

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2013 年 11 月 21 日 (21.11.2013)



(10) 国际公布号
WO 2013/170774 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01) A61K 31/541 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/5513 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2013/075753

(22) 国际申请日: 2013 年 5 月 16 日 (16.05.2013)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201210154676.7 2012 年 5 月 16 日 (16.05.2012) CN

(71) 申请人: 上海医药集团股份有限公司 (SHANGHAI PHARMACEUTICALS HOLDING CO., LTD.)
[CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江路 92 号, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 万惠新 (WAN, Huixin); 中国上海市浦东新区哈雷路 898 弄号 5 号楼 2 楼, Shanghai 201203

(CN)。李春丽 (LI, Chunli); 中国上海市浦东新区哈雷路 898 弄号 5 号楼 2 楼, Shanghai 201203 (CN)。

韩雅男 (HAN, Yanan); 中国上海市浦东新区哈雷路 898 弄号 5 号楼 2 楼, Shanghai 201203 (CN)。

周兆丽 (ZHOU, Zhaoli); 中国上海市浦东新区哈雷路 898 弄号 4 号楼 2 楼, Shanghai 201203 (CN)。

马珂 (MA, Ke); 中国上海市浦东新区哈雷路 898 弄号 4 号楼 2 楼, Shanghai 201203 (CN)。

刘海燕 (LIU, Haiyan); 中国上海市浦东新区哈雷路 898 弄号 4 号楼 2 楼, Shanghai 201203 (CN)。

张乐多 (ZHANG, Leduo); 中国上海市浦东新区哈雷路 898 弄号 4 号楼 2 楼, Shanghai 201203 (CN)。

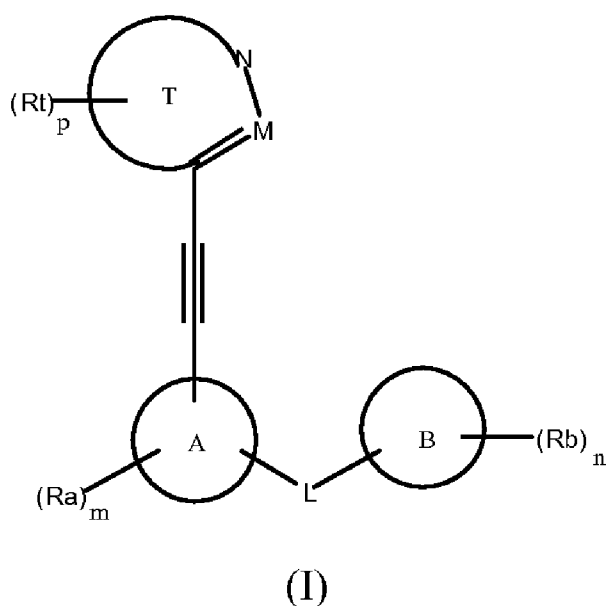
(74) 代理人: 隆天国际知识产权代理有限公司 (LUNGTIN INTERNATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY AGENT LTD.); 中国北京市朝阳区慧忠路 5 号远大中心 B 座 18 层, Beijing 100101 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,

[见续页]

(54) Title: ACETYLENE DERIVATIVE HAVING ANTINEOPLASTIC ACTIVITY

(54) 发明名称: 具有抗肿瘤活性的乙炔衍生物



(57) Abstract: The present invention relates to an aromatic ring disubstituted acetylene derivative of formula I, a pharmaceutical composition comprising the compound, and a use of the compound and of the pharmaceutical composition in the treatment and/or prevention of tumors, where *A*, *B*, *T*, *M*, *Ra*, *Rb*, *Rt*, *m*, *n*, and *p* are as defined in the present document.

(57) 摘要: 本发明涉及具有通式 I 的芳香环二取代乙炔衍生物, 包含该化合物的药物组合物, 以及该化合物和药物组合物用于治疗 and/or 预防肿瘤的使用, 其中 *A*、*B*、*T*、*M*、*Ra*、*Rb*、*Rt*、*m*、*n* 和 *p* 如本文所定义。



WO 2013/170774 A1



QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,

根据细则 4.17 的声明:

— 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

具有抗肿瘤活性的乙炔衍生物

技术领域

本发明涉及乙炔衍生物，尤其是具有抗肿瘤活性的芳香环二取代乙炔衍生物，包含该化合物的药物组合物，以及该化合物和药物组合物用于治疗 and/or 预防肿瘤的用途。

背景技术

近年来，全世界肿瘤疾病的发生率呈不断上升趋势，据世界卫生组织统计数据显示，2007 年，新确诊的肿瘤病人已达 1200 多万人，恶性肿瘤(癌症)已是导致人类死亡的主要病症之一。预计到 2020 年全球每年新发病例将达到 1500 万。据美国 IMS Healath 数据：2007 年，全球七大医药市场的 500 强药品中，靶向抗肿瘤药物市场份额已达到 200 多亿美元，比上一年同期增长了 27.05%，远远高出全球抗肿瘤药物市场 19.94% 的增长率。2008 年尽管受国际金融危机的影响，医药市场在刚性需求和惯性发展的推动下，抗肿瘤药物市场仍表现出强势增长，已达到了 481.89 亿美元，同比增长了 15.54%。其中，靶向抗肿瘤药物市场以 290 亿美元的销售额处于遥遥领先的地位，比上一年同期增长了 45%。市场分析师预测，到 2015 年，抗肿瘤靶向治疗药物将超过 500 亿美元，复合年增长率高达 11%，并且该领域将有 8 只以上的新药成长为“重磅炸弹”产品。

随着一些新型的酪氨酸蛋白激酶抑制剂类靶向抗肿瘤药的相继研发成功并上市，抗肿瘤药正从传统的非选择性单一的细胞毒性药物向针对机制的多环节作用的新型抗肿瘤药物发展，抗肿瘤药物的研究与开发已进入一个崭新的时代。肿瘤的分子靶向治疗是基于对肿瘤生长密切相关的关键蛋白分子通过化学或生物的手段选择性杀伤肿瘤细胞的一种治疗方法。其特点是特异性、针对性和有效性强，患者耐受性好，而毒副作用比传统化疗药物要低很多；联合用药时，可加强传统放化疗的疗效，减少术后复发。目前，抗肿瘤小分子靶向药物中的伊马替尼、厄洛替尼、舒尼替尼、吉非替尼、索拉非尼、达沙替尼、拉帕替尼和尼洛替尼已是临床中的主要品种。

但是蛋白激酶抑制剂在临床使用过程中遭遇的耐药性引起高度关注。较早上市的蛋白激酶靶向药物都出现了因耐药而导致治疗失败严重后果。因此，研究耐药机制及其克服方法已成为当今靶向激酶药物研究中的重点内容之一。已阐明的蛋白激酶靶向药物的耐药机制主要有：激酶本身的二次突变；其它激酶信号通路的代偿作用；其它靶点非依赖性机制如耐药基因高表达等。

Imatinib(商品名：Gleevec)是最早上市的小分子蛋白激酶抑制剂，用于治疗慢性粒细胞白血病，被誉为肿瘤分子靶向治疗的里程碑。随后，美国 FDA 又批准了伊马替尼的第二个适应症，用于治疗胃肠道间质细胞瘤的治疗。经过全球广泛的临床使用后，获得了医学界的高度评价，于 2002 年 12 月 23 日正式取得美国 FDA 的全面认可，批准作为慢性粒细胞白血病一线治疗用药，从而被医学界誉为近年“有重大突破性”的抗肿瘤靶向小分子口服药物制剂。伊马替尼在美国、欧盟和日本等国获批作为罕见病用药后，现已在全世界 80 多个国家核准用于慢性粒细胞白血病，而且在许多发达国家和发展中国家也核准用于胃肠道间质细胞瘤的治疗。Imatinib 抑制 Abl 非受体酪氨酸激酶活性，是治疗费城染色体阳性(Ph+)的慢性髓系白血病(Chronic Myeloid Leukemia, CML)的一线药物，但治疗后复发的患者常对其产生严重的耐药性。分子病理学研究揭示其耐药机制主要包括：1) Abl 激酶突变，约占总体耐药患者的 35%-45%。2) Src 家族激酶通路的代偿作用，约占总体耐药现象的 30%-50%。晚期肿瘤患者可能激活 Src 家族激酶通路，进一步促进疾病进展，使得对原有 BCR-Abl 激酶通路的依赖性降低。在 Imatinib 敏感的肿瘤中，Src 家族成员 Src、Lyn 和 Hck 处于 BCR-Abl 的下游，被 Abl 激活后进而促进细胞生长、成活和分化；但在一些对 Imatinib 耐药的肿瘤中，尽管 BCR-Abl 的活性处于被抑制状态，其下游 Src、Lyn 和 Hck 信号通路

依然处于激活状态中，显示代偿性旁路参与了 Imatinib 耐药的产生。3) 其它的耐药机制还包括 BCR-Abl 本身的过度表达、耐药蛋白 BCRP/ABCG2 的过度表达等。

针对 Imatinib 耐药性，发展了第二代 Abl 激酶靶向药物 Dasatinib(商品名: Sprycel; Bristol-Myers Squibb)。Dasatinib 是 Abl-Src 双重抑制剂，FDA 于 2006 年 6 月批准上市治疗对 Imatinib 耐药或无法耐受的 CML 患者。由于和 Imatinib 结构完全不同，Dasatinib 能与活性形式的 BCR-Abl 结合；其对野生型 BCR-Abl 激酶的抑制能力是 Imatinib 的 325 倍，并且其结合位点与 Imatinib 不同，因而对 Imatinib 耐药的 BCR-Abl 突变型激酶，除一个位点（T315I 位点）外，具有很好的抑制效果。更为突出的是，Dasatinib 还能同时抑制 Src 的活性，因此对由于 Src 过度激活产生 Imatinib 耐药的肿瘤依然有效。临床试验表明，Dasatinib 对多种不同类型的 Imatinib 耐药患者均有很好的疗效。然而，Dasatinib 仍未有效解决 BCR-Abl 因 T315I 位点突变产生的耐药问题，因此，开发第三代 BCR-Abl 抑制剂势在必行。

如何克服伊马替尼等现有药物引起的耐药性是当今肿瘤医学的重要课题，其中一条重要途径就是寻找新型的对以上突变体有效的酪氨酸激酶小分子抑制剂。例如小分子抑制剂 Nilotinib、Dasatinib 对部分而非全部(除了 T315I) Bcr-Abl 突变的伊马替尼耐药病例有效。因此，继续寻找有效方案寻找新型的、对各类突变体特别是 T315I 和 D816V 有效的小分子酪氨酸激酶抑制剂在全球肿瘤预防和治疗中显得十分必要和迫切。

随着肺癌发病机制研究的深入，靶向治疗在 NSCLC 治疗中的地位日渐重要。其中，以厄洛替尼和吉非替尼为代表的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的靶向药物取得了一定的疗效。但多数研究显示临床缓解甚至消退的 NSCLC 患者在维持治疗一段时间后出现耐药，甚至疾病进展。为此，EGFR TKI 耐药机制已成为肿瘤学界研究的热点。细胞内的 EGFR 的 TK 活性与包括 EGF、转化生长因子 α 、双调蛋白等在内的配体结合后激活，导致 EGFRs 形成同型二聚体或者与其它家族成员形成异二聚体，最常见的是 HER2。EGFR 的 TK 激活导致 EGFR 细胞内区域的自身磷酸化，而这些磷酸化的残基能成为多种接合体分子的停泊位点，导致 Ras/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 途径、PI3K/Akt 途径和信号传感器和转录信号途径激活子的激活，促使细胞增殖、血管生成、转移和抑制细胞凋亡，从而增加肿瘤细胞的生存、增殖、侵犯和转移。肿瘤细胞 EGFR 的 TK 激活可被多种癌基因机制扰乱，包括 EGFR 基因突变导致的基因拷贝数增加和 EGFR 蛋白过表达。超过 60% 的 NSCLC 患者的肿瘤细胞中 EGFR 过表达，这些患者预后较差。这些发现促使靶向 EGFR 的抗癌药物的开发。可逆性的 EGFR TKIs(厄洛替尼和吉非替尼)，对一部分 NSCLC 患者具有显著的抗肿瘤功效：大约 10% 的欧洲患者和 30% 的东亚患者能取得临床缓解。EGFR 基因测序发现大多数对于 EGFR TKIs 治疗有反应的肿瘤包含 EGFR TK 区域的突变。总体上来讲，EGFR 的突变频率为 5%-20%，根据研究人群不同而不同。携带 EGFR 突变的肿瘤患者，对于厄洛替尼和吉非替尼的反应率大约为 75%，提示这些突变能导致细胞恶性转变。所有最初对 EGFR TKI 治疗有反应的 NSCLC 都会发生继发耐药。目前认为吉非替尼和厄洛替尼的功效持续时间有限，主要是因为 TK 区域的第二次点突变导致的耐药。EGFR TKI 治疗继发耐药的病人中 50% 发生苏氨酸-790 突变为蛋氨酸 (T790M)。虽然 EGFR TKIs 在这些病人中也能取得显著的疗效，但是与那些未检测到 T790M 患者相比，包含 T790M 的患者无进展生存期相对较短 (7.7 个月 vs 16.5 个月； $P < 0.001$)。临床前研究也发现 T790M 为潜在耐药机制，体外试验证实这个突变能显著的抑制厄洛替尼和吉非替尼的作用，然而 TK 的活性仍然存在。相似的是，将 T790M 引入到吉非替尼敏感的肿瘤细胞中，激活的 EGFR 突变或者是 EGFR 拷贝数增加能导致吉非替尼耐药。但是 T790M 导致肿瘤细胞对 EGFR TKIs 耐药机制还不清楚。可能为 T790M 突变导致 TK 的 ATP-结合口袋的拓扑结构改变，并阻碍了 EGFR TKIs 通过空间位阻现象与之结合，从而继发耐药。最近的一项研究提出了另一种机制，即 T790M 增加了 ATP 与激酶区域的结合，继而减少了任何一种 ATP 竞争剂的功效。有研究报道，其它导致耐药的点突变，如

门冬氨酸-761 突变为酪氨酸 (D761Y)，能减弱 EGFR TKI 与它的靶点之间的相互作用。

皮肤恶性黑色素瘤是恶性程度较高的肿瘤之一，易于侵袭和转移。近年来发现，BRAF 基因在人黑色素瘤中存在高频率的突变，临床证明，约 50% 黑色素瘤存在 BRAF V600E 突变。B-raf 基因是 RAF 家族的成员之一，它编码一种丝/苏氨酸特异性激酶，是 RAS/RAF/MEK/ERK/MAPK 通路的重要的转导因子，参与调控细胞内多种生物学事件，如细胞生长、分化和凋亡等。最近的研究表明，BRAF 肿瘤基因突变可见于一些人体恶性肿瘤。多数文献报道，结直肠癌中 B-raf 突变率在 15% 左右，且 90% 以上为 V600E 突变，并与 K-ras 突变负相关。近年来的研究表明，BRAF 基因突变因子在临床上具有重要的预测意义和预后意义，含有 B-raf 突变的病人无法从针对 EGFR 的靶向药物治疗中受益，且发生 B-raf 突变的病人预后较差。一种口服的 BRAF 激酶抑制剂 vemurafenib (PLX4032/RO5185426) 的 I 和 II 期临床试验已证明在 BRAF V600E 突变型黑色素瘤患者中，该药的有效率 (RR; CR+PR) 大于 50%。BRAF~(V600E) 突变基因可以促进人黑色素瘤细胞生长和增殖，可以使肿瘤细胞分泌更多的 MMPs 和 VEGF，增强肿瘤细胞侵袭和血管形成的能力，提高其转移的能力，提示 BRAF(V600E) 突变在黑色素瘤生长、侵袭和转移中有重要作用，而以其为靶点的基因治疗可以抑制实验性黑色素瘤的生长。

实际上，Imatinib 耐药机制及其克服途径的研究为分子靶向类药物建立了一个极好的模式。例如，靶向 EGFR 的 Gefitinib 或 Erlotinib 的耐药肿瘤，约 50% 发生了点突变 (T790M)，该突变类似于 BCR-Abl 中 T315I 突变，都是酶活性中心的“守护”残基 (Gatekeeper residue)，突变造成药物分子与酶活性中心结合减弱，而不影响酶对催化底物的活性。因此，可逆性抑制剂如 Gefitinib 和 Erlotinib 的都会受其影响；一些 EGFR 不可逆抑制剂，如 Canertinib，正处于临床研究阶段，期望能够改善点突变耐药肿瘤的疗效。同样，EGFR 抑制剂也可通过旁路代偿机制产生耐药，如 Met 或 PDGFR 基因扩增。当 EGFR 被抑制剂抑制而不能与 ErbB3 结合时，Met 或 PDGFR 能够代偿性地与 ErbB3 结合，取代原有 EGFR 的功能，激活下游的 PI3K 信号通路，使抑制剂丧失对肿瘤细胞的抑制作用。因此，EGFR 抑制剂和 Met 或 PDGFR 抑制剂的联用，将是临床克服 EGFR 抑制剂耐药的又一可选择方案。

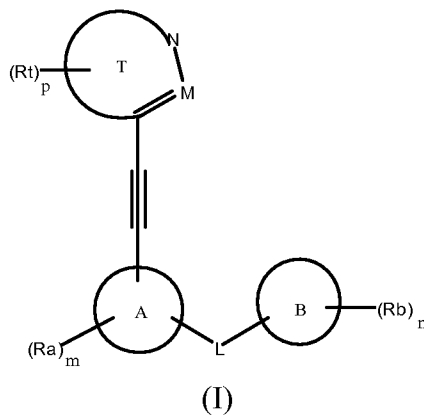
早期上市的蛋白激酶抑制剂主要是针对单一靶点的特异性抑制剂，虽然刚上市时在肿瘤治疗中取得了令人瞩目的成就，但是随着使用时间的延长及治疗病例的增多，问题逐渐暴露出来。其中一是耐药性问题，因为靶点单一，很容易在靶点激酶突变后造成耐药；二是此类药物的使用面相当局限，必须是其靶激酶高表达或过度激活的病例才能发挥其疗效。相比较广谱性激酶抑制剂则显示出一定的优势。由于同时靶向多个激酶分子和多条信号通路，不但可以避免单一靶点突变造成的耐药性，而且可以显著扩大其抗癌谱。代表性药物除上述 Sunitinib 和 Sorafenib 外，还包括最近上市的多靶点激酶抑制剂 Vandetanib (商品名：Zactima; AstraZeneca)。Vandetanib 同时靶向 EGFR、VEGFR 和 RET 等酪氨酸激酶，于 2005 年被 FDA 批准作为滤泡性、髓质性、未分化或局部晚期和转移性乳突性甲状腺癌的治疗用药。

综上所述，扩大肿瘤适应症研究范围，消除或延缓耐药性的出现将是蛋白激酶抑制剂抗肿瘤药物研发的主流方向。因此，继续寻找和发现新型的蛋白激酶抑制剂作为抗肿瘤药物，特别是能抵抗现有药物引起的耐药，具有更好疗效的蛋白激酶抑制剂仍然具有非常迫切的意义。

发明内容

本发明的目的是为了提供一类新的蛋白激酶抑制剂。

一方面，本发明提供具有通式 I 的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药，



其中：

环 A 为芳基，优选为 C₆₋₁₀ 芳基，更优选为苯基；

5 m 为环 A 上取代基 Ra 的数目，且 m 为 0、1、2、3 或 4，优选为 1 或 2；

m 个 Ra 各自独立地选自卤素、-R₂、-OH、-SH、-OR₂、-NH₂、-NHR₂、-N(R₂)₂、-NHC(O)R₂、-NHC(O)OR₂、-NR₃C(O)R₂；

10 环 T 为含有至少一个氮原子的杂芳基，其中 M 选自 N 原子、CH 和 CR，其中 R 选自卤素、-R₂、-OR₂、-CN、-OH、-SH、-COOH、-C(O)-R₂、-C(O)O-R₂、-OC(O)-R₂、-NH₂、-NHR₂、-N(R₂)₂、-NHC(O)R₂、-NR₃C(O)R₂；

p 为环 T 上取代基 Rt 的数目，且 t 为 0、1、2、3、4 或 5，优选为 0、1 或 2；

p 个 Rt 各自独立地选自卤素、-R₂、-CN、-COOH、-OH、-SH、-OR₂、-C(O)-R₂、-C(O)O-R₂、-OC(O)-R₂、-S(O)_x-R₂、-NH₂、-NHR₂、-N(R₂)₂、-NHC(O)R₂、-NHC(O)OR₂、-NR₃C(O)R₂，其中 x 为 0、1 或 2；

15 环 B 为芳基，优选为 C₆₋₁₀ 芳基，更优选为苯基；

n 为环 B 上取代基 Rb 的数目，且 n 为 0、1、2、3、4 或 5，优选为 1 或 2，更优选为 2；

20 n 个 Rb 各自独立地选自卤素、-R₂、-CN、-COOH、-OH、-SH、-OR₂、-C(O)-R₂、-C(O)O-R₂、-OC(O)-R₂、-S(O)_x-R₂、-NH₂、-NHR₂、-N(R₂)₂、-NHC(O)R₂、-NHC(O)OR₂、-NR₃C(O)R₂，其中 x 为 0、1 或 2；或者

两个相邻的 Rb 与其所连接的环 B 上的碳原子一起形成杂环基；所述杂环基任选地被一个或多个选自 -R₂、-C(O)O-R₂、-C(O)-R₂ 的基团取代；

L 为选自 -CONR₁- 或者 -NR₁CO- 的连接基团，其中 R₁ 选自 H 原子、烷基、环烷基、羟基烷基、芳基、杂芳基或者杂环基，

25 各 R₂、R₃ 独立地选自烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，且各 R₂ 和 R₃ 任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-R₄、-OR₄、-C(O)-R₄、-C(O)O-R₄、-OC(O)-R₄、-C(O)N(R₄)₂、-S(O)_x-R₄、-NH₂、-NHR₄、-N(R₄)₂、-NHC(O)R₄、-NHC(O)OR₄、-NR₅C(O)R₄ 的基团取代，其中 x 为 0、1 或 2；

30 各 R₄、R₅ 独立地选自烷基、烯基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，且各 R₄、R₅ 任选地被一个或多个选自 -OH、-CN、-NH₂、烷基、单(烷基)氨基、二(烷基)氨基、环烷基、杂环基、烷基杂环基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、羟基烷氧基烷基、烷基羰基烷基、氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基羰基氨基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳烷基、烷基环烷基、环烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基羰基杂环基、(烷氧基羰基)(烷基)氨基、(烷氧基烷基)(烷基)氨基、(烷基羰基)(烷基)氨基的基团取代。

35 本发明的另一方面涉及药物组合物，其包含本发明的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药，和药学上可接受的载体。

本发明的另一方面涉及本发明的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药或者本发明的药物组合物，其用于抑制蛋白激酶的活性。

本发明的另一方面涉及本发明的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药或者本发明的药物组合物，其用于预防和/或治疗肿瘤。

本发明的另一方面涉及本发明的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药或者本发明的药物组合物在制备用于抑制蛋白激酶活性的药物中的应用。

本发明的另一方面涉及本发明的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药或者本发明的药物组合物在制备用于治疗

和/或预防肿瘤的药物中的应用。

本发明的再一方面涉及一种调节蛋白激酶活性的方法，其中包括将所述蛋白激酶与上述化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂化物、前药或代谢产物接触。所述调节蛋白激酶活性优选为抑制蛋白激酶活性。该方法可以用于体内，也可用于体外。

本发明的另一方面涉及抑制哺乳动物、特别是人的蛋白激酶活性的方法，所述方法包括对有需要的哺乳动物、特别是人给予治疗有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药或者本发明的药物组合物。

