤100nM

[1188] C:>100nM且≤500nM

[1189] D:>500nM且<1000nM

[1190] Ba/F3增殖由转导的癌基因驱动,其方式与人中癌细胞增殖由等效癌基因的表达驱动相同。因此,预期有效抑制中靶Ba/F3细胞增殖(ROS1-或ALK-融合物)的化合物也抑制表达等效癌基因的人癌症,从而为此类化合物的潜在临床疗效提供了支持。类似地,预期不能有效抑制脱靶Ba/F3细胞(TRKA融合物)的化合物较差抑制人TRK家族激酶,因此避免了由TRKA、TRKB或TRKC抑制引起的临床毒性。

[1191] 通过将化合物的TRKA效价除以其主要靶效价(例如,TPM3-NTRK1-wt IC_{50}/CD74-ROS1-wt IC_{50})来计算TRKA选择性。化合物选择性可以通过分箱比值来解释:箱A为非常高的选择性,比率>30倍;箱B为高选择性,比率>10倍;箱C为中等选择性,比率≥1;并且箱D为低选择性,比率<1。如果化合物表现出较高的选择性比率,则它们是更理想的。示例性数据在表6中给出。(nd=未确定)。

[1192] 表6

[1193] 细胞测定选择性汇总:

[1194]

实施例	TPM3-NTRK1-wt / CD74-ROS1-G2032R	TPM3-NTRK1-wt / CD74-ROS1-wt	TPM3-NTRK1-wt / EML4-ALK-L1196M-G1202R	TPM3-NTRK1-wt / EML4-ALK-wt
1	A	A	B	A
2	A	nd	C	nd
3	A	A	C	A
4	A	A	C	B
5	A	A	C	A
6	A	nd	C	A
7	A	A	B	A
8	A	nd	C	nd
9	A	A	B	A
10	A	A	B	A
11	A	nd	B	nd
12	A	A	C	A
13	A	A	A	A
14	A	A	C	A
15	A	A	C	A

[1195]

16	A	A	C	B
17	A	A	C	B
18	A	A	C	A
19	A	A	A	A
20	A	A	C	A
21	B	A	C	A
22	A	A	C	B
23	A	A	C	B
24	A	A	B	A
25	A	A	C	A
26	A	A	C	A
27	A	nd	C	B
28	A	A	C	B
29	A	A	C	A
30	A	A	C	A
31	A	nd	C	nd
32	A	A	C	B
33	A	A	C	A
34	A	A	B	A
35	A	A	C	A
36	A	nd	B	nd
37	A	A	B	A
38	A	A	C	A
39	A	A	B	A
40	A	A	C	B
41	A	A	B	A
42	A	A	C	B
43	A	A	C	B
44	A	A	C	A
45	A	A	A	A
46	A	A	A	A
47	B	A	C	A
48	A	A	B	A
49	B	A	C	A
50	B	A	C	A
51	A	A	A	A
52	A	A	C	A
53	A	A	C	B
54	A	A	D	C
55	A	A	C	A
56	A	A	C	B
57	A	nd	C	nd

[1196]

58	C	A	D	C
60	A	A	B	A
61	A	A	A	A
62	A	A	C	A
63	A	A	B	A
64	A	A	A	A
65	A	A	A	A
66	A	A	C	B
67	A	A	C	A
68	A	nd	C	nd
69	A	A	A	A
70	A	A	A	A
71	A	A	B	A
72	A	A	A	A
73	A	A	C	A
74	A	A	B	A
75	A	A	B	A
76	A	A	A	A
77	A	nd	A	A
78	A	A	A	A
79	B	A	C	A
80	A	A	C	B
81	A	A	C	A
82	A	A	A	A
83	A	A	C	A
84	A	A	C	B
85	A	A	A	A
86	A	A	D	C
87	B	A	D	A
88	A	A	C	B
89	A	A	D	B
90	A	A	A	A
91	A	A	B	A
92	A	A	C	B
93	A	A	B	A
94	A	A	C	B
95	A	A	A	A
96	nd	nd	A	nd
98	A	A	C	A
99	A	A	B	A
100	A	A	A	A
102	B	A	C	B

[1197] 以引用的方式并入

[1198] 本文提及的所有出版物和专利都以引用方式整体并入本文,其程度如同每个单独

的出版物或专利都被具体和单独地指出以引用方式并入。在冲突的情况下,以本申请,包括本文的任何定义为准。

[1199] 等效方案

[1200] 虽然已讨论了本公开的具体实施方案,但上述说明为说明性的而非限制性的。通过阅读本说明书和以下权利要求书,本公开的许多变化对于本领域技术人员来说将是清楚的。本公开的全部范围应当通过参考权利要求连同等效物的全部范围以及说明书连同此类变化来确定。