本发明的另一方面涉及治疗和/或预防哺乳动物、特别是人的肿瘤的方法，所述方法包括对有需要的哺乳动物、特别是人给予治疗有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药或者本发明的药物组合物。根据一个实施方式，所述肿瘤是通过抑制蛋白激酶而得到抑制的。

本发明的另一方面涉及本发明的化合物与一种或多种其它的本发明化合物或者一种或多种其它抗癌药物联合或组合使用，以治疗和/或预防肿瘤的用途。

具体实施方式

除非另有定义，否则本文所有科技术语具有的涵义与权利要求主题所属领域技术人员通常理解的涵义相同。除非另有说明，本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过引用方式整体并入本文。

应理解，上述简述和下文的详述为示例性且仅用于解释，而不对本发明主题作任何限制。在本申请中，除非另有具体说明，否则使用单数时也包括复数。必须注意，除非文中另有清楚的说明，否则在本说明书和权利要求书中所用的单数形式包括所指事物的复数形式。还应注意，除非另有说明，否则所用“或”、“或者”表示“和/或”。此外，所用术语“包括”以及其它形式，例如“包含”、“含”和“含有”并非限制性。

可在参考文献（包括 Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York）中找到对标准化学术语的定义。除非另有说明，否则采用本领域技术范围内的常规方法，如质谱、NMR、IR 和 UV/Vis 光谱法和药理学方法。除非提出具体定义，否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送，以及对患者的治疗中使用标准技术。例如，可利用厂商对试剂盒的使用说明，或者按照本领域公知的方式或本发明的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述，按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中，可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结

构部分和化合物。

当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时，该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等价的取代基。举例而言， $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等同于 $-\text{OCH}_2-$ 。

本文所用的章节标题仅用于组织文章的目的，而不应被解释为对所述主题的限制。本申请中引用的所有文献或文献部分包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、操作手册和论文，均通过引用方式整体并入本文。

在本文中定义的某些化学基团前面通过简化符号来表示该基团中存在的碳原子总数。例如， C_{1-6} 烷基是指具有总共 1 至 6 个碳原子的如下文所定义的烷基。简化符号中的碳原子总数不包括可能存在于所述基团的取代基中的碳。

除前述以外，当用于本申请的说明书及权利要求书中时，除非另外特别指明，否则以下术语具有如下所示的含义。

在本申请中，术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

“羟基”是指 $-\text{OH}$ 基团。

“羟基烷基”是指被羟基($-\text{OH}$)取代的如下文所定义的烷基。

“羰基”是指 $-\text{C}(=\text{O})-$ 基团。

“硝基”是指 $-\text{NO}_2$ 。

“氰基”是指 $-\text{CN}$ 。

“氨基”是指 $-\text{NH}_2$ 。

“取代的氨基”是指被一个或两个如下文所定义的烷基、烷基羰基、芳烷基、杂芳烷基取代的氨基，例如，单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰氨基、芳烷基氨基、杂芳烷基氨基。

“羧基”是指 $-\text{COOH}$ 。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分（例如用在卤素取代的烷基等基团中），术语“烷基”意指仅由碳原子和氢原子组成、不含不饱和键、具有例如 1 至 12 个（优选为 1 至 8 个，更优选为 1 至 6 个）碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、辛基、壬基和癸基等。

在本申请中，术语“烷氧基”是指式 $-\text{OR}_a$ 基团，其中 R_a 为如上文所定义的烷基。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基等。

在本申请中，术语“烷基羰基”是指 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_a$ 基团，其中 R_a 为如上文所定义的烷基。

在本申请中，术语“烷氧基羰基”是指 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}_a$ 基团，其中 R_a 为如上文所定义的烷基。

在本申请中，术语“单烷基氨基”是指式 $-\text{NHR}_a$ 基团，其中 R_a 为如上文所定义的烷基。单烷基氨基的实例包括但不限于甲氨基、乙氨基、异丙氨基等。

在本申请中，术语“二烷基氨基”是指式 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 基团，其中 R_a 和 R_b 各自独立地为如上文所定义的烷基。二烷基氨基的实例包括但不限于二甲氨基、二乙氨基、二丙氨基、甲基乙基氨基等。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“烯基”意指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个双键、具有例如 2 至 14 个（优选为 2 至 10 个，更优选为 2 至 6 个）碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团，例如但不限于乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“炔基”意指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个三键和任选的一个或多个双键、具有例如 2 至 14 个（优选为 2 至

10 个, 更优选为 2 至 6 个) 碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团, 例如但不限于乙炔基、丙-1-炔基、丁-1-炔基、戊-1-烯-4-炔基等。

在本申请中, 作为基团或是其它基团的一部分, 术语“环烷基”意指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的非芳香族单环或多环烃基, 其可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系, 具有 3 至 15 个碳原子, 优选具有 3 至 10 个碳原子, 更优选具有 3 至 8 个碳原子, 且其为饱和或不饱和并可经由任何适宜的碳原子通过单键与分子的其余部分连接。除非本说明书中另外特别指明, 环烷基中的碳原子可以任选地被氧化。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、1H-茛基、2,3-二氢化茛基、1,2,3,4-四氢-萘基、5,6,7,8-四氢-萘基、8,9-二氢-7H-苯并环庚烯-6-基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯基、5,6,7,8,9,10-六氢-苯并环辛烯基、茛基、二环[2.2.1]庚基、7,7-二甲基-二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.1.1]庚基、二环[3.2.1]辛基、二环[2.2.2]辛烯基、二环[3.2.1]辛烯基、金刚烷基、八氢-4,7-亚甲基-1H-茛基和八氢-2,5-亚甲基-并环戊二烯基等。

在本申请中, 术语“环烷基氧基”是指式-OR_c基团, 其中 R_c为如上文所定义的环境基。

在本申请中, 作为基团或是其它基团的一部分, 术语“杂环基”意指由 2 至 14 个碳原子以及 1 至 6 个选自氮、氧和硫的杂原子组成的稳定的 3 元至 20 元非芳香族环状基团。除非本说明书中另外特别指明, 否则杂环基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系, 其可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系; 其杂环基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化; 氮原子可任选地被季铵化; 且杂环基可为部分或完全饱和。杂环基可以经由碳原子或者杂原子并通过单键与分子其余部分连接。在包含稠环的杂环基中, 一个或多个环可以是下文所定义的芳基或杂芳基, 条件是与分子其余部分的连接点为非芳香族环原子。就本发明的目的而言, 杂环基优选为包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 4 元至 11 元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团, 更优选为包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 4 元至 8 元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团。杂环基的实例包括但不限于: 吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基、哌啶基、硫代吗啉基、2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-基、2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷-6-基、2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-基、氮杂环丁烷基、吡喃基、四氢吡喃基、噻喃基、四氢呋喃基、噁嗪基、二氧环戊基、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、喹啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、二氢吡啶基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、吡咯烷基、吡唑烷基、邻苯二甲酰亚氨基等。

在本申请中, 术语“杂环基氧基”是指式-OR_d基团, 其中 R_d为如上文所定义的杂环基。

在本申请中, 作为基团或是其它基团的一部分, 术语“芳基”意指具有 6 至 18 个碳原子(优选具有 6 至 10 个碳原子)的共轭烃环体系基团。就本发明的目的而言, 芳基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系, 还可以与上文所定义的环境基或杂环基稠合, 条件是芳基经由芳香环上的原子通过单键与分子的其余部分连接。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基、茛基、2,3-二氢-1H-异吲哚基、2-苯并噁唑啉酮、2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基等。

在本申请中, 术语“芳基烷基”是指被上文所定义的芳基所取代的上文所定义的烷基。

在本申请中, 作为基团或是其它基团的一部分, 术语“杂芳基”意指环内具有 1 至 15 个碳原子(优选具有 1 至 10 个碳原子)和 1 至 6 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 16 元共轭环系基团。除非本说明书中另外特别指明, 否则杂芳基可为单环、双环、三环或更多环的环体系, 还可以与上文所定义的环境基或杂环基稠合, 条件是杂芳基经由芳香环上的原子通过单键与分子的其余部分连接。杂芳基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化; 氮原子可任选地被季铵化。就本发明的目的而言, 杂芳基优选为包含 1 至 5 个选自氮、氧和

硫的杂原子的稳定的 5 元至 12 元芳香性基团,更优选为包含 1 至 4 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5 元至 10 元芳香性基团或者包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 6 元芳香性基团。杂芳基的实例包括但不限于噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、
5 吡啶基、呋喃基、吡咯基、三唑基、四唑基、三嗪基、吡嗪基、异吡啶基、吡唑基、异吡唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、二氮萘基、萘啶基、喹啉基、蝶啶基、呋唑基、呋啶基、菲啶基、菲咯啶基、吡啶基、吩嗪基、异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噁三唑基、噁唑基、噻唑基、苯硫基、中氮茛基、邻二氮杂菲基、异噻唑基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基、萘并吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、[1,2,4]三唑并
10 [4,3-a]吡嗪、[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶、咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[1,2-b]哒嗪、咪唑并[1,2-a]吡嗪等。

在本申请中,术语“杂芳基烷基”是指被上文所定义的杂芳基所取代的上文所定义的烷基。

在本申请中,“任选的”或“任选地”表示随后描述的事件或状况可能发生也可能不发生,且该描述同时包括该事件或状况发生和不发生的情况。例如,“任选地被取代的芳基”
15 表示芳基被取代或未被取代,且该描述同时包括被取代的芳基与未被取代的芳基。

在本申请中,当某一基团被描述为“任选地取代”时,该基团可任选地在一个或多个适当的位置被下列基团取代:烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、三甲基甲硅烷基、-OR₁₀、-C(O)-R₁₀、-C(O)O-R₁₀、
20 -OC(O)-R₁₀、-N(R₁₀)₂、-C(O)N(R₁₀)₂、-N(R₁₀)C(O)R₁₁、-N(R₁₀)C(O)OR₁₁、-N(R₁₀)S(O)_tR₁₁ (其中 t 为 1 或 2)、-S(O)_tOR₁₁ (其中 t 为 1 或 2)、-S(O)_tR₁₁ (其中 t 为 0、1 或 2)、-S(O)_tN(R₁₀)₂ (其中 t 为 1 或 2),其中各 R₁₀ 独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;且各 R₁₁ 独立地为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

本文所用术语“部分”、“结构部分”、“化学部分”、“基团”、“化学基团”是指分子中的特定片段或官能团。化学部分通常被认为是嵌入或附加到分子上的化学实体。

“立体异构体”是指由相同原子组成,通过相同的键键合,但具有不同三维结构的化合物。本发明将涵盖各种立体异构体及其混合物。

当本发明的化合物中含有烯双键时,除非另有说明,否则本发明的化合物旨在包含 E-
30 和 Z-几何异构体。

“互变异构体”是指质子从分子的一个原子转移至相同分子的另一个原子而形成的异构体。本发明的化合物的所有互变异构形式也将包含在本发明的范围内。

本发明的化合物或其药学上可接受的盐可能含有一个或多个手性碳原子,且因此可产生对映异构体、非对映异构体及其它立体异构形式。每个手性碳原子可以基于立体化学而被定义为(R)-或(S)-。本发明旨在包括所有可能的异构体,以及其外消旋体和光学纯形式。
35 本发明的化合物的制备可以选择外消旋体、非对映异构体或对映异构体作为原料或中间体。光学活性的异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备,或者使用常规技术进行拆分,例如采用结晶以及手性色谱等方法。

制备/分离个别异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体的手性合成,或者使用例如
40 手性高效液相色谱法拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体),例如可参见 Gerald Gübitz and Martin G. Schmid (Eds.), *Chiral Separations, Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, Vol. 243, 2004; A.M. Stalcup, *Chiral Separations, Annu. Rev. Anal. Chem.* 3:341-63, 2010; Fumiss et al. (eds.), *VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY* 5.sup.TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; Heller, *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 128。

在本申请中，术语“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、2,2-二氯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、十一碳烯酸盐、乙醇酸盐、葡糖酸盐、乳酸盐、癸二酸盐、己二酸盐、戊二酸盐、丙二酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、油酸盐、肉桂酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、谷氨酸盐、焦谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、萘二磺酸盐等。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐：伯胺类、仲胺类及叔胺类，被取代的胺类，包括天然的被取代胺类、环状胺类及碱性离子交换树脂，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。优选的有机碱包括异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱及咖啡因。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

“多晶型物”是指本发明的某些化合物在固体状态下由于存在两种或两种以上不同分子排列而产生的不同固体结晶相。本发明的某些化合物可以存在多于一种晶型，本发明旨在包括各种晶型及其混合物。

通常，结晶化作用会产生本发明化合物的溶剂化物。本发明中使用的术语“溶剂化物”是指包含一个或多个本发明化合物分子与一个或多个溶剂分子的聚集体。溶剂可以是水，该情况下的溶剂化物为水合物。或者，溶剂可以是有机溶剂。因此，本发明的化合物可以以水合物存在，包括单水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等，以及相应的溶剂化形式。本发明化合物可形成真实的溶剂化物，但在某些情况下，也可以仅保留不定的水或者水加上部分不定溶剂的混合物。本发明的化合物可以在溶剂中反应或者从溶剂中沉淀析出或结晶出来。本发明化合物的溶剂化物也包含在本发明的范围之内。

本申请中，“代谢产物”是指药物被机体吸收后，在酶的作用下经过体内的官能团化反应（I相生物转化反应，包括氧化、还原、水解等）和结合反应（II相生物转化反应）等生物转化而产生的化合物。

本发明还包括上述化合物的前药。在本申请中，术语“前药”表示可在生理学条件下或通过溶剂分解而被转成本发明的生物活性化合物的化合物。因此，术语“前药”是指本发明的化合物的药学上可接受的代谢前体。当被给予有需要的个体时，前药可以不具有活性，但在体内被转成本发明的活性化合物。前药通常在体内迅速转化，而产生本发明的母体化合物，例如通过在血液中水解来实现。前药化合物通常在哺乳动物生物体内提供溶解度、组织相容性或缓释的优点。前药包括已知的氨基保护基和羧基保护基。具体的前药制备方法可参照 Saulnier, M. G., et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1994, 4, 1985-1990; Greenwald, R. B., et al., *J. Med. Chem.* 2000, 43, 475。

在本申请中，“药物组合物”是指本发明化合物与本领域通常接受的用于将生物活性化合物输送至哺乳动物（例如人）的介质的制剂。该介质包括药学上可接受的载体。药物

组合物的目的是促进生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

本文所用术语“药学上可接受的”是指不影响本发明化合物的生物活性或性质的物质（如载体或稀释剂），并且相对无毒，即该物质可施用于个体而不造成不良的生物反应或以不良方式与组合物中包含的任意组分相互作用。

5 在本申请中，“药学上可接受的载体”包括但不限于任何被相关的政府管理部门许可为可接受供人类或家畜使用的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

10 本文所用的有关术语“受试者”、“患者”或“个体”是指患有疾病或病症等的个体，包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物纲的任何成员：人，非人的灵长类动物（例如黑猩猩和其它猿类和猴）；家畜，例如牛、马、绵羊、山羊、猪；家养动物，例如兔、狗和猫；实验室动物，包括啮齿类动物，例如大鼠、小鼠和豚鼠等。非哺乳动物的实例包括但不限于鸟类和鱼类等。在本文提供的一个有关方法和组合物的实施方案中，所述哺乳动物为人。

15 本文所用术语“预防的”、“预防”和“防止”包括使病患减少疾病或病症的发生或恶化的可能性。

 本文所用的术语“治疗”和其它类似的同义词包括以下含义：

 (i) 预防疾病或病症在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病或病症，但尚未被诊断为已患有该疾病或病症时；

20 (ii) 抑制疾病或病症，即遏制其发展；

 (iii) 缓解疾病或病症，即，使该疾病或病症的状态消退；或者

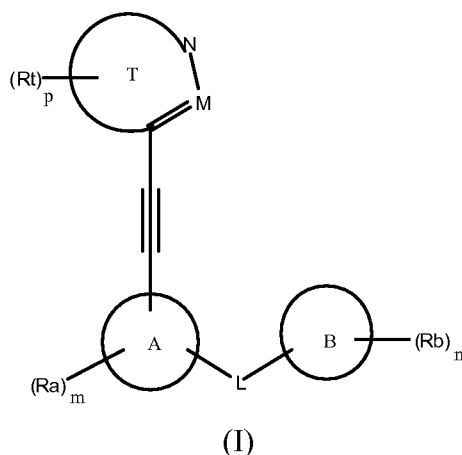
 (iv) 减轻该疾病或病症所造成的症状。

25 本文所使用术语“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是指服用后足以在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一个或多个症状的至少一种药剂或化合物的量。其结果可以为迹象、症状或病因的消减和/或缓解，或生物系统的任何其它所需变化。例如，用于治疗“有效量”是在临床上提供显著的病症缓解效果所需的包含本文公开化合物的组合物的量。可使用诸如剂量递增试验的技术测定适合于任意个体病例中的有效量。

30 本文所用术语“服用”、“施用”、“给药”等是指能够将化合物或组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、经十二指肠途径、胃肠外注射（包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注）、局部给药和经直肠给药。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施用技术，例如在 Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; and Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa 中讨论的那些。在优选的实施方案中，本文讨论的化合物和组合物通过口服施用。

35 本文所使用术语“药物组合”、“药物联用”、“联合用药”、“施用其它治疗”、“施用其它治疗剂”等是指通过混合或组合不止一种活性成分而获得的药物治疗，其包括活性成分的固定和不固定组合。术语“固定组合”是指以单个实体或单个剂型的形式向患者同时施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同药剂。术语“不固定组合”是指以单独实体的形式向患者同时施用、合用或以可变的间隔时间顺次施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同制剂。这些也应用到鸡尾酒疗法中，例如施用三种或更多种活性成分。

40 一方面，本发明提供具有通式I的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药，



其中：

5 环 A 为芳基，优选为 C₆₋₁₀ 芳基，更优选为苯基；

m 为环 A 上取代基 Ra 的数目，且 m 为 0、1、2、3 或 4，优选为 1 或 2；

m 个 Ra 各自独立地选自卤素、-R₂、-OH、-SH、-OR₂、-NH₂、-NHR₂、-N(R₂)₂、-NHC(O)R₂、-NHC(O)OR₂、-NR₃C(O)R₂；

10 环 T 为含有至少一个氮原子的杂芳基，其中 M 选自 N 原子、CH 和 CR，其中 R 选自卤素、-R₂、-OR₂、-CN、-OH、-SH、-COOH、-C(O)-R₂、-C(O)O-R₂、-OC(O)-R₂、-NH₂、-NHR₂、-N(R₂)₂、-NHC(O)R₂、-NR₃C(O)R₂；

p 为环 T 上取代基 Rt 的数目，且 t 为 0、1、2、3、4 或 5，优选为 0、1 或 2；

15 p 个 Rt 各自独立地选自卤素、-R₂、-CN、-COOH、-OH、-SH、-OR₂、-C(O)-R₂、-C(O)O-R₂、-OC(O)-R₂、-S(O)_x-R₂、-NH₂、-NHR₂、-N(R₂)₂、-NHC(O)R₂、-NHC(O)OR₂、-NR₃C(O)R₂，其中 x 为 0、1 或 2；

环 B 为芳基，优选为 C₆₋₁₀ 芳基，更优选为苯基；

20 n 为环 B 上取代基 Rb 的数目，且 n 为 0、1、2、3、4 或 5，优选为 1 或 2，更优选为 2；

n 个 Rb 各自独立地选自卤素、-R₂、-CN、-COOH、-OH、-SH、-OR₂、-C(O)-R₂、-C(O)O-R₂、-OC(O)-R₂、-S(O)_x-R₂、-NH₂、-NHR₂、-N(R₂)₂、-NHC(O)R₂、-NHC(O)OR₂、-NR₃C(O)R₂，其中 x 为 0、1 或 2；或者

两个相邻的 Rb 与其所连接的环 B 上的碳原子一起形成杂环基；所述杂环基任选地被一个或多个选自 -R₂、-C(O)O-R₂、-C(O)-R₂ 的基团取代；

25 L 为选自 -CONR₁- 或者 -NR₁CO- 的连接基团，其中 R₁ 选自 H 原子、烷基、环烷基、羟基烷基、芳基、杂芳基或者杂环基，

各 R₂、R₃ 独立地选自烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，且各 R₂ 和 R₃ 任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-R₄、-OR₄、-C(O)-R₄、-C(O)O-R₄、-OC(O)-R₄、-C(O)N(R₄)₂、-S(O)_x-R₄、-NH₂、-NHR₄、-N(R₄)₂、-NHC(O)R₄、-NHC(O)OR₄、-NR₅C(O)R₄ 的基团取代，其中 x 为 0、1 或 2；

30 各 R₄、R₅ 独立地选自烷基、烯基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，且各 R₄、R₅ 任选地被一个或多个选自 -OH、-CN、-NH₂、烷基、单(烷基)氨基、二(烷基)氨基、环烷基、杂环基、烷基杂环基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、羟基烷氧基烷基、烷基羰基烷基、氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基羰基氨基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳烷基、烷基环烷基、环烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基羰基杂环基、(烷氧基)(烷基)氨基、(烷氧基烷基)(烷基)氨基、(烷基羰基)(烷基)氨基的基团取代。

在一个实施方式中，本发明还涉及通式 I 的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异

构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药，其中：

m 个 Ra 各自独立地选自卤素、烷基、环烷基、杂环基、-OH、烷氧基、-NH₂；且该烷基、环烷基、杂环基、烷氧基任选地被一个或多个选自卤素、-OH、烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、-NH₂、-NHR₄、-N(R₄)₂ 的基团取代；且该烷氧基、环烷基氧基和杂环基氧基

5 任选地被一个或多个选自-OH、-CN、-NH₂、烷基的基团取代。

在另一个实施方式中，本发明还涉及通式 I 的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药，其中：

m 个 Ra 各自独立地选自卤素、烷基，且该烷基任选地被一个或多个选自卤素、-OH、烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基的基团取代。

10 在另一个实施方式中，本发明还涉及通式 I 的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药，其中：

m 个 Ra 各自独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基，且该烷基任选地被一个或多个选自卤素、-OH、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基氧基、包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基氧基的基团取代。

15 在一个实施方式中，本发明还涉及通式 I 的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药，其中：

在通式 I 中，乙炔基部分与 L 部分在环 A 上呈间位取代，且至少一个 Ra 位于环 A 上 L 部分的对位。

20 在一个实施方式中，本发明还涉及通式 I 的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药，其中：

M 为 CH；

环 T 选自包含 1 至 5 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 12 元单环或稠合杂芳基，其中至少一个杂原子为氮原子；

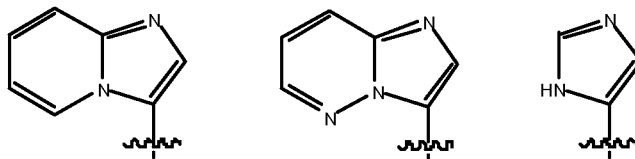
p 个 Rt 各自独立地为烷基，优选为 C₁₋₆ 烷基；

25 两个相邻的 Rb 与其所连接的环 B 上的碳原子一起形成包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 11 元杂环基；所述杂环基任选地被一个或多个选自烷氧基羰基、烷基羰基、杂环基羰基、杂芳基羰基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳烷基的基团取代；且烷基羰基中的烷基任选地被烷氧基酰氨基取代，杂环基烷基中的杂环基任选地被烷氧基羰基取代，杂环基羰基中的杂环基任选地被一个或多个选自烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、羟基

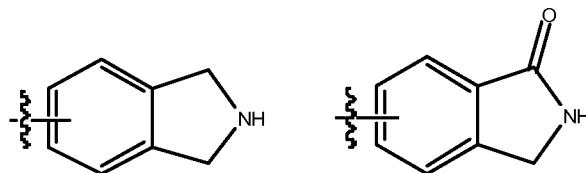
30 烷基的基团取代。

在一个优选的实施方式中，本发明还涉及通式 I 的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药，其中：

环 T 选自以下结构：



35 两个相邻的 Rb 与其所连接的环 B 上的碳原子一起形成选自以下的结构：



且该结构任选地被一个或多个选自 C₁₋₆ 烷氧基羰基、C₁₋₆ 烷基羰基、包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基羰基、包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子

的 5 元至 6 元杂芳基羰基、C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₆ 烷基、包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基-C₁₋₆ 烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基的基团取代；且烷基羰基中的烷基任选地被 C₁₋₆ 烷氧基酰氨基取代，杂环基烷基中的杂环基任选地被 C₁₋₆ 烷氧基羰基取代，杂环基羰基中的杂环基任选地被一个或多个选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、羟基-C₁₋₆ 烷基的基团取代。

在另一个实施方式中，本发明还涉及通式 I 的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药，其中：

M 为 N 原子；

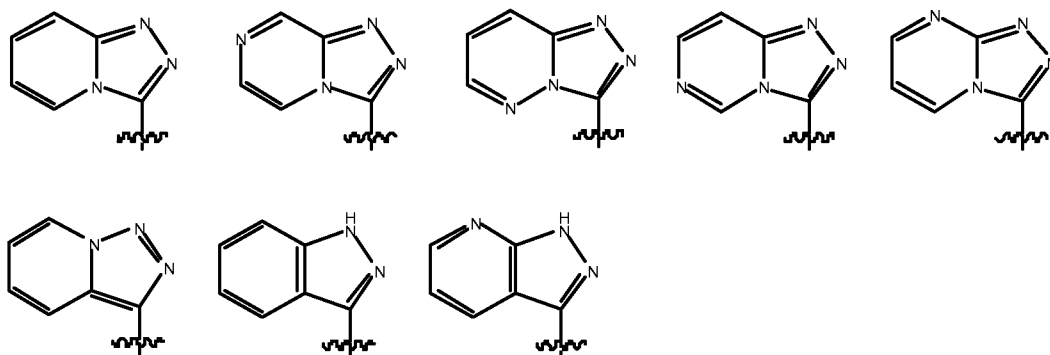
环 T 选自包含 2 至 5 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 12 元杂芳基，其中至少两个杂原子为氮原子；

p 个 R_t 各自独立地选自卤素；-OH；-NH₂；烷基；烯基；任选地被烷氧基烷基取代的芳基；任选地被烷基、羟基烷基、卤素、烷氧基取代的杂环基；任选地被-NH₂、烷基取代的杂芳基，其中该烷基任选地进一步被选自-CN、烷氧基、环烷基、杂环基、单烷基氨基、二烷基氨基的基团取代；任选地被二烷基氨基、环烷基取代的烷氧基；任选地被烷基取代的杂环基氧基；环烷基氨基；单烷基氨基；二烷基氨基；该单烷基氨基和二烷基氨基中的烷基任选地进一步被烷氧基、二烷基氨基、烷基 SO₂-、二烷基氨基羰基取代；

n 个 R_b 各自独立地选自卤代烷基；环烷基；任选地被烷基取代的杂环基；杂环基烷基，其中该杂环基烷基中的杂环基任选地被一个或多个选自-OH、烷基、羟基烷基、氨基烷基、杂环基、烷氧基烷基、羟基烷氧基烷基、烷基羰基烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、芳基烷基、单烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基羰基氨基烷基、烷氧基羰基、环烷基羰基、单烷基氨基、二烷基氨基、(烷氧基羰基)(烷基)氨基、(烷氧基烷基)(烷基)氨基、(烷基羰基)(烷基)氨基的基团取代。

在一个优选的实施方式中，本发明还涉及通式 I 的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药，其中：

环 T 选自以下结构：



p 个 R_t 各自独立地选自卤素；-OH；-NH₂；C₁₋₆ 烷基；C₂₋₆ 烯基；任选地被 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基取代的 C₆₋₁₀ 芳基；任选地被 C₁₋₆ 烷基、羟基-C₁₋₆ 烷基、卤素、C₁₋₆ 烷氧基取代的包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基；任选地被-NH₂、C₁₋₆ 烷基取代的包含 1 至 4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 10 元杂芳基，其中该烷基任选地进一步被选自-CN、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基、单(C₁₋₆ 烷基)氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基的基团取代；任选地被二(C₁₋₆ 烷基)氨基、C₃₋₈ 环烷基取代的 C₁₋₆ 烷氧基；任选地被 C₁₋₆ 烷基取代的包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基氧基；C₃₋₈ 环烷基氨基；单(C₁₋₆ 烷基)氨基；二(C₁₋₆ 烷基)氨基；该单烷基氨基和二烷基氨基中的烷基任选地进一步被 C₁₋₆ 烷氧基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基、C₁₋₆ 烷基-SO₂-、二(C₁₋₆ 烷基)氨基羰基取代；

n 个 R_b 各自独立地选自卤代-C₁₋₆ 烷基；C₃₋₈ 环烷基；任选地被 C₁₋₆ 烷基取代的包含 1

至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基；包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基- C_{1-6} 烷基，其中该杂环基烷基中的杂环基任选地被一个或多个选自 -OH、 C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基、氨基- C_{1-6} 烷基、包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基- C_{1-6} 烷基、包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基、单(C_{1-6} 烷基)氨基- C_{1-6} 烷基、二(C_{1-6} 烷基)氨基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基氨基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{3-8} 环烷基羰基、单(C_{1-6} 烷基)氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、(C_{1-6} 烷氧基羰基)(C_{1-6} 烷基)氨基、(C_{1-6} 烷氧基烷基)(C_{1-6} 烷基)氨基、(C_{1-6} 烷基羰基)(C_{1-6} 烷基)氨基的基团取代。

在另一个实施方式中，本发明还涉及通式 I 的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药，其中：

M 为 CR，其中 R 选自卤素、烷基、环烷基，且该烷基、环烷基任选地被一个或多个卤素取代；优选地，R 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基，且该烷基或环烷基任选地被一个或多个卤素取代；

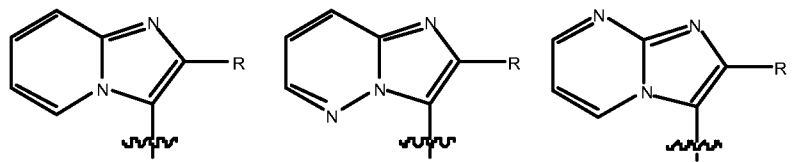
环 T 选自包含 1 至 5 个选自氮、氧和硫的杂原子的 9 元至 12 元稠合杂芳基，其中至少一个杂原子为氮原子；

p 个 Rt 各自独立地为卤素、杂环基、芳基、杂芳基；优选为卤素、包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 6 元杂芳基；且该杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个 C_{1-6} 烷基取代；

n 个 Rb 各自独立地为烷基或烷基取代的杂芳基，优选为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基取代的包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 6 元杂芳基，且各烷基任选地被一个或多个选自卤素、-OH、单(C_{1-6} 烷基)氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基的基团取代；且该杂环基任选地被一个或多个选自 -OH、 C_{1-6} 烷基、单(C_{1-6} 烷基)氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基、 C_{1-6} 烷基取代的包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基、羟基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、(C_{1-6} 烷氧基羰基)(C_{1-6} 烷基)氨基的基团取代。

在一个优选的实施方式中，本发明还涉及通式 I 的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药，其中：

环 T 选自以下结构：



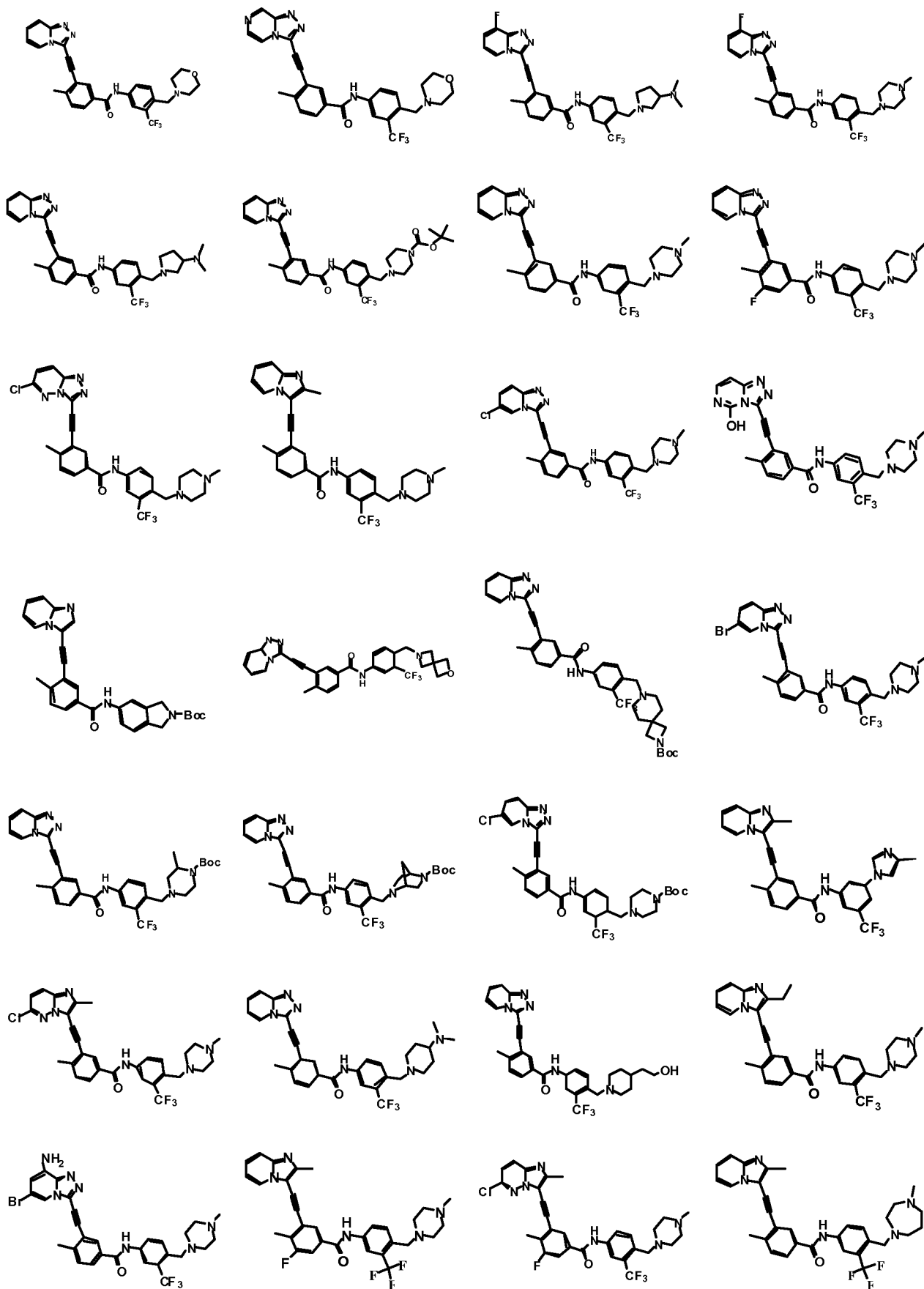
在另一个实施方式中，本发明还涉及通式 I 的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，其中：

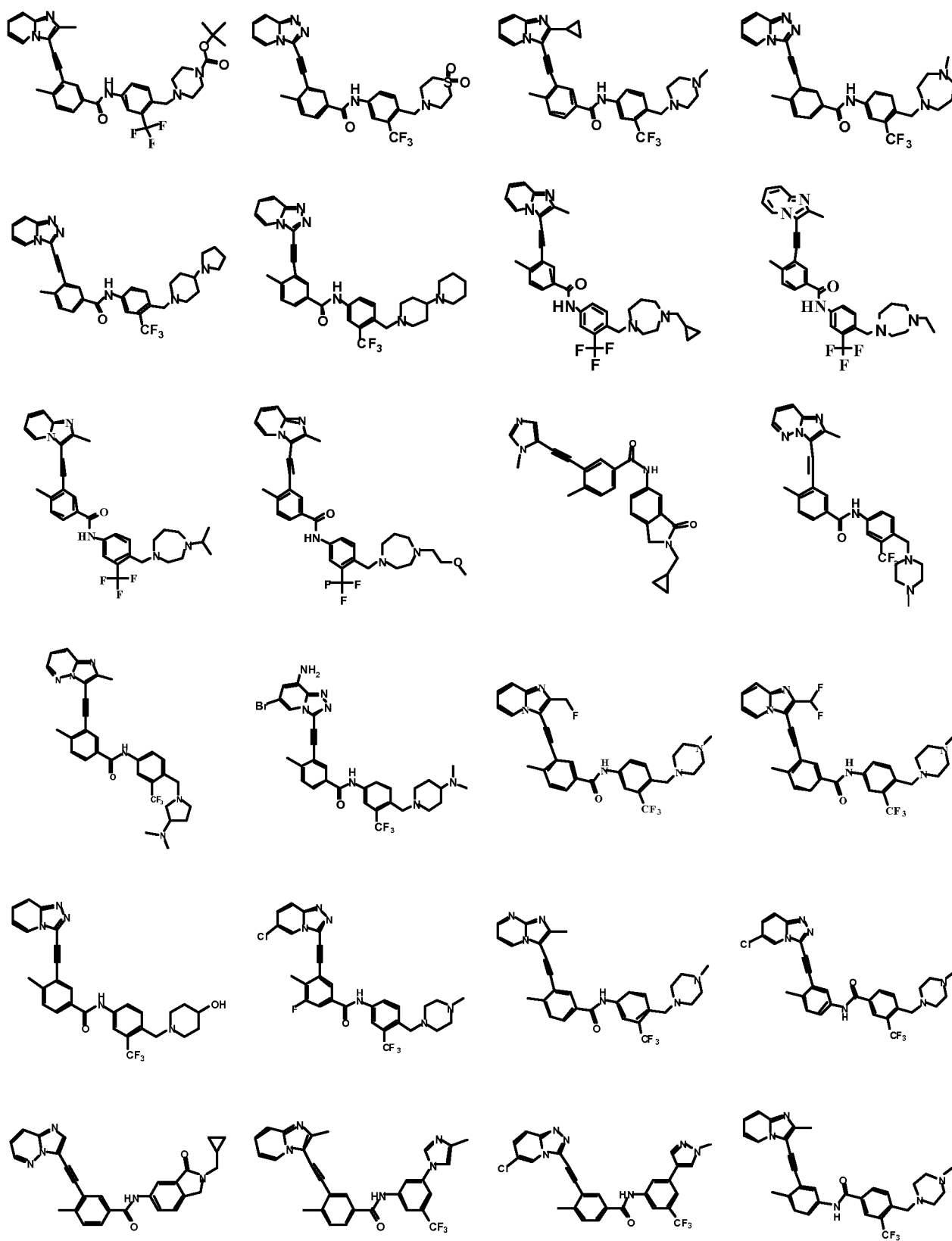
R_1 选自 H 原子、烷基、环烷基和羟基烷基，优选为 H 原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基和羟基- C_{1-6} 烷基；

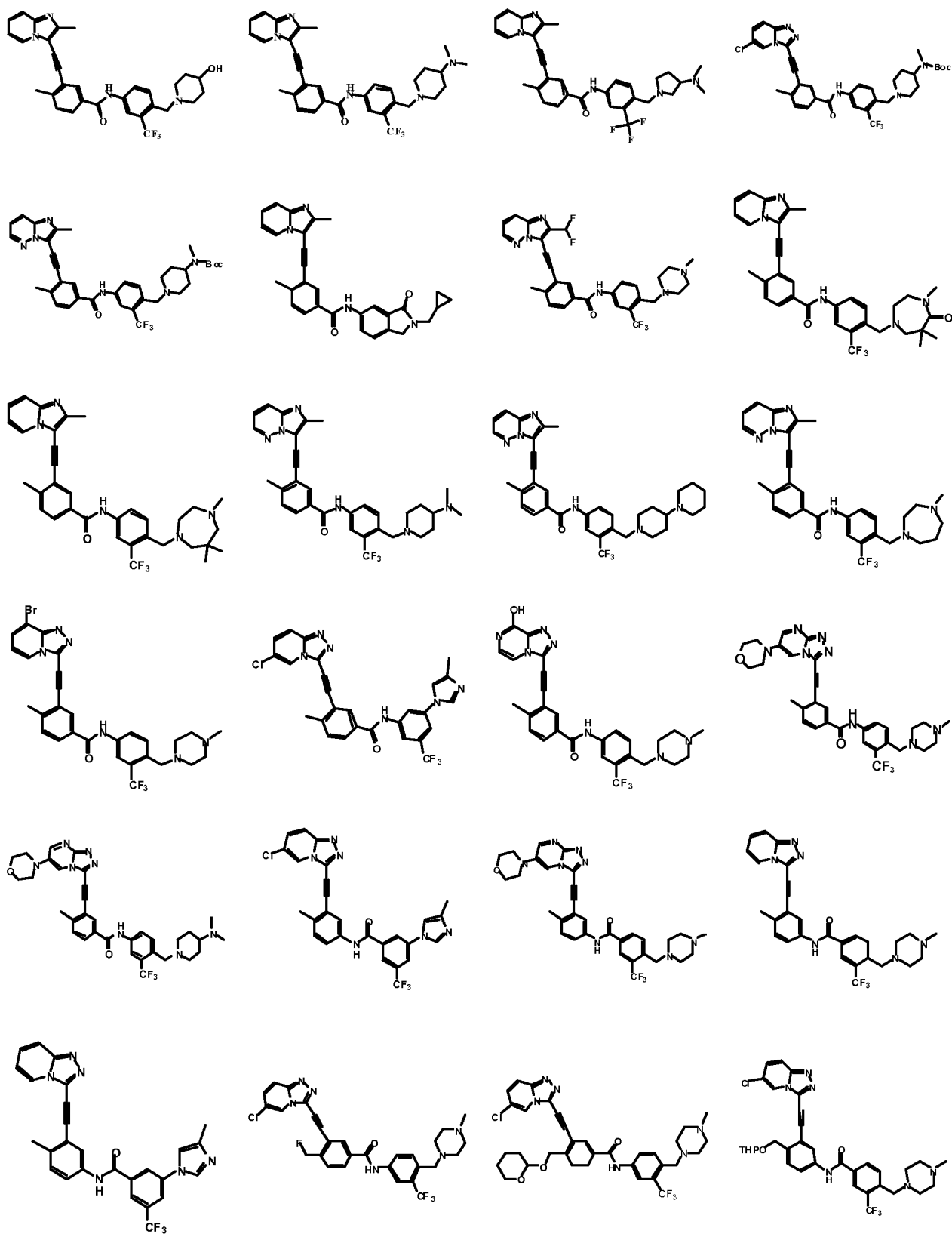
优选地， R_1 选自 H 原子或 C_{1-6} 烷基；

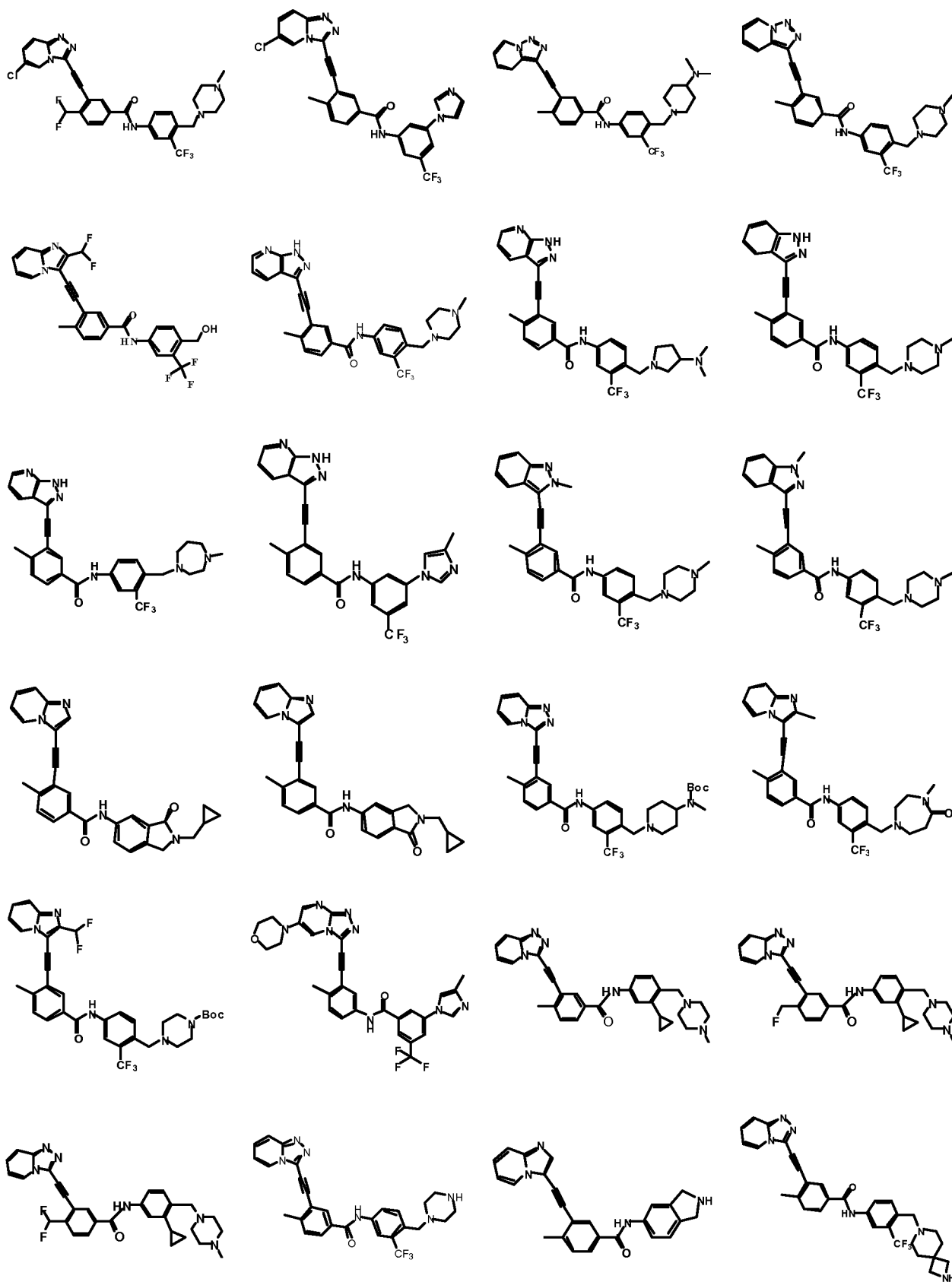
更优选地， R_1 为 H 原子。

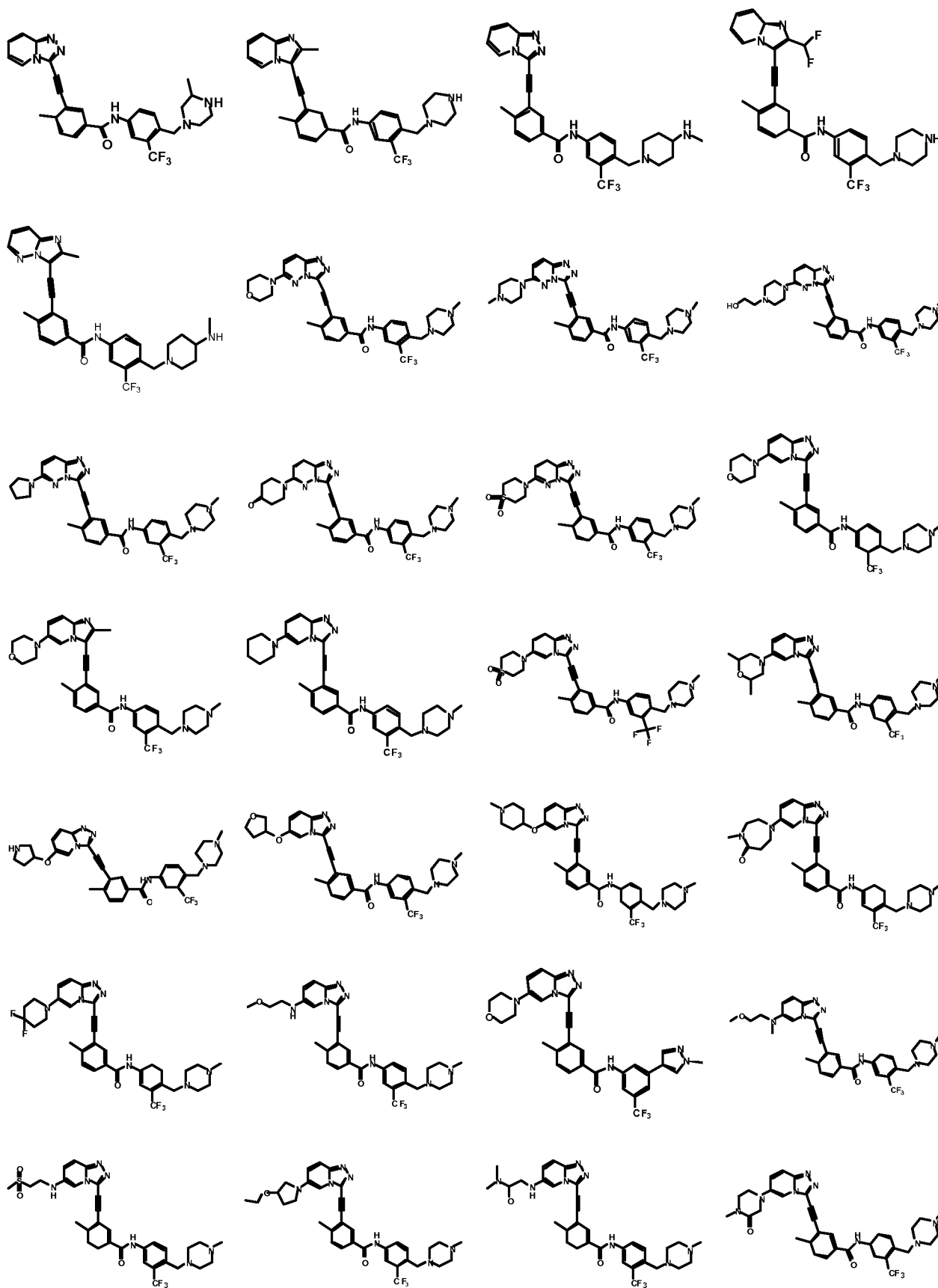
在一个优选的实施方式中，本发明还涉及通式 I 的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药，其中所述化合物选自：

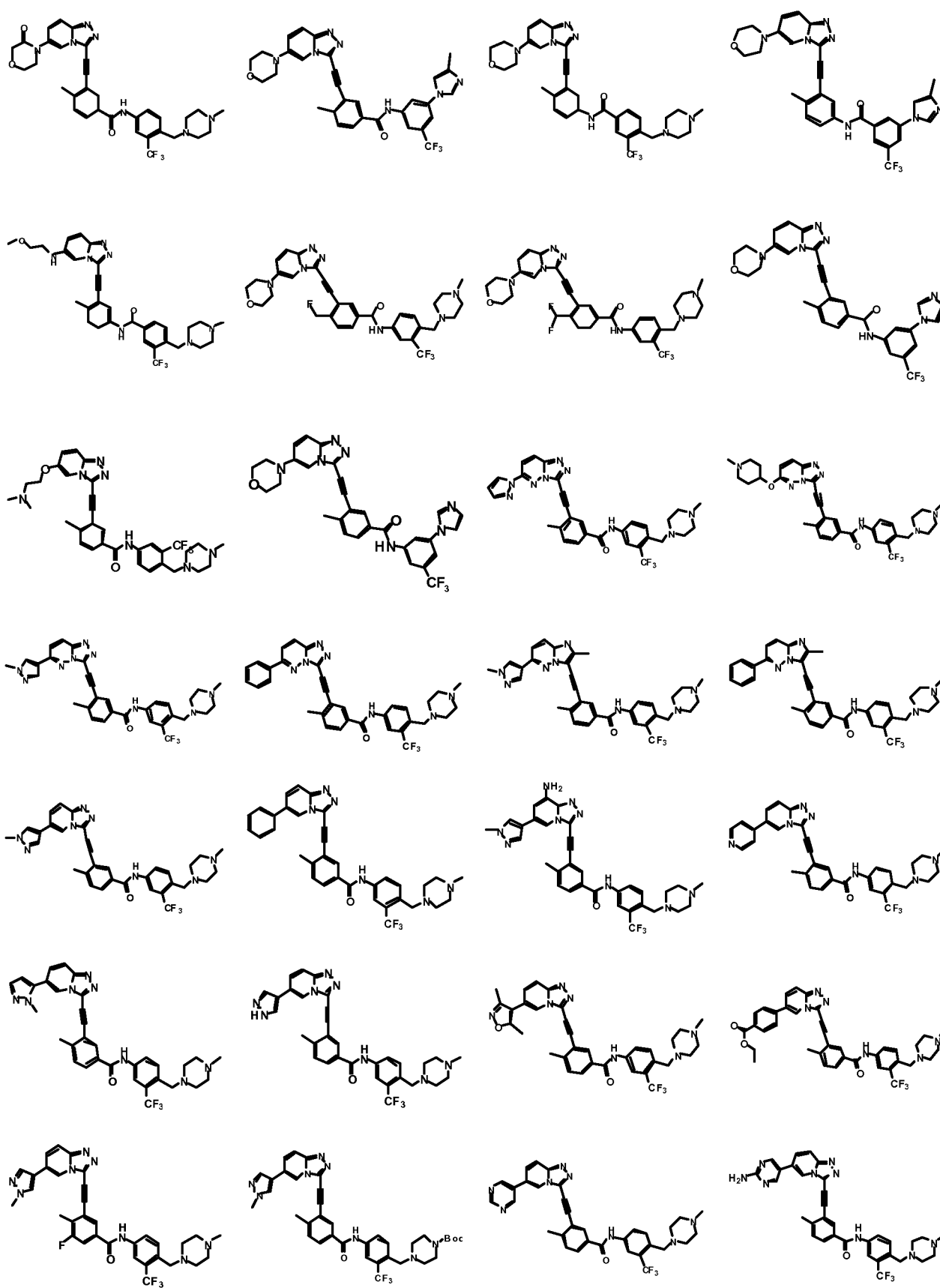


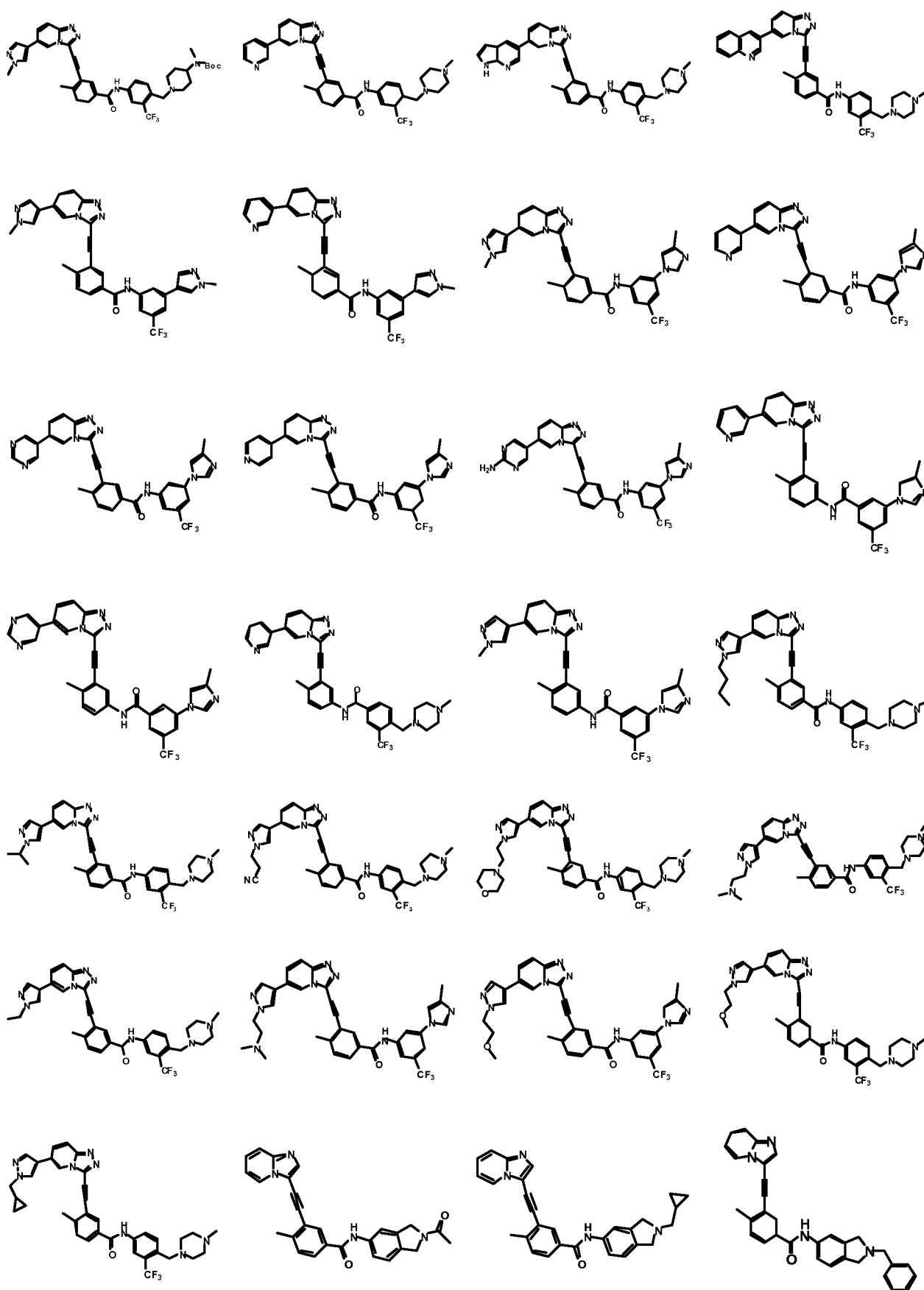


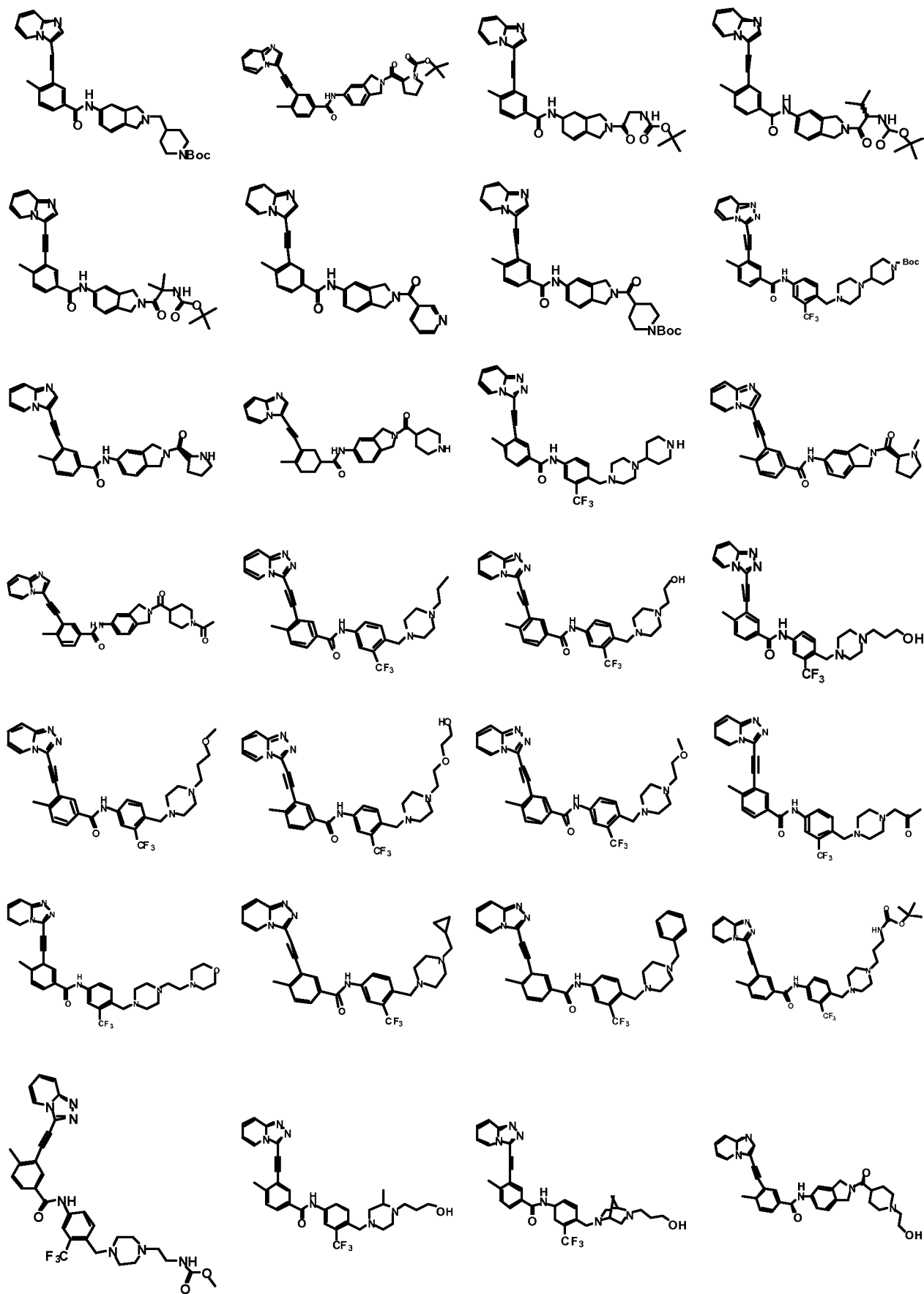


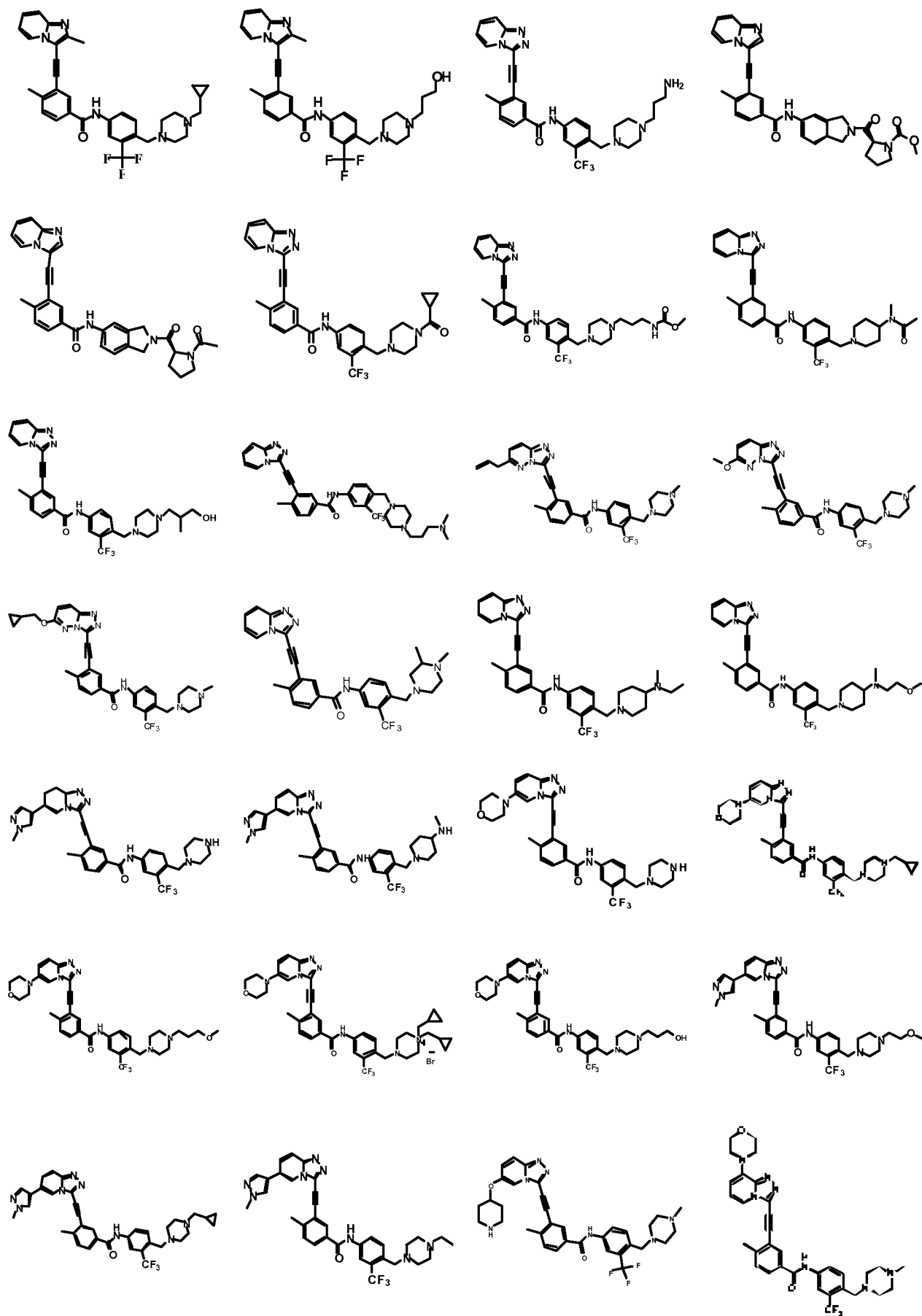


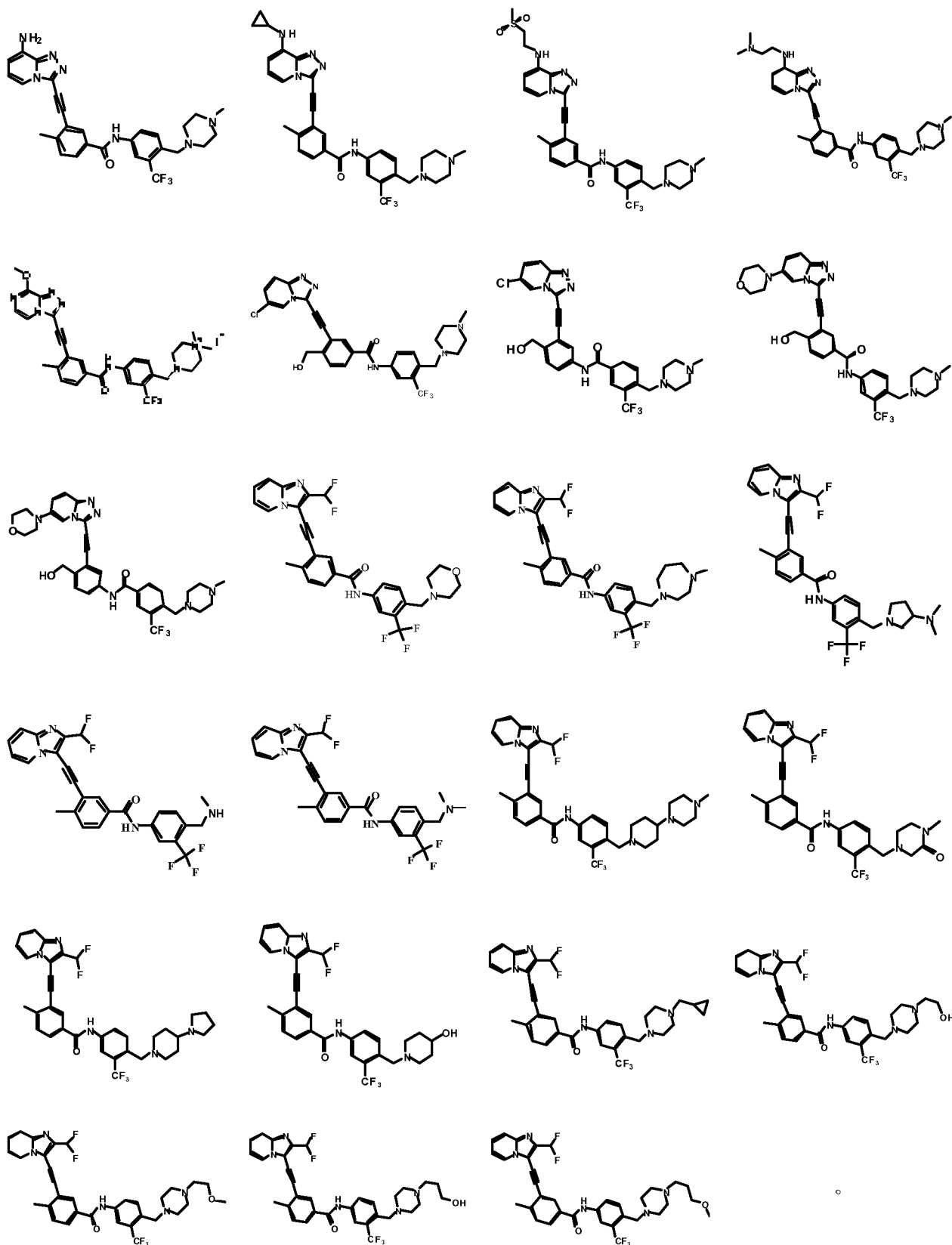












本发明的另一方面涉及药物组合物，其包含本发明的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药以及药学上可接受的载体。

本发明的药物组合物可以被配制为固态、半固态、液态或气态制剂，如片剂、胶囊、粉剂、颗粒剂、膏剂、溶液剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶。

本发明的药物组合物可以通过制药领域中公知的方法制备。例如，旨在注射给药的药物组合物可以通过将本发明的化合物或其药学上可接受的盐或前药与灭菌的蒸馏水组合来制备，从而形成溶液剂。可添加表面活性剂以促进形成均匀溶液或混悬液。制备药物组合物的实际方法为本领域技术人员所已知，例如可参见 *The Science and Practice of Pharmacy* (制药科学与实践)，20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)。

本发明的药物组合物的给药途径包括但不限于口服、局部、经皮、肌肉、静脉、吸入、肠胃外、舌下、直肠、阴道及鼻内。例如，适合口服给药的剂型包括胶囊、片剂、颗粒剂以及糖浆等。这些制剂中包含的本发明的化合物可以是固体粉末或颗粒；水性或非水性液体中的溶液或是混悬液；油包水或水包油的乳剂等。上述剂型可由活性化合物与一种或多种载体或辅料经由通用的药剂学方法制成。上述的载体需要与活性化合物或其他辅料兼容。对于固体制剂，常用的无毒载体包括但不限于甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、纤维素、葡萄糖、蔗糖等。用于液体制剂的载体包括但不限于水、生理盐水、葡萄糖水溶液、乙二醇和聚乙二醇等。活性化合物可与上述载体形成溶液或是混悬液。具体的给药方式和剂型取决于化合物本身的理化性质以及所应用疾病的严重程度等。本领域技术人员能够根据上述因素并结合其自身具有的知识来确定具体的给药途径。例如可参见：李俊，《临床药理学》，人民卫生出版社，2008.06；丁玉峰，论临床剂型因素与合理用药，*医药导报*，26(5)，2007；Howard C. Ansel, Loyd V. Allen, Jr., Nicholas G. Popovich 著，江志强主译，《药物剂型与给药体系》，中国医药科技出版社，2003.05。

本发明的另一方面涉及本发明的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药或者本发明的药物组合物，其用于抑制蛋白激酶的活性。

本发明的另一方面涉及本发明的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药或者本发明的药物组合物，其用于预防和/或治疗肿瘤。

本发明的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药可以有效抑制多种肿瘤细胞的生长，并对 Bcr-Abl、c-KIT、PDGFR、c-Src、KDR、RET、FYN、FES、AXL、RSK、FER、SYK、HER2、LTK、ZAP70、ARG、LYN、LCK、BRAF、BRAFV600E、AbIT315I、FGR、HCK、HER4、p38、MINK、MAPK、EphB、YES、BRK、TIE、CSK、MUSK、FGFR、JAK、EphA、IKKB、P70S6K、FLT、EGFR、BTK、ITK、PDGFR 等激酶产生抑制作用，特别是对突变体 AbIT315I、BRAFV600E 等有效，可用于制备抗肿瘤药物。

在本申请中，术语“肿瘤”包括但不限于：白血病、胃肠间质瘤、组织细胞性淋巴瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、肺鳞癌、肺腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、上皮细胞癌、宫颈癌、卵巢癌、肠癌、鼻咽癌、脑癌、骨癌、食道癌、黑色素瘤、肾癌、口腔癌等疾病。

本发明的另一方面涉及本发明的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药或者本发明的药物组合物在制备用于抑制蛋白激酶活性的药物中的应用。

本发明的另一方面涉及本发明的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药或者本发明的药物组合物在制备用于治疗/或预防肿瘤的药物中的应用。

本发明的再一方面涉及一种调节蛋白激酶活性的方法，其中包括将所述蛋白激酶与本发明的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂化物、

前药或代谢产物或者本发明的药物组合物接触。所述调节蛋白激酶活性优选为抑制蛋白激酶活性。该方法可以用于体内，也可用于体外。

本发明的另一方面涉及抑制哺乳动物、特别是人的蛋白激酶活性的方法，所述方法包括对有需要的哺乳动物、特别是人给予治疗有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药或者本发明的药物组合物。

本发明的另一方面涉及治疗和/或预防哺乳动物、特别是人的肿瘤的方法，所述方法包括对有需要的哺乳动物、特别是人给予治疗有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药或者本发明的药物组合物。根据一个实施方式，所述肿瘤是通过抑制蛋白激酶而得到抑制的。

通常，治疗有效的日剂量为约 0.001 mg/kg 至约 100 mg/kg；优选的治疗有效剂量为约 0.01 mg/kg 至约 50 mg/kg；更优选的治疗有效剂量为约 1 mg/kg 至约 25 mg/kg。

本文中所提供的有效剂量的范围并非意图限制本发明的范围，而是代表优选的剂量范围。但是，最优选的剂量可针对个别个体而进行调整，这是本领域技术人员所了解且可决定的（例如参阅 Berkow 等人编著，Merck 手册，第 16 版，Merck 公司，Rahway, N.J., 1992）。

本发明化合物可以与一种或多种其它的本发明化合物或者一种或多种其它抗癌药物联合或组合使用，以治疗和/或预防肿瘤。可以与本发明化合物联用的药物包括但不限于多西他赛、吉西他滨、顺铂、卡铂、格列卫、替莫唑胺、阿霉素、达卡巴嗪、特罗凯、依托泊苷、柔红霉素以及阿糖胞苷等。

本发明化合物的制备

以下反应方案示例性地说明本发明化合物的制备方法。

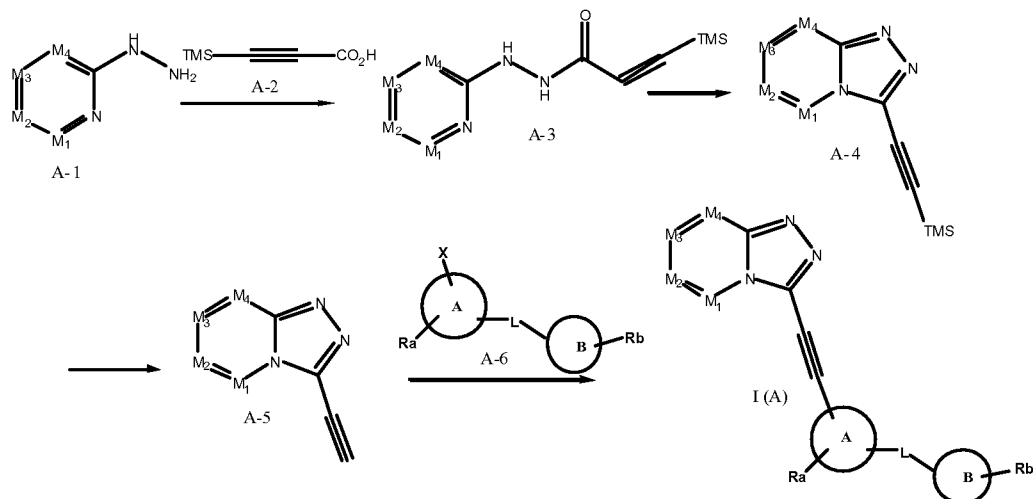
本领域技术人员应当理解，在以下描述中，只有当取代基的组合可以得到稳定的化合物时，这类取代基的组合才是允许的。

本领域技术人员还应当理解，在下文所述的方法中，中间体化合物官能团可能需要由适当的保护基保护。这样的官能团包括羟基、氨基、巯基及羧酸。合适的羟基保护基包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基（例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基）、四氢吡喃基、苄基等。合适的氨基、脒基及胍基的保护基包括叔丁氧羰基、苄氧羰基等。合适的巯基保护基包括-C(O)-R”（其中 R”为烷基、芳基或芳烷基）、对甲氧基苄基、三苯甲基等。合适的羧基保护基包括烷基、芳基或芳烷基酯类。

保护基可根据本领域技术人员已知的和如本文所述的标准技术来引入和除去。

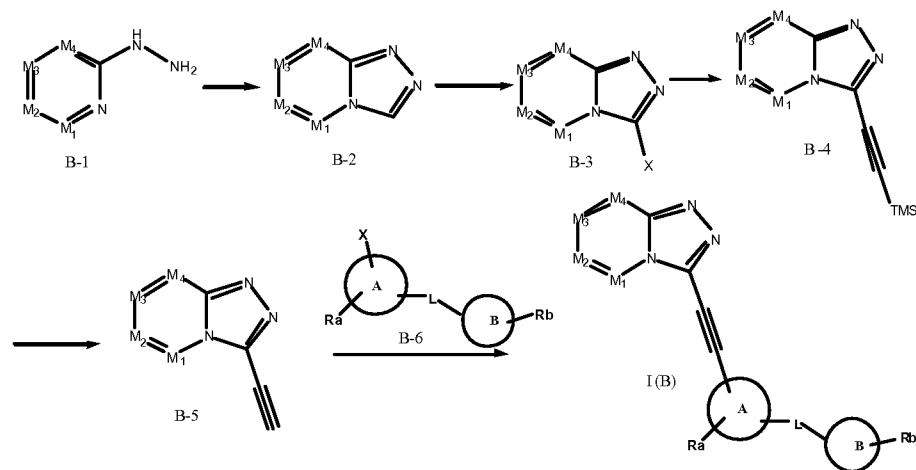
保护基的使用详述于 Greene, T. W.与 P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, (1999), 4th Ed., Wiley 中。保护基还可为聚合物树脂。

本发明通式 I 所示化合物可通过方法 A-E 来制备。



方法 A

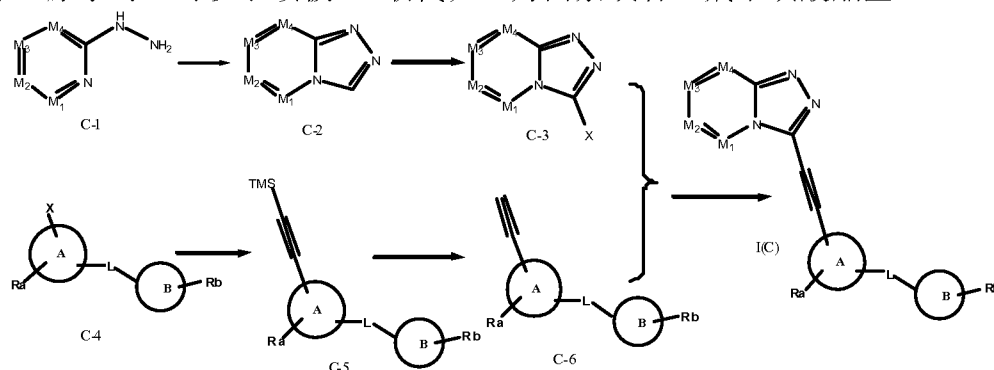
方法 A 包括以下步骤：(1) 使胍基化合物 A-1（其是可商购的或通过本领域技术人员已知的方法制备的）在通常的缩合条件下（如缩合剂法、混合酸酐法、活化法等）与 A-2 缩合得到酰肼 A-3；(2) 使酰肼 A-3 缩合关环得到中间体 A-4，关环可以采用在适当溶剂（如水，甲醇，乙醇，异丙醇，甲苯，二甲苯，冰醋酸，DMF，THF 等）中通过酸催化（如冰醋酸，盐酸，氯化亚砷，三氯氧磷，五氯化磷等）或者碱催化（如碳酸钾，氢氧化钾，氢氧化钠，碳酸钠等）反应；(3) 使中间体 A-4 脱除保护基得到 A-5，脱保护可以采用稀盐酸，碳酸钾或者 TBAF 等试剂；(4) 使中间体 A-5 与 A-6 在过渡金属催化下进行偶联反应得到通式 I(A) 所示化合物，偶联反应采用钯催化剂（如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 PdAc_2 、 $\text{Pd}_2(\text{Dba})_3$ 、 $\text{PdPPh}_3\text{Cl}_2$ 等）、铜盐（如氯化亚铜、溴化亚铜、碘化亚铜等），和各种有机碱或者无机碱（如三乙胺、DIPEA、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠等）在适当溶剂（如 THF、甲苯、DMF 等）和温度（如 20-150 度）下反应得到。在方法 A 中，M1、M2、M3 和 M4 为 C 原子或杂原子，当为 C 原子时还可以继续被 Rt 取代；X 为卤素或者三氟甲磺酸酯基。



方法 B

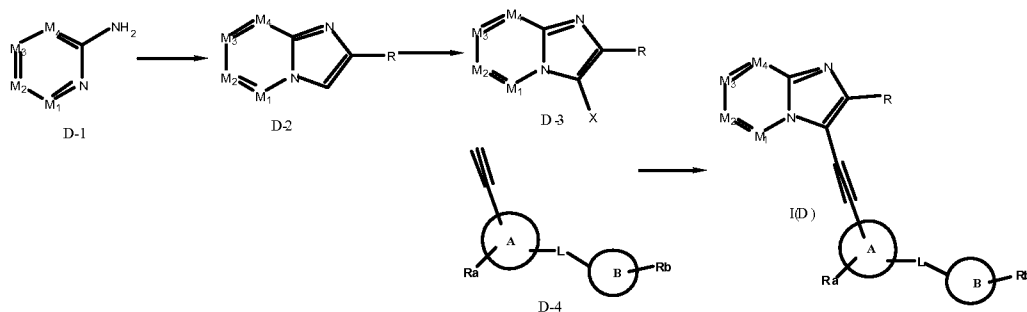
方法 B 包括以下步骤：(1) 使胍基化合物 B-1（其是可商购的或通过本领域技术人员已知的方法制备的）与甲酸或甲酸酯或原甲酸酯等经过加热关环得到中间体 B-2；(2) 使中间体 B-2 在各种卤代试剂（如 Cl_2 、 Br_2 、 I_2 、NIS、NBS、NCS、 ICl 、 IBr 等）作用下进行卤代反应得到中间体 B-3；(3) 使中间体 B-3 与 TMS 保护的乙炔在过渡金属催化下进行偶联反应得到中间体 B-4，偶联反应采用钯催化剂（如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 PdAc_2 、 $\text{Pd}_2(\text{Dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ 等）、铜盐（如氯化亚铜、溴化亚铜、碘化亚铜等）和各种有机碱或者无机碱（如

三乙胺、DIPEA、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠等)在适当溶剂(如 THF、甲苯、DMF 等)和温度(如 20-150 度)下反应得到; (4) 使中间体 B-4 脱除保护基得到 B-5, 脱保护可以采用稀盐酸、碳酸钾或者 TBAF 等试剂; (5) 使中间体 B-5 与 B-6 在过渡金属催化下进行偶联反应得到通式 I(B)所示化合物, 偶联反应采用钯催化剂(如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 PdAc_2 、 $\text{Pd}_2(\text{Dba})_3$ 、 $\text{PdPPh}_3\text{Cl}_2$ 等)、铜盐如(氯化亚铜、溴化亚铜、碘化亚铜等)和各种有机碱或者无机碱(如三乙胺、DIPEA、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠等)在适当溶剂(如 THF、甲苯、DMF 等)和温度(如 20-150 度)下反应得到。在方法 B 中, M_1 、 M_2 、 M_3 和 M_4 为 C 原子或 N 原子, 当为 C 原子时还可以继续被 R_t 取代; X 为卤素或者三氟甲磺酸酯基。



方法 C

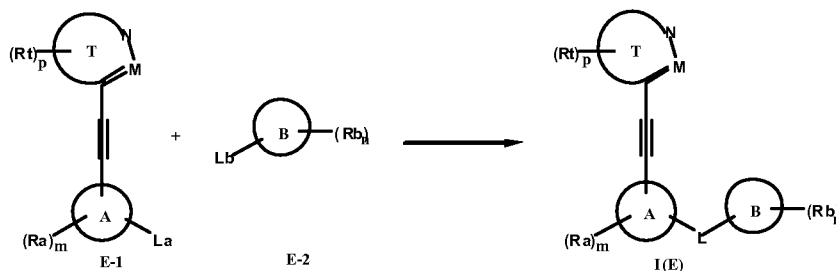
方法 C 包括以下步骤: (1) 使肼基化合物 C-1 (其是可商购的或通过本领域技术人员已知的方法制备的) 与甲酸或甲酸酯或原甲酸酯等经过加热关环得到中间体 C-2; (2) 使中间体 C-2 在各种卤代试剂(如 Cl_2 、 Br_2 、 I_2 、NIS、NBS、NCS、ICl、IBr 等)作用下进行卤代反应得到中间体 C-3; (3) 使中间体 C-4 与 TMS 保护的乙炔在过渡金属催化下进行偶联反应得到中间体 C-5, 偶联反应采用钯催化剂(如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 PdAc_2 、 $\text{Pd}_2(\text{Dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ 等)、铜盐(如氯化亚铜、溴化亚铜、碘化亚铜等)和各种有机碱或者无机碱(如三乙胺、DIPEA、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠等)在适当溶剂(如 THF、甲苯、DMF 等)和温度(如 20-150 度)下反应得到; (4) 使中间体 C-5 脱除保护基得到 C-6, 脱保护可以采用稀盐酸、碳酸钾或者 TBAF 等试剂; (5) 使中间体 C-3 与 C-6 在过渡金属催化下进行偶联反应得到 I(C), 偶联反应采用钯催化剂(如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 PdAc_2 、 $\text{Pd}_2(\text{Dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ 等)、铜盐(如氯化亚铜、溴化亚铜、碘化亚铜等)和各种有机碱或者无机碱(如三乙胺、DIPEA、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠等)在适当溶剂(如 THF、甲苯、DMF 等)和温度(如 20-150 度)下反应得到。在方法 C 中, M_1 、 M_2 、 M_3 和 M_4 为 C 原子或 N 原子, 当为 C 原子时还可以继续被 R_t 取代; X 为卤素或者三氟甲磺酸酯基。



方法 D

方法 D 包括以下步骤: (1) 使芳香基胺 D-1 (其是可商购的或通过本领域技术人员已知的方法制备的) 与各种卤代的醛、酮或者相应的缩醛、缩酮(如 2-氯乙醛、2-溴乙醛、2-氯乙醛缩醛、2-溴丙酮、1-溴-2-丁酮、2-溴-1-环丙基乙酮、3-溴-1-三氟甲基-2-丙酮或溴代丙酮酸甲酯等)在酸(浓盐酸、氢溴酸等)或者碱(TEA、碳酸钠等)催化下环合得到

中间体 D-2; (2) 使中间体 D-2 在各种卤代试剂 (如 Cl_2 、 Br_2 、 I_2 、NIS、NBS、NCS、 ICl 、 IBr 等) 作用下进行卤代反应得到中间体 D-3; (3) 使中间体 D-3 与 D-4 在过渡金属催化下进行偶联反应得到 I(D), 偶联反应采用钯催化剂 (如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 PdAc_2 、 $\text{Pd}_2(\text{Dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh})_3\text{Cl}_2$ 等)、铜盐 (如氯化亚铜、溴化亚铜、碘化亚铜等) 和各种有机碱或者无机碱 (如三乙胺、DIPEA、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠等) 在适当溶剂 (如 THF、甲苯、DMF 等) 和温度 (如 20-150 度) 下反应得到。在方法 D 中, M1、M2、M3 和 M4 为 C 原子或 N 原子, 当为 C 原子时还可以继续被 Rt 取代; X 为卤素或者三氟甲磺酸酯基。

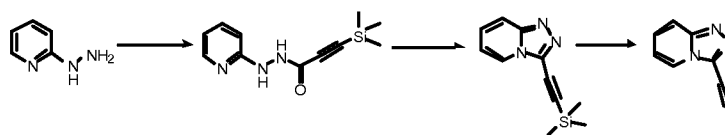


方法 E

- 方法 E 包括以下步骤: (1) 采用方法 A-D 的合成方法或者其它文献方法得到芳基乙炔中间体 E-1 和中间体 E-2, 其中 La 和 Lb 分别为酰基和氨基或者氨基和酰基; (2) 采用传统的酰胺键缩合方法, 合成得到目标化合物 I(E)。

中间体制备

中间体 1: 3-乙炔基-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶



第一步: 三甲基硅基-丙酸-N'-吡啶-2-基-酰肼

将N-甲基吗啉(0.27 mL, 2.5 mmol)缓慢加入至三甲基硅基丙炔酸(0.39 g, 2.75 mmol)的乙酸乙酯(20 mL)溶液, 冰浴冷却, 再向上述溶液中缓慢滴加氯甲酸异丙酯(2.0 M 甲苯溶液, 1.25 mL, 2.5 mmol), 滴加完毕后继续搅拌2小时。反应完毕, 向反应液中加入冰水(20 mL)淬灭反应, 分出有机相。有机相分别用饱和碳酸氢钠溶液、水和饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到黄色油状物(混酐)。将此油状物溶于无水四氢呋喃(30 mL)中, 搅拌下加入2-胍基吡啶(0.24 g, 2.25 mmol), 继续搅拌1小时。减压浓缩除去溶剂, 剩余物直接用硅胶柱层析分离纯化得到三甲基硅基丙炔酰基-N'-吡啶基-2-酰肼(黄色固体, 0.5 g), 收率88%。¹H-NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.15(s, 1H), 7.53-7.57(m, 1H), 6.80-6.83(m, 1H), 6.74(s, 1H), 0.21(s, 9H)。MS m/z (ESI): 234.1[M+H]。

第二步: 3-三甲基硅基乙炔基-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶

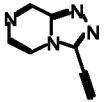
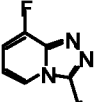
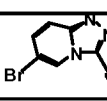
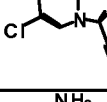
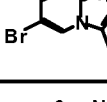
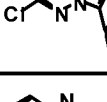
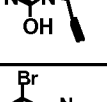
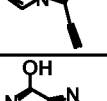
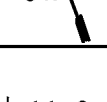
将三甲基硅基-丙酸-N'-吡啶-2-基-酰肼(0.5 g, 2.1 mmol)溶于三氯氧磷(5 mL)中。将混合物在 60°C 下加热搅拌 18 小时。反应完毕, 将反应液冷却至室温, 减压浓缩除去过量三氯氧磷, 剩余物用二氯甲烷(50 mL)溶解, 用饱和碳酸氢钠溶液中和至碱性, 分出有机相。有机相分别用水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 浓缩物直接用于下一步反应。

第三步: 3-乙炔基-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶

将上述浓缩物溶解于四氢呋喃(8 mL)中, 然后滴加四丁基氟化铵水溶液(809 mg 四丁基氟化铵溶于 0.5 mL 水配成的溶液), 室温搅拌 2 小时。反应液减压浓缩, 加入水(2 mL)和二氯甲烷(15 mL)萃取, 有机相分别用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 浓缩物用硅胶柱层析分离纯化得到中间体 3-乙炔基-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶(黄色固体, 242

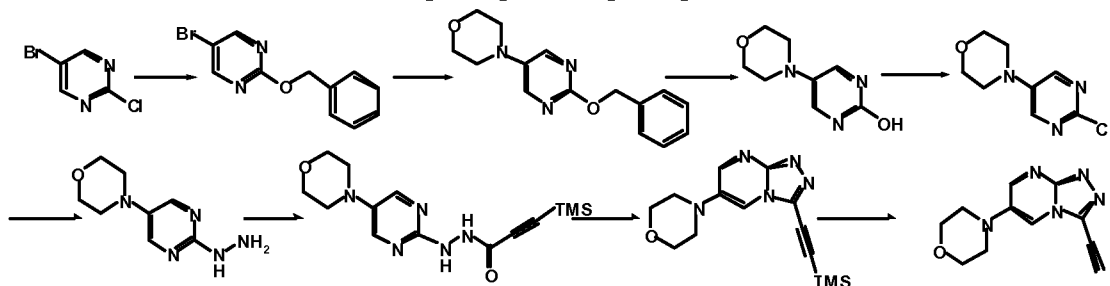
mg), 收率 85%。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.48 (d, *J*=6.6Hz, 1H), 7.91(d, *J*=9.3Hz, 1H), 7.51(t, *J*=8.1Hz, 1H), 7.15(t, *J*=6.6Hz, 1H), 5.34(s, 1H)。MS m/z (ESI): 144.1[M+H]。

以不同的胍基吡啶、胍基嘧啶和胍基吡嗪等为原料, 采用与中间体 1 类似的合成方法得到以下芳基乙炔中间体 2~中间体 10。

编号	结构	H ¹ -NMR	ESI ⁺ [M+H]
2		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 9.52(s, 1H), 8.55(d, <i>J</i> =3.9Hz, 1H), 8.07(d, <i>J</i> =4.5Hz, 1H), 5.43(s, 1H)	145.1
3		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.07(d, <i>J</i> =6.0, 1H), 7.25-6.93(m, 2H), 3.87(s, 1H)	162.1
4		(300MHz, CDCl ₃): δ 7.99(s, 1H), 7.93(d, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 7.14(d, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 3.79(s, 1H)	222.2
5		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.37(s, 1H), 7.75(dd, <i>J</i> =7.5, 1.5Hz, 1H), 7.42(dd, <i>J</i> =7.2, 1.2 Hz, 1H), 3.87(s, 1H)	178.0
6		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.29(s, 1H), 6.83(s, 1H), 4.00(s, 1H)	236.9
7		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.15(d, <i>J</i> =9.6Hz, 1H), 7.23(d, <i>J</i> =9.6Hz, 1H), 3.83(s, 1H)	179.1
8		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 7.61(d, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 6.71(d, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 4.58(s, 1H)	161.1
9		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.21(1H, d, <i>J</i> =4.8Hz), 7.61(1H, d, <i>J</i> =5.4Hz), 6.91(1H, t, <i>J</i> =5.1Hz), 3.87(1H, s)	221.8
10		(400MHz, DMSO-d ₆): δ 7.39(1H, d, <i>J</i> =4.4Hz), 7.01(1H, d, <i>J</i> =5.6Hz), 5.34(1H, s)	160.9

5

中间体 11: 3-乙炔基-6-吗啡啉-4-基-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]嘧啶



第一步: 2-苯氧基-5-溴代-嘧啶

将5-溴-2-氯-嘧啶 (10 g, 51.7 mmol) 及苄醇 (6.4 ml, 62 mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (140 mL) 中, 向其中加入叔丁醇钾 (6.96 g, 62 mmol), 室温反应2 h。反应结束后,

10

向反应液中加入水，析出固体。减压过滤收集固体，滤饼用少量甲醇洗涤，干燥，得到2-苄氧基-5-溴代-嘧啶(白色固体, 10.2 g)。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.65(2H, d, *J*=0.8Hz), 7.44-7.47(2H, m), 7.31-7.44(3H, m), 5.42(2H, s)。MS m/z (ESI): 265.80[M+H]。

第二步: 4-(2-苄氧基-嘧啶-5-基)-吗啡啉

- 5 将2-苄氧基-5-溴-嘧啶 (5.3 g, 20 mmol) 及吗啉 (2.1 mL, 24 mmol) 溶于1,4-二氧六环 (60 mL) 中，氩气保护下向其中加入Pd₂(dba)₃ (920 mg, 1 mmol)、2-(二叔丁基膦基)-联苯 (1.2 g, 4 mmol) 及叔丁醇钠 (2.3 g, 24 mmol)，混合物加热至50⁰C反应2h。反应结束后，冷却至室温，向反应液中加入水，用乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥有机相，过滤，蒸干溶剂，硅胶柱层析纯化得到4-(2-苄氧基-嘧啶-5-基)-吗啡啉(黄色固体, 4.75 g)。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.29(2H, s), 7.43-7.45(2H, m), 7.27-7.37(3H, m), 5.38(2H, s), 3.83(4H, t, *J*=4.8Hz), 3.11(4H, t, *J*=4.8Hz)。MS m/z (ESI): 271.90[M+H]。
- 10

第三步: 5-吗啡啉-4-基-嘧啶-2-醇

- 将4-(2-(苄氧基)嘧啶-5-基)吗啉 (4.75 g, 17.489 mmol) 溶于4N 氯化氢的二氧六环溶液 (57 mL) 中，加热至50⁰C反应1h。反应结束后，反应液冷却至室温，析出的固体过滤收集，用石油醚洗涤，干燥，得到5-吗啡啉-4-基-嘧啶-2-醇(黄色固体, 3.81g)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.56(2H, s), 3.71(4H, t, *J*=4.8Hz), 3.02(4H, t, *J*=2.0Hz)。MS m/z (ESI): 181.95[M+H]。
- 15

第四步: 4-(2-氯-嘧啶-5-基)-吗啡啉

- 5-吗啉-2-羟基嘧啶盐酸盐 (3.76 g, 17.3 mmol) 及二乙基苯胺 (5.54 ml, 34.64 mmol) 溶于乙腈 (75 ml)，向其中加入三氯氧磷 (8 mL, 86.6 mmol)，然后加热回流3.5 h。反应结束后，冷却至室温，向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液中和，二氯甲烷萃取，无水硫酸钠干燥有机相，过滤，蒸干溶剂，硅胶柱层析纯化得到4-(2-氯-嘧啶-5-基)-吗啡啉 (黄色固体, 2.26 g)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.22(2H, s), 3.87(4H, t, *J*=4.8Hz), 3.20(4H, t, *J*=4.8Hz)。MS m/z (ESI): 199.90[M+H]。
- 20

- 25 第五步: (5-吗啡啉-4-基-嘧啶-2-基)-胂

- 将4-(2-氯嘧啶-5-基)吗啉 (2.06 g, 10.34 mmol) 溶于乙醇 (6 mL)，向其中加入64% 水合胂 (4.05 g, 51.71 mmol)，反应液加热回流3h。TLC检测反应结束后，冷却至室温，析出固体，减压过滤，滤饼用冷水洗涤，干燥得到(5-吗啡啉-4-基-嘧啶-2-基)-胂 (黄色固体, 1.57 g)。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.18(2H, s), 3.83(4H, t, *J*=4.8Hz), 3.04(4H, t, *J*=4.8Hz)。MS m/z (ESI): 196.00[M+H]。
- 30

第六步: 三甲基硅基-丙酸 N'-(5-吗啡啉-4-基-嘧啶-2-基)-酰胂

- 将3-甲基硅基丙炔酸(1.49 g, 14.478 mmol)和4-甲基吗啉(0.97 mL, 8.86 mmol)溶于无水乙酸乙酯 (30 mL)，向其中加入氯甲酸异丙酯 (2M溶液, 4.43 mL, 8.86 mmol)，室温搅拌3h后，有机相分别用水，饱和NaHCO₃溶液及饱和NaCl溶液洗涤，蒸干有机相，残余物溶于无水四氢呋喃 (20 mL)，向其中缓慢加入(5-吗啡啉-4-基-嘧啶-2-基)胂 (1.57 g, 8.06 mmol)，室温搅拌0.5h，TLC检测反应结束后，向其中加入水，用二氯甲烷萃取，无水硫酸钠干燥有机相，过滤，蒸干溶剂，硅胶柱层析纯化得到三甲基硅基-丙酸 N'-(5-吗啡啉-4-基-嘧啶-2-基)-酰胂 (黄色固体, 1.98 g)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.15(2H, s), 3.84(4H, t, *J*=4.8Hz), 3.05(4H, t, *J*=4.8Hz), 0.18(9H, s)。MS m/z (ESI): 319.90[M+H]。
- 35

- 40 第七步: 6-吗啡啉-4-基-3-三甲基硅基乙炔基-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]嘧啶

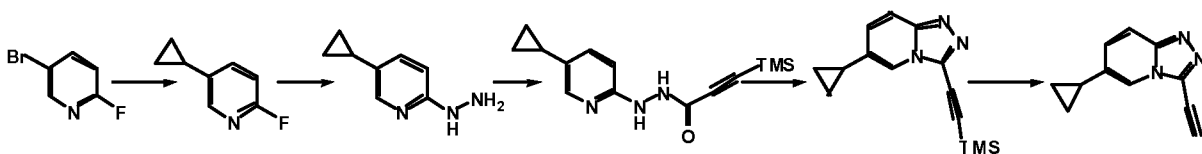
- 将三甲基硅基-丙酸 N'-(5-吗啡啉-4-基-嘧啶-2-基)-酰胂 (1.98 g, 6.23 mmol) 溶于四氢呋喃 (40 mL)，氮气保护下向其中加入三苯基膦 (1.96 g, 7.47 mmol)、叠氮三甲基硅烷 (1.07mL, 8.10 mmol) 及二异丙基偶氮二羧酸酯 (1.35 mL, 6.85 mmol)。此混合物在室温搅拌3h。TLC检测反应结束后，向其中加入水，二氯甲烷萃取，无水硫酸钠干燥有机相，过滤，蒸干溶剂，硅胶柱层析纯化得到6-吗啡啉-4-基-3-三甲基硅基乙炔基-[1,2,4]三氮唑
- 45

[4,3-a]嘧啶(987 mg, 黄色固体)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.63(1H, d, *J*=2.8Hz), 7.56(1H, d, *J*=2.8Hz), 3.92(4H, t, *J*=4.8Hz), 3.18(4H, t, *J*=4.8Hz), 0.32(9H, s)。MS *m/z* (ESI): 301.90[M+H]。

第八步: 3-乙炔基-6-吗啡啉-4-基-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]嘧啶

- 5 采用中间体 1 第三步相同的方法合成得到中间体 3-乙炔基-6-吗啡啉-4-基-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]嘧啶(黄色固体, 228mg)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.68(1H, d, *J*=2.8Hz), 7.64(1H, d, *J*=2.8Hz), 3.93(4H, t, *J*=4.8Hz), 3.83(1H, s), 3.20(4H, t, *J*=4.8Hz)。MS *m/z* (ESI): 229.95[M+H]。

- 10 中间体 12: 6-环丙基-3-乙炔-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶



第一步: 5-环丙基-2-氟-吡啶

- 将5-溴-2-氟-吡啶(1.41 g, 8 mmol)及环丙基硼酸(1.37 g, 16 mmol)混于甲苯/水(26 mL/1.3 mL)中, 向其中加入磷酸钾(7.46 g, 28 mmol), 氩气保护下向其中加入Pd(OAc)₂(90 mg, 0.4 mmol)及三环己基膦(224 mg, 0.8 mmol), 混合物加热至80⁰C反应16 h。TLC检测反应结束后, 冷却至室温, 向其中加入水, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 蒸干溶剂, 硅胶柱层析纯化得到5-环丙基-2-氟-吡啶(黄色油状物, 647 mg)。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.99(1H, s), 7.59(1H, td, *J*=10.0, 2.0Hz), 6.95(1H, d, *J*=8.4Hz), 1.95-1.99(1H, m), 1.01-1.05(2H, m), 0.69-0.73(2H, m)。MS *m/z* (ESI): 138.00[M+H]。

- 20 第二步: (5-环丙基-吡啶-2-基)-肼

将5-环丙基-2-氟-吡啶(0.32 g, 2.34 mmol)溶于乙醇(2 mL), 向其中加入64% 水合肼(2.27 mL, 46.7mmol), 反应液加热回流过夜。TLC检测反应结束后, 冷却至室温, 蒸干溶剂, 残余物溶于二氯甲烷, 用水洗涤, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 蒸干溶剂, 得到褐色油状液体(0.35 g), 未经纯化, 直接投入下一反应。MS *m/z* (ESI): 150.00[M+H]。

- 25 第三步: 三甲基硅基-丙酸 N'-(5-环丙基-吡啶-2-基)-酰肼

- 将3-甲基硅基丙炔酸(0.41 g, 2.86 mmol), 4-甲基吗啉(0.29 mL, 2.6 mmol)溶于乙酸乙酯(10 mL), 向其中加入氯甲酸异丙酯(2M, 1.3 mL, 2.6 mmol), 室温搅拌3h后, 反应液分别用水, 饱和NaHCO₃溶液及饱和NaCl溶液洗涤, 蒸干有机相, 残余物溶于四氢呋喃(10 mL), 后向其中缓慢加入(5-环丙基-2-基)肼(0.35 g, 2.34 mmol), 室温搅拌0.5h, TLC检测反应结束后, 向其中加入水, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 蒸干溶剂, 硅胶柱层析纯化得到三甲基硅基-丙酸 N'-(5-环丙基-吡啶-2-基)-酰肼(黄色固体, 0.11 g)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.90(1H, d, *J*=1.6Hz), 7.26-7.29(1H, m), 6.69(1H, d, *J*=8.4Hz), 1.77-1.83(1H, m), 0.90-0.95(2H, m), 0.58-0.62(2H, m), 0.22(9H, s)。MS *m/z* (ESI): 273.95 [M+H]。

- 35 第四步: 6-环丙基-3-三甲基硅基乙炔基-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶

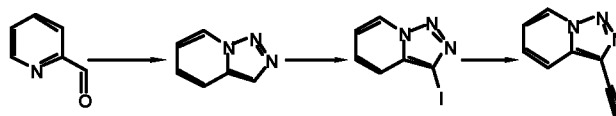
- 将三甲基硅基-丙酸 N'-(5-环丙基-吡啶-2-基)-酰肼(0.1 g, 0.366 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL), N₂保护下向其中加入三苯基膦(0.115 g, 0.439 mmol)、叠氮三甲基硅烷(0.063 mL, 0.476 mmol)及二异丙基偶氮二羧酸酯(0.079 mL, 0.403 mmol)。此混合物于室温搅拌2h, TLC检测反应结束后, 向其中加入水, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 蒸干溶剂, 硅胶柱层析纯化得到6-环丙基-3-三甲基硅基乙炔基-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶(黄色油状物, 44 mg)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.91(1H, s), 7.73(1H, d, *J*=9.2Hz), 7.07(1H, dd, *J*=9.2, 1.2Hz), 1.95-1.99(1H, m), 1.03-1.08(2H, m), 0.74-0.78(2H, m), 0.34(9H, s)。

MS m/z (ESI): 255.90 [M+H]。

第五步: 6-环丙基-3-乙炔基-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶

将6-环丙基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (44 mg, 0.173 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL), 向其中加入三水合四正丁基氟化铵 (71 mg, 0.224 mmol), 室温反应20min。TLC检测反应结束, 向反应液中加入水, 二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸干溶剂硅胶柱层析纯化得到6-环丙基-3-乙炔基-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶 (白色固体, 19mg)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.96(1H, s), 7.79(1H, d, *J*=9.6Hz), 7.12(1H, d, *J*=9.2Hz), 3.84(1H, s), 1.93-2.03(1H, m), 1.04-1.09(2H, m), 0.74-0.78(2H, m)。MS m/z (ESI): 184.00[M+H]。

中间体 13: 3-乙炔基-[1,2,3]三氮唑[1,5-a]吡啶



第一步: [1,2,3]三氮唑[1,5-a]吡啶

将原料 2-吡啶甲醛 (1.0 g) 用乙醇(15 mL)溶解, 加入水合肼 (50% 水溶液, 4.67 g), 回流 4 个小时。反应液冷却到室温, 减压浓缩后加水, 水溶液用乙酸乙酯萃取, 乙酸乙酯层用水洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干得到黄色油状物, 定量收率。

将上步做好的油状物 (320 mg) 用二氯甲烷 (8 mL) 溶解, 加入碘苯二乙酸酯 (1.3 g), 反应混合物在室温搅拌 2 小时。LC-MS 监测反应原料消失, 倒入水中, 水溶液用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取, 乙酸乙酯层用水洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干, 所得粗品用快速柱层析分离, 分离得到目标产物 210mg。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.68(dd, 1H, *J*=0.8Hz, 6.8Hz), 8.00(s, 1H), 7.68(dd, 1H, *J*=0.8Hz, 8.8Hz), 7.19(m, 1H, *J*=6.8Hz), 6.92(m, 1H, *J*=0.8Hz, 6.8Hz)。

第二步: 3-碘-[1,2,3]三氮唑[1,5-a]吡啶

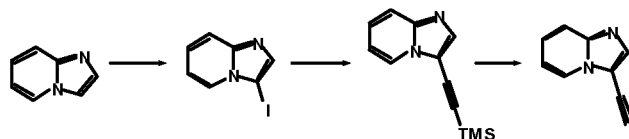
将[1,2,3]三唑[1,5-a]吡啶 (119 mg) 用冰醋酸(2 mL)溶解, 加入 N-碘代丁二酰亚胺 (225 mg), 反应混合物在室温搅拌 2 小时。LC-MS 监测反应原料消失, 倒入水中, 水溶液用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取, 乙酸乙酯层用水洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干, 所得粗品用快速柱层析分离, 分离得到目标产物 210 mg。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.73(dd, 1H, *J*=0.8Hz, 7.2Hz), 7.62(dd, 1H, *J*=0.8Hz, 8.8Hz), 7.33(m, 1H), 7.06(m, 1H)。MS m/z (ESI): 245.9[M+H]。

第三步: 3-乙炔基-[1,2,3]三氮唑[1,5-a]吡啶

将碘代物(700 mg)和 Pd(PPh₃)₄(485 mg), 碘化亚铜(26 mg), N,N-二异丙基乙胺(1.08 g), 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 置换氩气保护后加入三甲基硅乙炔(823 mg)。在 80 °C 搅拌反应过夜, TLC 监测反应已经结束。用乙酸乙酯和水萃取, 合并有机相干燥后用饱和食盐水洗涤, 干燥后过滤蒸干得到粗产品, 柱层析纯化得到目标化合物(550 mg)为棕色固体。

将化合物 3-((三甲基硅基)乙炔基)-[1,2,3]三唑[1,5-a]吡啶(215 mg)溶解在四氢呋喃(5 mL)中在室温搅拌下加入四丁基氟化铵(630 mg)。室温下搅拌反应 1 小时, TLC 监测反应已经结束。将反应体系蒸干得到粗产品, 经过柱层析纯化得到目标化合物(140 mg)为黄色固体。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.74(dd, 1H, *J*=0.8Hz, 9.6Hz), 7.82(d, 1H, *J*=12Hz), 7.38(m, 1H), 7.06(m, 1H), 3.49(s, 1H)。MS m/z (ESI): 144.00[M+H]。

中间体 14: 3-乙炔基咪唑[1,2-a]吡啶



第一步：3-碘-咪唑[1,2-a]吡啶

将咪唑[1,2-a]吡啶(1.18 g, 0.1 mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL)中,冰浴冷却下分批加入 N-碘代丁二酰亚胺(2.7 g, 0.12 mol), 加完继续在室温搅拌过夜。反应完毕, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液(20 mL)淬灭反应, 继续搅拌 1 小时, 析出黄色固体, 减压过滤收集固体, 固体用蒸馏水洗涤, 干燥, 得到中间体 3-碘-咪唑[1,2-a]吡啶(黄色固体, 1.85 g), 收率 76%。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.35(d, *J*=5.4Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.62(d, *J*=6.9Hz, 1H), 7.36(t, *J*=5.4Hz, 1H), 7.09(d, *J*=5.4Hz, 1H)。MS m/z (ESI): 244.9[M+H]。

第二步：3-三甲基硅基乙炔基-咪唑[1,2-a]吡啶

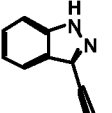
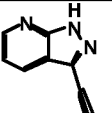
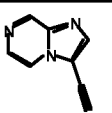
将 3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶(3.6 g, 15 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(30 mL)中, 向其中加入乙炔基三甲基硅烷(2.16 mL, 19.5 mmol)和二异丙基乙胺(3.72 mL, 22.5 mmol), 上述混合物用氮气鼓泡 5 分钟置于封管中, 继续加入四三苯基磷铯(867 mg, 0.75 mmol)和碘化亚铜(214 mg, 1.125 mmol), 氮气保护下加热至 60°C 反应过夜。反应结束后, 冷却至室温, 加水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取(50mL×3), 合并有机相。有机相分别用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到棕色油状物, 未经纯化直接投入下一反应。

第三步：3-乙炔基-咪唑[1,2-a]吡啶

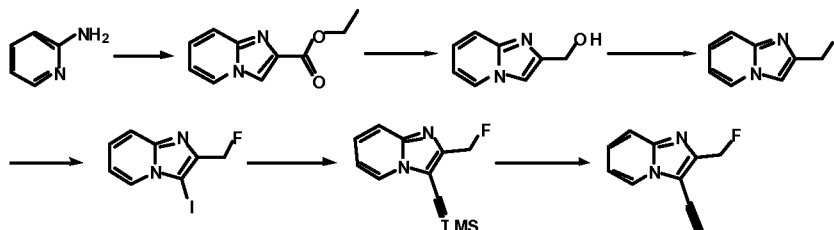
将上述油状物溶解于四氢呋喃(20 mL)中, 然后滴加四丁基氟化铵水溶液(809 mg 四丁基氟化铵溶于 0.5 mL 水配成的溶液), 室温搅拌 2 小时。反应液减压浓缩, 加入水(2 mL)和二氯甲烷(15 mL)萃取, 有机相分别用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 浓缩物用硅胶柱层析分离纯化得到中间体 3-乙炔基-咪唑[1,2-a]吡啶(黄色固体, 242 mg), 收率 85%。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.29(d, *J*=5.4Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.67(d, *J*=6.9Hz, 1H), 7.28(m, 1H), 6.94(d, *J*=5.4Hz, 1H), 3.81(s, 1H)。MS m/z (ESI): 143.1[M+H]。

以 6-氯-咪唑[1,2-a]吡啶, 6-氯-咪唑[1,2-b]哒嗪, 咪唑[1,2-b]哒嗪, 1-甲基-1H-咪唑, 1H-吡啶和 1H-吡啶[3,4-b]吡啶为原料, 采用中间体 14 类似的方法合成得到以下中间体 15~中间体 20。

编号	结构	¹ H-NMR	ESI ⁺ [M+H]
15		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.37(d, <i>J</i> =0.6Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.61(d, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 7.24-7.26(m, 1H), 3.84(s, 1H)	177.1
16		(400MHz, CDCl ₃): δ 8.27(s, 1H), 7.83(d, <i>J</i> =9.6Hz, 1H), 7.32(d, <i>J</i> =9.6Hz, 1H), 3.88(s, 1H)	178.1
17		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 8.67(dd, <i>J</i> =1.5, 4.5Hz, 1H), 8.21(d, <i>J</i> =8.7Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.33(dd, <i>J</i> =4.5, 8.7Hz, 1H), 4.89(s, 1H)	144.2
18		(300MHz, CD ₃ OD): δ 7.66(s, 1H), 7.21(s, 1H), 4.05(s, 1H), 3.71(s, 3H)	107.1

19		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 13.4(s, 1H), 7.69(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.58(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.40(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.21(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.47(s, 1H)	143.1
20		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 14.0(s, 1H), 8.59(dd, $J=1.8, 4.8$ Hz, 1H), 2.21(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.30(dd, $J=4.8, 7.8$ Hz, 1H), 4.56(s, 1H)	144.2
21		(400MHz, CDCl ₃): δ 9.14 (s, 1H), 8.23 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.04(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 3.85(s, 1H).	144.1

中间体 22: 3-乙炔基-2-氟甲基-咪唑[1,2-a]吡啶



第一步: 咪唑[1,2-a]吡啶-2-甲酸乙酯

- 5 将 2-氨基吡啶(3 g, 32 mmol)溶于无水乙醇(15 mL)中, 冰浴冷却下向上述溶液中缓慢滴加 3-溴丙酮酸乙酯(6.4 g, 38 mmol), 滴加完毕, 反应液加热至 80°C 搅拌 2 小时。薄层色谱监测反应结束, 减压蒸去大部分溶剂, 剩余物用乙酸乙酯溶解, 有机相分别用饱和碳酸氢钠溶液, 水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。浓缩物用硅胶柱层析分离纯化得到中间体咪唑[1,2-a]吡啶-2-甲酸乙酯(黄色固体, 3.3 g)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.17(s, 1H), 8.12(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.67(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.22-7.24(m, 1H), 6.86(t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.42-4.48(q, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.41-1.45(t, $J=6.0$ Hz, 3H)。MS m/z (ESI): 190.2[M+H]。

第二步: 咪唑[1,2-a]吡啶-2-基-甲醇

- 15 将咪唑[1,2-a]吡啶-2-甲酸乙酯(2 g, 10.5 mmol)溶解在无水四氢呋喃(10 mL)中的溶液, 缓慢滴加到冰浴冷却下的四氢铝锂(1.2 g, 31.5 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液中。滴加完毕, 反应液缓慢升温至室温继续反应 2h 至反应结束。反应液再次用冰浴冷却, 慢慢用 15%的氢氧化钠水溶液淬灭反应, 继续搅拌 1 小时。减压过滤, 滤液浓缩后直接用硅胶柱层析分离纯化得到中间体咪唑[1,2-a]吡啶-2-基-甲醇(黄色固体, 1.4 g)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.98(d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.43(d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.05-7.10(m, 1H), 6.89(s, 2H), 6.66-6.89(m, 1H), 4.73(s, 2H)。MS m/z (ESI): 148.2 [M+H]。

第三步: 2-氟甲基-咪唑[1,2-a]吡啶

- 25 将咪唑[1,2-a]吡啶-2-基-甲醇(0.5 g, 3.38 mmol)溶解在二氯甲烷(8 mL)中, 冰浴冷却下向上述溶液缓慢滴加二乙胺基三氟化硫试剂(0.5 mL, 4.10 mmol)。滴加完毕, 继续在室温下反应过夜。反应完毕, 反应液降温至 0 °C, 用饱和氯化铵溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 有机相分别用饱和碳酸氢钠溶液、水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。浓缩物直接用硅胶柱层析分离纯化得到中间体 2-氟甲基-咪唑[1,2-a]吡啶(黄色固体, 0.4 g), 收率 79%。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.10(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.58(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.17-7.21(m, 1H), 6.78-6.81(m, 1H), 5.61(s, 1H), 5.49(s, 1H)。MS m/z (ESI): 150.2[M+H]。

第四步: 2-氟甲基-3-碘-咪唑[1,2-a]吡啶

- 30 采用中间体 14 第一步类似的方法合成得到中间体 2-氟甲基-3-碘-咪唑[1,2-a]吡啶(黄色固体, 260 mg)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.13(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.60(d, $J=7.2$ Hz, 1H),

7.26-7.30(m, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 5.55(d, $J=66.9\text{Hz}$, 2H)。MS m/z (ESI): 276.1[M+H]。

第五步: 2-氟甲基-3-三甲基硅基乙炔-咪唑[1,2-a]吡啶

采用中间体 14 第二步类似的方法合成得到中间体 2-氟甲基-3-三甲基硅基乙炔-咪唑[1,2-a]吡啶(黄色固体, 300 mg)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.23(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.64(d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.32(m, 1H), 6.97(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 5.58(d, $J=36.0\text{Hz}$, 2H)。

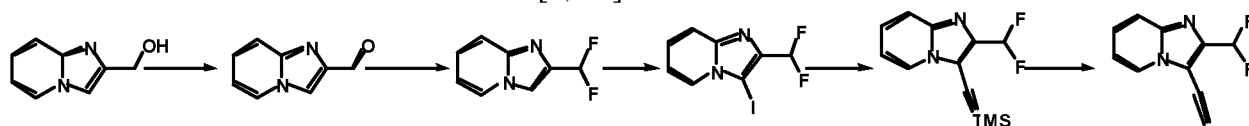
第六步: 3-乙炔基-2-氟甲基-咪唑[1,2-a]吡啶

采用中间体 14 第三步类似的方法合成得到中间体 3-乙炔基-2-氟甲基-咪唑[1,2-a]吡啶(黄色固体, 106 mg)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.28(d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 7.66(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.33(t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 6.97(t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 5.60(d, $J=48.0\text{Hz}$, 2H), 3.93(s, 1H)。MS m/z (ESI): 174.1[M+H]。

采用氨基吡啶, 氨基吡嗪, 氨基嘧啶和 1-溴-丁-2-酮, 1-溴-丙-2-酮, 2-溴-1-环丙基-乙酮为原料, 采用中间体 22 类似的方法合成得到以下中间体 23~中间体 28。

编号	结构	$^1\text{H-NMR}$	ESI ⁺ [M+H]
23		(300MHz, CDCl_3) δ 8.20-8.22(m, 1H), 7.57(d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.25(m, 1H), 6.86-6.90(m, 1H), 3.92(s, 1H), 2.90(q, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 1.38(t, $J=5.7\text{Hz}$, 3H)	170.2
24		(300MHz, CDCl_3) δ 8.20(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.54(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.25(m, 1H), 6.86-6.89(m, 1H), 3.92(s, 1H), 2.53(s, 3H)	156.2
25		(300MHz, CDCl_3) δ 8.17-8.20(m, 1H), 7.49-7.51(m, 1H), 7.18-7.22(m, 1H), 6.83-6.87(m, 1H), 3.96(s, 1H), 2.18-2.24(m, 1H), 1.15-1.17(m, 2H), 1.03-1.07(m, 2H)	182.2
26		(300MHz, CDCl_3): δ 7.80(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.17(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 3.33(s, 1H), 2.52(s, 3H)	157.1
27		(400MHz, CDCl_3): δ 8.41(dd, $J=4.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.88(dd, $J=9.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.08 (dd, $J=8.8, 4.4\text{Hz}$, 1H), 3.91(s, 1H), 2.59(s, 3H)	192.1
28		(300MHz, CDCl_3): δ 8.55-8.57(m, 1H), 8.46-8.49(m, 1H), 6.94-6.98(m, 1H), 3.90(s, 1H), 2.59(s, 3H)	158.1

中间体 29: 2-二氟甲基-3-乙炔基-咪唑[1,2-a]吡啶



第一步: 咪唑[1,2-a]吡啶-2-甲醛

将咪唑[1,2-a]吡啶-2-基-甲醇(500 mg, 3.38 mmol)溶解在二氯甲烷(8 mL)中, 冰浴冷却下向其中缓慢加入戴斯-马丁试剂(1.7 g, 4.05 mmol)。加完, 继续在室温反应 2h, TLC 监测反应完毕, 用饱和碳酸氢钠溶液和饱和硫代硫酸钠淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 有机相分别用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。浓缩物用硅胶柱层析分离纯化得到中间体咪唑[1,2-a]吡啶-2-甲醛(黄色固体, 420 mg), 收率 85%。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 10.157(s, 1H), 8.15-8.17(m, 2H), 7.67-7.70(dd, $J=6.9, 0.6\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.31(m, 1H), 6.91-6.92(d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H)。MS m/z (ESI): 146.1[M+H]。

第二步：2-二氟甲基-咪唑[1,2-a]吡啶

采用中间体 22 第三步类似的方法合成得到中间体 2-二氟甲基-咪唑[1,2-a]吡啶(黄色固体, 200 mg)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.12-8.14(m, 1H), 7.79(s, 1H), 7.62(dd, *J*=6.9, 0.6Hz, 1H), 7.22-7.26(m, 1H), 6.85(t, *J*=51.4Hz, 1H), 6.87(m, 1H)。MS *m/z* (ESI): 168.1[M+H]。

5 第三步：2-二氟甲基-3-碘-咪唑[1,2-a]吡啶

采用中间体 14 第一步类似的方法合成得到中间体 2-二氟甲基-3-碘-咪唑[1,2-a]吡啶(黄色固体, 270 mg)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.18-8.21(m, 1H), 7.65(td, *J*=6.9, 0.9Hz, 1H), 7.31-7.35(m, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 6.79(d, *J*=40.5Hz, 1H)。MS *m/z* (ESI): 294.1[M+H]。

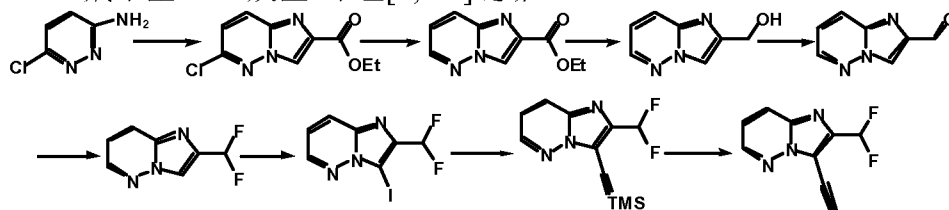
第四步：2-二氟甲基-3-三甲基硅基乙炔基-咪唑[1,2-a]吡啶

10 采用中间体14第二步类似的方法合成得到中间体2-二氟甲基-3-三甲基硅基乙炔基-咪唑[1,2-a]吡啶(黄色固体, 170 mg)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.25-8.28(m, 1H), 7.66-7.69(m, 1H), 7.32-7.38(m, 1H), 6.98-7.03(m, 1H), 6.90(t, *J*=54.3Hz, 1H)。

第五步：2-二氟甲基-3-乙炔基-咪唑[1,2-a]吡啶

15 采用中间体 14 第三步类似的方法合成得到中间体 2-二氟甲基-3-乙炔基-咪唑[1,2-a]吡啶(黄色固体, 76 mg)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.32(d, *J*=3.0Hz, 1H), 7.68-7.70(m, 1H), 7.35-7.39(m, 1H), 7.02-7.04 (m, 1H), 6.91(t, *J*=40.8Hz, 1H)。MS *m/z* (ESI): 192.2[M+H]。

中间体 30: 2-二氟甲基-3-乙炔基-咪唑[1,2-b]吡啶



20 第一步：6-氯-咪唑[1,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯

25 将 6-氯-3-氨基吡啶(10 g, 77.2 mmol)溶于无水乙醇(120 mL)中, 然后向其中缓慢加入溴丙酮酸乙酯(11.70 mL, 92.6 mmol), 加完将反应液加热回流过夜。TLC 检测反应完毕后, 反应液冷却至室温, 减压除去大部分溶剂, 残余物溶于饱和碳酸氢钠溶液, 二氯甲烷萃取(50mLx3), 有机相分别用水, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析纯化得中间体 6-氯-咪唑[1,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯(浅黄色固体, 8.2 g)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.44(d, *J*=0.6Hz, 1H), 7.96(dd, *J*=6.9, 0.6Hz, 1H), 7.14(d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.46(q, *J*=5.4Hz, 2H), 1.43(t, *J*=5.4Hz, 3H)。MS *m/z* (ESI): 226.0[M+H]。

第二步：咪唑[1,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯

30 将 6-氯-咪唑[1,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯(8.2 g, 36 mmol)溶于甲醇(250 mL)中, 氮气保护下向其中加入 10% Pd/C(1 g), 然后体系用氢气置换三次, 继续在室温下反应 2h。TLC 检测反应完毕后, 过滤除去催化剂, 滤饼用甲醇洗涤。滤液减压浓缩, 未经进一步纯化即得中间体咪唑[1,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯(黄色固体, 6.4 g), 收率 93%。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.64-8.67(m, 2H), 8.54(s, 1H), 7.54(d, *J*=4.5Hz, 1H), 4.51(q, *J*=6.9Hz, 2H), 1.47(t, *J*=6.9Hz, 3H)。MS *m/z* (ESI): 192.1[M+H]。

35 第三步：咪唑[1,2-b]吡啶-2-基-甲醇

40 将四氢锂铝(3.8 g, 100 mmol)置于氮气保护的 250 mL 三颈瓶中, 冰浴冷却下向其中缓慢注入无水四氢呋喃(100 mL), 待无气泡产生后, 向其中缓慢加入咪唑并[1,2-b]吡啶-2-甲酸乙酯(6.4 g, 33.5 mmol), 室温反应 4h。薄层层析检测反应完毕后, 将反应液用冰浴冷却至 0°C, 向其中缓慢滴加水(3.8 mL)以及 10%的氢氧化钠溶液(3.8 mL), 搅拌半小时。减压过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤多次, 滤液减压浓缩, 残余物硅胶柱层析分离纯化得中间体咪唑[1,2-b]吡啶-2-基-甲醇(黄色固体, 2.7 g)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.28(d, *J*=3.3Hz,

1H), 7.88-7.94(m, 2H), 7.03(dd, $J=9.0, 4.5\text{Hz}$, 1H), 4.88(s, 2H)。MS m/z (ESI): 150.1[M+H]。

第四步: 咪唑并[1,2-b]呋喃-2-甲醛

将咪唑并[1,2-b]呋喃-2-基甲醇(270 mg, 1.8 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 冰浴冷却下向其中加入戴斯-马丁氧化剂(1.2 g, 2.7 mmol)及碳酸氢钠粉末(457 mg, 5.4 mmol), 加完继续室温反应 2h。TLC 检测反应完毕后, 反应液中加入饱和硫代硫酸钠溶液(20 mL), 搅拌 10 分钟后, 分出有机相, 水相用二氯甲烷萃取(10 mLx3), 合并有机相, 有机相分别用水, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物硅胶柱层析分离纯化得中间体咪唑并[1,2-b]呋喃-2-甲醛(白色固体, 240 mg), 收率 90.0%。¹H-NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 10.05(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.65(d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.24(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.36(dd, $J=9.6, 4.2\text{Hz}$, 1H)。MS m/z (ESI): 148.1[M+H]。

第五步: 2-二氟甲基-咪唑[1,2-b]呋喃

将咪唑并[1,2-b]呋喃-2-甲醛 (350 mg, 2.38 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 冰浴冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$, 氮气保护下向其中缓慢滴加二乙胺基三氟化硫试剂(0.58 ml, 4.76 mmol)。滴加完毕后, 撤去冰浴, 室温反应过夜。TLC 检测反应完毕后, 将反应液用冰浴冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$, 向其中缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 6-7, 水相用二氯甲烷萃取(20 mLx3), 合并有机相, 有机相分别用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物用硅胶柱层析分离纯化得中间体 2-二氟甲基-咪唑[1,2-b]呋喃(白色固体, 204 mg)。¹H-NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.38(dd, $J=4.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.19(s, 1H), 7.98(dd, $J=10.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.13(dd, $J=9.6, 4.2\text{Hz}$, 1H), 6.88(t, $J=55.2\text{Hz}$, 1H)。MS m/z (ESI): 170.1[M+H]

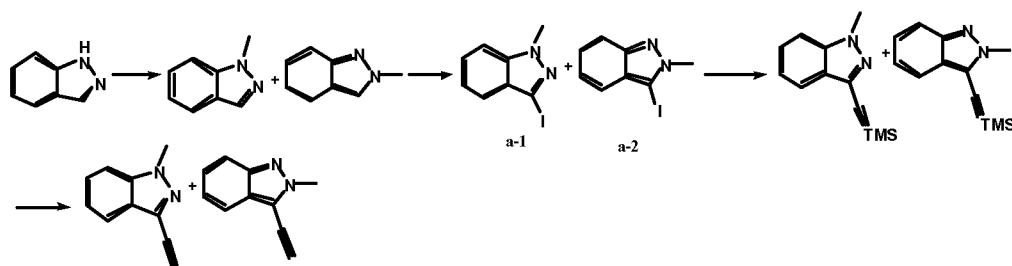
第六步: 2-二氟甲基-3-碘-咪唑[1,2-b]呋喃

采用中间体 14 第一步类似的方法合成得到中间体 2-二氟甲基-3-碘-咪唑[1,2-b]呋喃(白色固体, 285 mg)。¹H-NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.52(dd, $J=3.3, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.97(dd, $J=7.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.19(dd, $J=7.2, 3.3\text{Hz}$, 1H), 6.88(t, $J=40.2\text{Hz}$, 1H)。MS m/z (ESI): 295.9 [M+H]。

第七步: 2-二氟甲基-3-乙炔基-咪唑[1,2-b]呋喃

采用中间体 14 第二, 第三步类似的方法合成得到中间体 2-二氟甲基-3-乙炔基-咪唑[1,2-b]呋喃(白色固体, 64 mg)。¹H-NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.52-8.53(m, 1H), 8.03(dd, $J=6.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.02-7.25(m, 1H), 6.93(t, $J=40.5\text{Hz}$, 1H), 3.93(s, 1H)。MS m/z (ESI): 194.1 [M+H]。

中间体 31: 3-乙炔基-1-甲基-1H-吡啶和 3-乙炔基-2-甲基-2H-吡啶

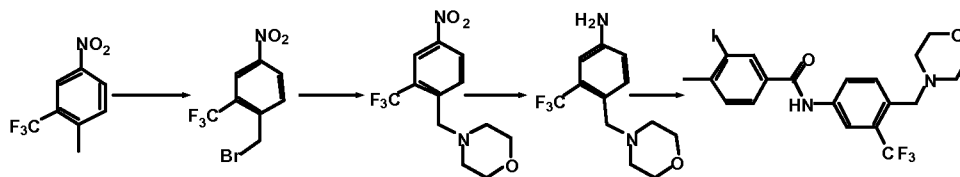


以 1H-吡啶为原料, 采用文献 (Journal of Organometallic Chemistry, 2000, 604, 2, 157-169) 方法合成得到中间体 a-1 (1.7 g, 黄色固体) 和 a-2 (0.6 g, 黄色固体)。a-1: ¹H-NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.79 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.41(m, 2H), 7.24(m, 1H), 4.07(s, 3H)。MS m/z (ESI): 259.1 [M+H]。a-2: ¹H-NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.67-7.71(m, 2H), 7.30-7.32(m, 1H), 7.12-7.17(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.23(s, 3H)。

以 a-1 和 a-2 为原料, 采用中间体 13 相同的方法合成得到中间体 3-乙炔基-1-甲基-1H-吡啶和 3-乙炔基-2-甲基-2H-吡啶。3-乙炔基-1-甲基-1H-吡啶: ¹H-NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.79(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.43(m, 2H), 7.22-7.24(m, 1H), 4.08(s, 3H), 3.38(s, 1H)。MS m/z

(ESI): 157.2[M+H]。3-乙炔基-2-甲基-2H-呋唑: $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.67-7.73(m, 2H), 7.31(td, $J=4.8$, 0.9Hz, 1H), 7.15-7.19(m, 1H), 4.26(s, 3H), 3.90(s, 1H)。MS m/z (ESI): 157.1[M+H]。

5 中间体 32: 3-碘-4-甲基-N-(4-吗啡啉-4-甲基-3-三氟甲基苯基)-苯甲酰胺



第一步: 1-溴甲基-4-硝基-2-三氟甲基-苯

10 将 1-甲基-4-硝基-2-(三氟甲基)苯(0.5 g, 2.5 mmol) 溶于冰醋酸(15 mL), 然后依次向上述溶液中加入 N-溴代丁二酰亚胺(0.7 g, 3.7 mmol)和苯甲酰过氧 (6 mg, 0.024 mmol), 反应液加热回流过夜。将反应液冷却至室温, 减压除去大部分溶剂, 再加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液稀释, 有机相用水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 直接用于下一步反应。

第二步: 4-(4-硝基-2-三氟甲基-苄基)-吗啡啉

15 将上述浓缩物溶于二氯甲烷(10 mL), 然后加入三乙胺(0.17 mL)和吗啡啉 (0.11 mL, 0.12 mmol), 反应液室温搅拌 2 小时。反应结束后, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液, 分出有机层, 有机相用水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 浓缩物硅胶柱层析分离得到 4-(4-硝基-2-(三氟甲基)苄基)吗啡啉(黄色固体, 2.8 g), 收率 100%。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ 8.50(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.40(s, 1H), 8.10(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 3.72(s, 2H), 3.58-3.61(m, 4H), 2.35-2.45(m, 4H)。MS m/z (ESI): 291.1[M+H]。

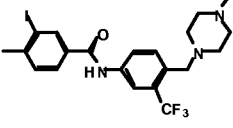
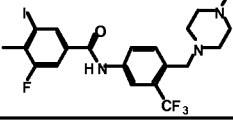
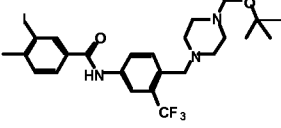
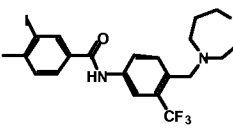
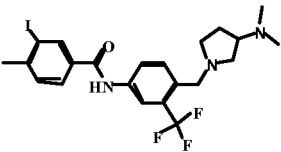
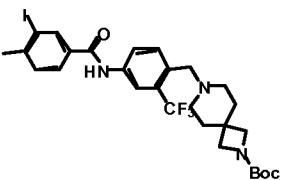
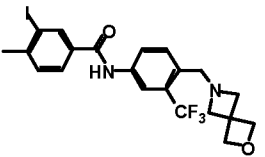
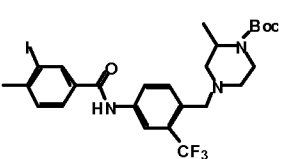
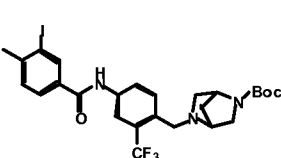
20 第三步: 4-吗啡啉-4-基甲基-3-三氟甲基-苯胺

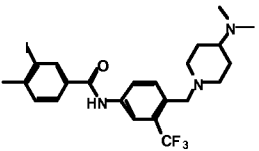
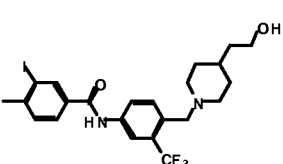
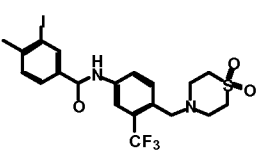
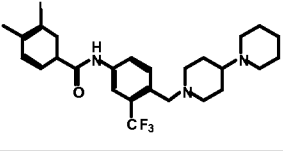
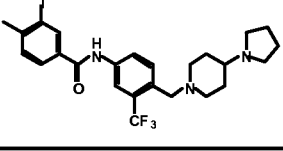
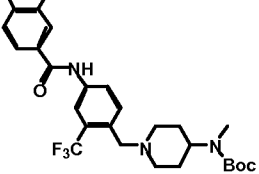
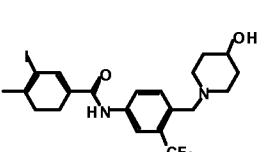
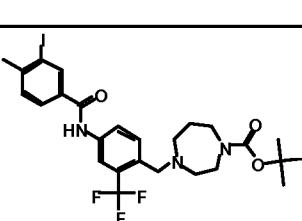
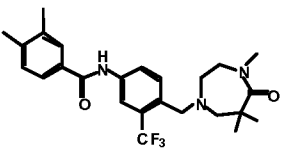
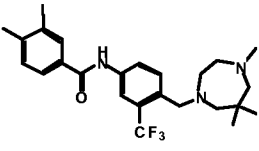
将 4-(4-硝基-2-(三氟甲基)苄基)吗啡啉(276 mg 0.95 mmol)溶于甲醇(20 mL), 氮气置换体系, 再加入 10% 钯碳催化剂(100 mL), 反应液在氢气氛下室温搅拌 2 小时, 反应完全。反应液减压过滤, 浓缩得到 4-吗啡啉-4-甲基-3-三氟甲基-苯胺(黄色油状物, 222 mg), 收率 90%。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ 7.28(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.84(s, 1H), 6.73(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.44(s, 2H), 3.52-3.55(m, 4H), 3.37(s, 2H), 2.29(s, 4H)。MS m/z (ESI): 261.1[M+H]。

第四步: 3-碘-4-甲基-N-(4-吗啡啉-4-基甲基-3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺

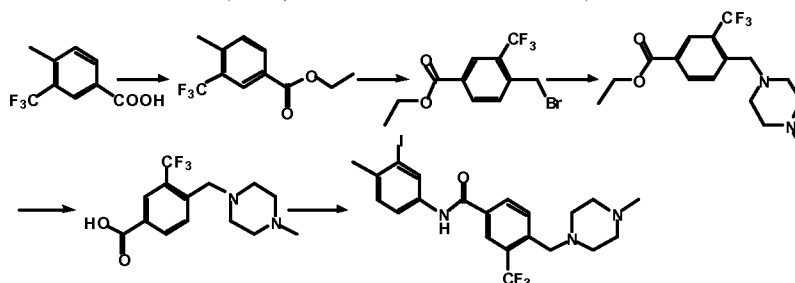
30 将 3-碘-4-甲基苯甲酸(0.25 g, 0.93 mmol)和 4-吗啡啉-4-甲基-3-三氟甲基-苯胺(0.22 g, 0.85 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL), 冰浴冷却下分别加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (0.39 g, 1.02 mmol)和二异丙基乙胺(0.20 mL, 1.27 mmol), 继续搅拌过夜。将反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相分别用 10% 的稀盐酸、饱和碳酸氢钠溶液、水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 硅胶柱层析分离得到 3-碘-4-甲基-N-(4-吗啡啉-4-基甲基-3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺(黄色油状物, 0.23 g), 收率 53%。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.29(d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.85-7.90(m, 3H), 7.74-7.80(m, 2H), 7.34(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.72(m, 4H), 2.48-2.50(m, 7H)。MS m/z (ESI): 505.1[M+H]。

35 以 3-碘-4-甲基-苯甲酸和 3-氟-5-碘-4-甲基-苯甲酸为原料, 用不同的哌嗪及其衍生物, 哌啶及其衍生物和高哌嗪及其衍生物等环状胺替换吗啡啉, 采用中间体 32 相同的方法合成得到以下中间体 33~中间体 51。

编号	结构	¹ H-NMR	ESI ⁺ [M+H]
33		(300MHz, CDCl ₃) δ 8.38(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.88-7.90(d, J=6.0Hz, 2H), 7.74-7.76(t, J=3.0Hz, 2H), 7.31(s, 1H), 7.26-7.29(s, 2H), 3.08(s, 4H), 2.64(s, 2H), 2.62(s, 4H), 2.50(s, 3H), 2.48(s, 3H)	518.1
34		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.07(s, 1H), 7.87-7.82(m, 3H), 7.78(d, J=3.3Hz, 1H), 7.55(d, J=3.6Hz, 1H), 3.65(s, 2H), 2.82(s, 3H), 2.54-2.53(m, 8H), 2.44(s, 3H)	536.1
35		(300MHz, CDCl ₃) δ 8.38(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.88-7.90(m, 2H), 7.74-7.76 (m, 2H), 7.30(d, J=6.0Hz, 1H), 3.63(s, 2H), 3.41-3.44(m, 4H), 2.78(s, 2H), 2.47(s, 3H), 2.39-2.42(m, 4H), 1.45(s, 9H)	603.2
36		(300MHz, CDCl ₃) δ 8.94(s, 1H), 8.33(d, J=3.0Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.91 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.81(d, J=6.0Hz, 1H), 7.62-7.64(m, 2H), 7.25-7.27(m, 1H), 3.71(s, 2H), 2.84-2.85(m, 2H), 2.75-2.76(m, 2H), 2.68-2.71(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.43(s, 3H), 1.97-2.00(m, 2H)	531.2
37		(300MHz, CDCl ₃) δ 8.79(s, 1H), 8.31(d, J=3.0Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.85 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.78(d, J=6.0Hz, 1H), 7.59(d, J=6.0Hz, 1H), 3.69(s, 2H), 3.08-3.15(m, 2H), 2.65-2.72(m, 3H), 2.51-2.57(m, 1H), 2.44(s, 3H), 2.35(s, 6H), 2.04-2.07(m, 1H)	531.2
38		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.32(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.74-7.89(m, 4H), 7.32(m, 1H), 3.56-3.61(m, 6H), 2.49(s, 3H), 2.34(s, 4H), 1.71-1.75(m, 4H), 1.44(s, 9H)	643.2
39		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.29(s, 1H), 7.83-7.86(m, 3H), 7.75(dd, J=6.0, 1.5Hz, 1H), 7.62(d, J=6.0Hz, 1H), 7.34(d, J=5.7Hz, 1H), 4.77(s, 4H), 3.71(s, 2H), 3.42(s, 4H), 2.50(s, 3H)	517.1
40		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.30(d, J=0.9Hz, 1H), 7.85-7.89(m, 3H), 7.74-7.80(m, 2H), 7.35(d, J=6.3Hz, 1H), 4.20(s, 1H), 3.81(d, J=9.6Hz, 1H), 3.58(s, 2H), 3.11(td, J=9.6, 2.1Hz, 1H), 2.73(d, J=8.7Hz, 1H), 2.57(d, J=8.7Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.22(dd, J=8.4, 2.7Hz, 1H), 2.07(td, J=9.0, 3.9Hz, 1H), 1.46(s, 9H), 1.25(d, J=5.1Hz, 3H)	618.1
41		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.30(d, J=1.2Hz, 1H), 7.74-7.93(m, 5H), 7.34(d, J=6.0 Hz, 1H), 4.33(d, J=5.7Hz, 1H), 3.82-3.92(m, 2H), 3.46-3.57(m, 2H), 3.20(t, J =7.5Hz, 1H), 2.82-2.85(m, 1H), 2.64-2.73(m, 1H), 2.50(s, 3H), 1.88(d, J= 6.0Hz, 1H), 1.71(t, J=8.1Hz, 1H), 1.46(s, 9H)	616.2

42		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.29(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.73-7.86(m, 4H), 7.33(d, J= 8.4Hz, 1H), 3.59(s, 2H), 2.89(m, 2H), 2.49(s, 3H), 2.30(s, 6H), 2.14-2.21(m, 1H), 2.04(m, 2H), 1.80(m, 2H), 1.53-1.61(m, 2H)	546.1
43		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.28(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.73-7.85(m, 4H), 7.32(d, J=7.8Hz, 1H), 3.70(t, J=6.6Hz, 2H), 3.59(s, 2H), 2.82(d, J=11.4Hz, 2H), 2.48(s, 3H), 2.02(t, J=11.4 Hz, 2H), 1.67(d, J=11.4 Hz, 2H), 1.50-1.56 (m, 2H), 1.40-1.47 (m, 1H), 1.26-1.35 (m, 2H)	547.1
44		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.30(s, 1H), 7.88-8.01(m, 3H), 7.72(m, 2H), 7.36(s, 1H), 3.79(s, 2H), 3.06(m, 4H), 3.03(m, 4H), 2.50(s, 3H)	553.0
45		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.55(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.84-7.88(m, 2H), 7.64(m, 1H), 7.32(m, 1H), 3.57(s, 2H), 2.91-2.97(m, 4H), 2.49(s, 3H), 1.81-2.21(m, 9H), 1.63-1.81(m, 6H)	586.2
46		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.71(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.89(m, 1H), 7.66-7.75(m, 2H), 7.33(m, 1H), 3.55(s, 2H), 2.88-2.89(m, 4H), 2.47(s, 3H), 1.76-2.10(m, 10H), 1.68-1.75(m, 2H)	572.1
47		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.30(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.74-7.89(m, 4H), 7.33(d, J=6.0Hz, 1H), 3.60(s, 2H), 2.88(m, 2H), 2.75(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.11(t, J=8.1Hz, 2H), 1.72-1.74(m, 2H), 1.58-1.62(m, 3H), 1.46 (s, 9H)	632.1
48		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.29(d, J=1.2Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.73-7.86(m, 4H), 7.33(d, J=6.0Hz, 1H), 3.71-3.74(m, 1H), 3.61(s, 2H), 2.73-2.76(m, 2H), 2.49(s, 3H), 2.17-2.23(m, 2H), 1.87-1.91(m, 2H), 1.56-1.60(m, 1H), 1.47(d, J=3.3Hz, 1H)	519.1
49		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.30(d, J=1.6Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 7.74-7.86(m, 4H), 7.31(d, J=8.0Hz, 1H), 3.73(s, 2H), 3.44-3.49(m, 4H), 2.64(t, J=4.8Hz, 2H), 2.58-2.60(m, 2H), 2.48(s, 3H), 1.78-1.80(m, 2H), 1.64 (s, 9H)	618.2
50		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.31(1H, s), 8.22(1H, s), 7.89-7.92(2H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 7.34(1H, d, J=5.7Hz), 3.69(2H, s), 3.49(2H, s), 2.99(3H, s), 2.60(2H, s), 2.50(3H, s), 2.41(2H, s), 1.22(6H, s)	574.7
51		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.29(1H, d, J=0.6Hz), 7.85-7.94(4H, m), 7.75(1H, dd, J=6.0, 0.9Hz), 7.34(1H, d, J=6.0Hz), 3.71(2H, s), 2.45-2.97(9H, m), 2.35(5H, s), 0.85(6H, s)	560.7

中间体 52: N-(3-碘-4-甲基-苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺



第一步: 4-甲基-3-三氟甲基-苯甲酸乙酯

将 4-甲基-3-三氟甲基苯甲酸(2.0 g, 9.80 mmol) 和浓硫酸 (0.5 mL)溶于无水乙醇 (30 mL)中, 氮气保护下加热至 85℃反应过夜。反应完毕后, 减压除去大部分溶剂, 剩余物用乙酸乙酯溶解, 有机相依次用饱和碳酸氢钠水溶液, 水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得中间体 4-甲基-3-三氟甲基-苯甲酸乙酯(淡黄色油状物, 2.2 g)。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.26(s, 1H), 8.08 (dd, J=6.0, 0.9 Hz, 1H), 7.35(d, J=6.0Hz, 1H), 4.39(q, J=5.4Hz, 2H), 2.52(s, 3H), 1.39(t, J=5.4Hz, 3H)。MS m/z (ESI): 233.1 [M+H]。

第二步: 4-溴甲基-3-三氟甲基-苯甲酸乙酯

将 4-甲基-3-三氟甲基苯甲酸乙酯(2.2 g, 9.6 mmol) 和 苯甲酰过氧 (0.02g, 0.1 mmol) 溶于无水四氯化碳(100 mL)中, 氮气保护下向上述反应液中加入 N-溴代丁二酰亚胺 (1.9 g, 10.6 mmol)。加完, 反应液加热至 85℃搅拌过夜。反应完毕后, 减压除去大部分溶剂, 剩余物用二氯甲烷溶解, 有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液, 水, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物用硅胶柱层析分离纯化得到中间体 4-溴甲基-3-三氟甲基-苯甲酸乙酯(淡黄色固体, 1.4 g)。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.25(d, J=6.0Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 7.80(d, J=6.0Hz, 1H), 4.72(s, 2H), 4.42(q, J=5.4Hz, 2H), 1.41(t, J=5.4Hz, 3H)。MS m/z (ESI): 311.0 [M+H]。

第三步: 4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酸乙酯

将 4-溴甲基-3-三氟甲基-苯甲酸乙酯(1.3 g, 4.4 mmol)溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL)中, 冰浴冷却下向其中滴加 N-甲基哌嗪 (657 mg, 6.6 mmol), 滴加完毕, 室温反应过夜。反应结束后, 反应液用乙酸乙酯和水稀释, 分出有机相, 分别用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。浓缩液用硅胶柱层析分离纯化得到中间体 4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酸乙酯(淡黄色油状物, 1.44 g)。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.20-8.24(m, 2H), 7.97(d, J=7.2Hz, 1H), 4.39(q, J=5.4Hz, 2H), 3.72(s, 2H), 2.85(m, 4H), 3.72(m, 4H), 2.29(s, 3H), 1.41(t, J=5.4Hz, 3H)。MS m/z (ESI): 331.2 [M+H]

第四步: 4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酸

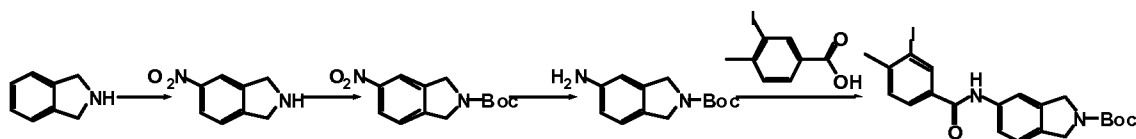
将 4-(4-甲基哌嗪基)甲基)-3-三氟甲基苯甲酸甲酯 (1.35 g, 4.1 mmol)溶于甲醇 (15 mL)中, 冰浴冷却下向其中滴加氢氧化钠水溶液(0.82 g 氢氧化钠溶于 3.5 mL 水中配成的溶液), 滴加完毕室温搅拌过夜。反应完毕, 用稀盐酸调 pH 至 6.0 左右, 减压浓缩。浓缩液用四氢呋喃稀释, 过滤除去固体, 滤液浓缩得到中间体 4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酸(白色固体, 1.2 g)。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.48(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.15(d, J=6.0Hz, 1H), 7.82(d, J=6.0Hz, 1H), 3.78(s, 2H), 3.20(m, 4H), 2.78(s, 3H), 2.71(m, 4H)。MS m/z (ESI): 303.1[M+H]。

第五步: N-(3-碘-4-甲基-苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

采用中间体32第四步类似的缩合方法合成得到中间体N-(3-碘-4-甲基-苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(淡黄色固体, 908 mg)。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.24(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.09(d, J=6.0Hz, 1H), 7.92(d, J=6.0Hz, 1H), 7.58(dd, J=6.0, 1.5Hz, 1H), 7.21(d, J=6.0Hz, 1H), 3.70(s, 2H), 2.23-2.55(m, 8H), 2.36(s, 3H), 2.27(s, 3H)。MS m/z

(ESI): 518.1[M+H]。

中间体 53: 5-(3-碘-4-甲基苯甲酰胺)-1,3-二氢异吲哚-2-甲酸叔丁酯



5 第一步: 5-硝基-2,3-二氢-1H-异吲哚

冰浴冷却下将异吲哚啉(5.0 g, 32 mmol)分批加入浓硫酸(16 mL)中, 搅拌至溶解; 继续保持冰浴冷却下, 向上述溶液中缓慢滴加浓硝酸(浓度为 70%的硝酸 3.9 mL)。滴加完毕, 继续在 0°C 下搅拌半小时至反应完全。反应液用 50%的氢氧化钠溶液中和, 调节 pH 至 10 左右。水相用乙酸乙酯萃取, 有机相分别用水, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 5-硝基异吲哚啉(棕色固体, 3.4 g)。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 8.10(s, 1H), 8.06(dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 7.49(d, J=7.8Hz, 1H), 4.11(s, 4H)。MS m/z (ESI): 165.1 [M+H]。

第二步: 5-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-甲酸叔丁酯

将 5-硝基异吲哚啉(2.1 g, 12.80 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(31 mg, 0.26 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL)中, 冰浴冷却下向其中分批加入 Boc 酸酐(4.2 g, 19.2 mmol)。加完, 反应液继续在室温搅拌过夜。反应完毕, 加入饱和碳酸钠水溶液淬灭反应, 水相用乙酸乙酯萃取, 有机相分别用水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 硅胶柱层析分离纯化得到 5-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-甲酸叔丁酯(黄色固体, 2.9 g)。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ 8.10-8.18(m, 2H), 7.37-7.44(m, 1H), 4.75(s, 4H), 1.52(s, 9H)。MS m/z (ESI): 287.1 [M+H]。

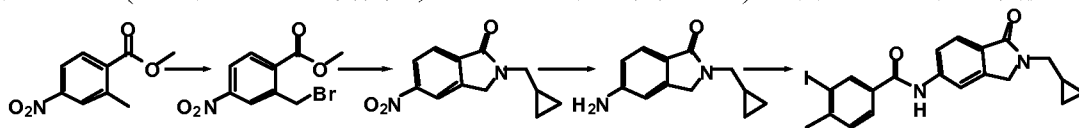
第三步: 5-氨基-1,3-二氢-异吲哚-2-甲酸叔丁酯

将 5-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-甲酸叔丁酯(2.9 g, 11 mmol)溶于甲醇(100 mL)中, 体系用氮气置换, 然后加入 10%钨碳催化剂(300 mg), 氢气氛下搅拌 2 小时。反应液减压过滤, 滤渣用甲醇洗涤, 滤液减压浓缩, 得到 5-氨基-1,3-二氢-异吲哚-2-甲酸叔丁酯(黄色油状物, 2.9 g), 未经进一步纯化直接用于下步反应。MS m/z (ESI): 235.1 [M+H]。

第四步: 5-(3-碘-4-甲基-苯甲酰胺)-1,3-二氢-异吲哚-2-甲酸叔丁酯

采用中间体 32 第四步类似的缩合方法合成得到中间体 5-(3-碘-4-甲基-苯甲酰胺基)-1,3-二氢-异吲哚-2-甲酸叔丁酯(白色固体, 2.2 g)。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 10.29(m, 1H), 8.39(s, 1H), 7.90(dd, J=6.0, 1.2Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.61(d, J=6.0Hz, 1H), 7.48(d, J=6.0Hz, 1H), 7.28-7.31(m, 1H), 7.57(t, J=9.3Hz, 1H), 2.44(s, 3H), 1.45(s, 9H)。MS m/z (ESI): 501.1[M+H]。

中间体 54: N-(2-环丙甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-3-碘-4-甲基苯甲酰胺



第一步: 2-溴甲基-4-硝基-苯甲酸甲酯

将 2-甲基-4-硝基-苯甲酸甲酯(3.0 g, 15 mmol)溶于四氯化碳(50 mL)中, 再依次加入 N-溴代丁二酰亚胺(3.0 g, 17 mmol)和苯甲酰过氧(100 mg, 0.4 mmol), 加完反应液回流 10 小时。反应完毕, 反应液冷却至室温, 过滤, 滤液用饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。浓缩液用硅胶柱层析分离纯化得到中间体 2-溴甲基-4-硝基-苯甲酸甲酯(浅黄色固体, 1.9 g)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.34(s, 1H), 8.19(dd, J=2.1, 8.4Hz, 1H), 8.11(d, J=8.4Hz, 1H), 4.97(s, 2H), 3.99(s, 3H)。

第二步: 2-环丙甲基-5-硝基-2,3-二氢-异吲哚-1-酮

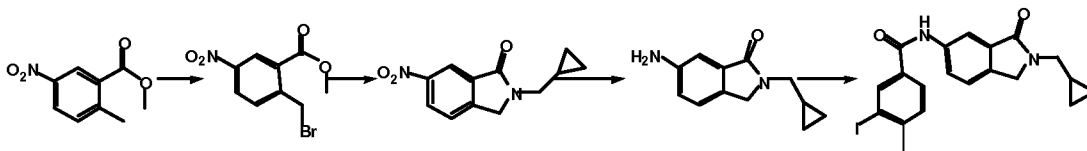
将 2-溴甲基-4-硝基-苯甲酸甲酯(2 g, 10.9 mmol)溶于四氢呋喃(6 mL)中, 冰浴冷却下向其中滴加环丙甲基胺(1 g, 14.1 mmol), 加完反应液加热回流 8 小时。反应液冷却至室温, 析出白色固体, 过滤, 滤饼用少量乙醇洗涤, 干燥即得 2-环丙甲基-5-硝基-2,3-二氢-异吲哚-1-酮(黄色固体, 1 g)。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.51(m, 1H), 8.33(m, 1H), 7.91(m, 1H), 4.69(s, 2H), 3.43(m, 2H), 1.06(m, 1H), 0.53(m, 2H), 0.343(m, 2H)。MS m/z (ESI): 233.1[M+H]。
 第三步: 5-氨基-2-环丙甲基-2,3-二氢-异吲哚-1-酮

采用中间体 32 第三步类似的方法合成得到中间体 5-氨基-2-环丙甲基-2,3-二氢-异吲哚-1-酮(黄色固体, 502 mg)。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 7.29(m, 1H), 6.59(m, 2H), 5.71(s, 2H), 4.34(s, 2H), 3.26(m, 2H), 0.98(m, 1H), 0.48(m, 2H), 0.24(m, 2H)。MS m/z (ESI): 203.1[M+H]。

第四步: N-(2-环丙甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-3-碘-4-甲基苯甲酰胺

采用中间体 31 第四步类似的缩合方法合成得到中间体 N-(2-环丙甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-3-碘-4-甲基苯甲酰胺(黄色固体, 463 mg)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.42(s, 1H), 8.32(m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77(m, 2H), 7.42(m, 1H), 7.33(m, 1H), 4.49(s, 2H), 3.45(m, 2H), 2.48(s, 3H), 1.03(m, 1H), 0.57(m, 2H), 0.31(m, 2H)。MS m/z (ESI): 447.1[M+H]。

中间体 55: N-(2-环丙甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-3-碘-4-甲基-苯甲酰胺



采用中间体 54 同样的方法合成, 得到中间体 N-(2-环丙甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-3-碘-4-甲基-苯甲酰胺(橙色固体, 490 mg)。

第一步: 2-溴甲基-5-硝基-苯甲酸甲酯

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.57(d, J=6.0Hz, 1H), 8.43(dd, J=1.5, 6.0Hz, 1H), 7.90(d, J=6.0Hz, 1H), 5.07(s, 2H), 3.91(s, 3H)。MS m/z (ESI): 274.0[M+H]。

第二步: 2-环丙甲基-6-硝基-2,3-二氢-异吲哚-1-酮

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.47(dd, J=1.5, 6.0Hz, 1H), 8.33(d, J=1.5Hz, 1H), 7.91(d, J=6.0Hz, 1H), 4.73(s, 2H), 3.42(d, J=5.4Hz, 2H), 1.06(m, 1H), 0.53(m, 2H), 0.32(m, 2H)。MS m/z (ESI): 233.1[M+H]。

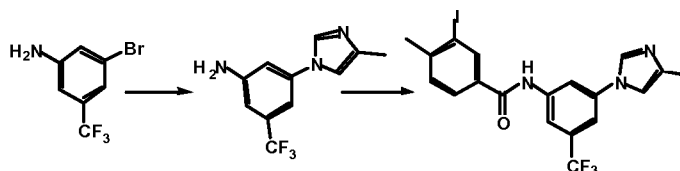
第三步: 6-氨基-2-环丙甲基-2,3-二氢-异吲哚-1-酮

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 7.20(d, J=6.0Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 6.78(d, J=6.0Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 4.34(d, J=5.4Hz, 2H), 0.99(m, 1H), 0.49(m, 2H), 0.27(m, 2H)。MS m/z (ESI): 203.1[M+H]。

第四步: N-(2-环丙甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-3-碘-4-甲基-苯甲酰胺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 10.44(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.95(d, J=6.0Hz, 1H), 7.93(d, J=6.0Hz, 1H), 7.59(d, J=6.0Hz, 1H), 7.51(d, J=6.0Hz, 1H), 4.53(s, 1H), 2.88(s, 3H), 2.72(s, 2H), 2.44(s, 3H), 1.05(m, 1H), 0.52(m, 2H), 0.31(m, 2H)。MS m/z (ESI): 447.1[M+H]。

中间体 56: 3-碘-4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺



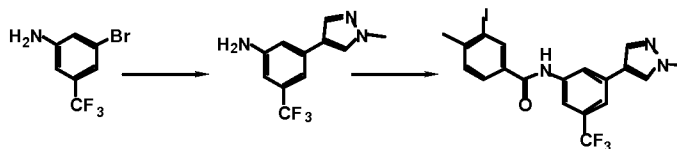
第一步: 3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯胺

将 3-溴-5-(三氟甲基)苯胺(500 mg, 2.1 mmol)、4-甲基-1H-咪唑(205 mg, 2.5 mmol)和碳酸钾(345 mg, 2.5 mmol)和碘化亚铜(60 mg, 0.3 mmol)和 8-羟基喹啉(44 mg, 0.3 mmol)溶解在二甲亚砜(3 mL)中, 氩气鼓泡 5 分钟, 反应混合物在氩气保护下加热至 120°C 搅拌过夜。反应完毕, 加水稀释, 二氯甲烷萃取, 有机相分别用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物用硅胶柱层析分离纯化得到中间体 3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯胺(黄色固体, 400 mg)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.74(s, 1H), 6.99(s, 1H), 6.92(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.77(s, 1H), 4.13(s, 2H), 2.27(s, 3H)。MS m/z (ESI): 242.1[M+H]。

第二步: 3-碘-4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺

采用中间体 32 第四步类似的缩合方法合成得到中间体 3-碘-4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺(黄色固体, 355 mg)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.32(s, 1H), 8.18(m, 2H), 7.79(m, 3H), 7.38(m, 2H), 7.09(s, 1H), 2.51(s, 3H), 2.30(s, 3H)。MS m/z (ESI): 485.1[M+H]。

中间体 57: 3-碘-4-甲基-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺



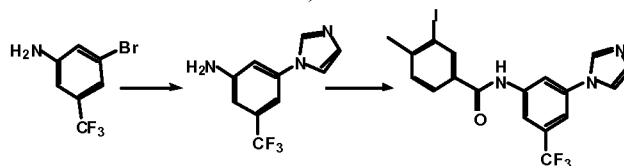
第一步: 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-三氟甲基-苯胺

将 3-溴-5-(三氟甲基)苯胺(500 mg, 2.1 mmol), 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(655 mg, 3.1 mmol)和四三苯基磷钯(121 mg, 0.1 mmol)和碳酸钠(668 mg, 6.3 mmol)溶解在水(3 mL)和二氧六环(6 mL)的混合溶剂中, 氩气鼓泡 5 分钟, 加热至 80°C 搅拌过夜。反应完毕, 用二氯甲烷萃取, 有机相分别用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物用硅胶柱层析分离纯化得到 3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-三氟甲基-苯胺(黄色固体, 480 mg)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.73(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.06(s, 1H), 6.91(s, 1H), 6.75(s, 1H), 3.94(s, 3H)。MS m/z (ESI): 242.1[M+H]。

第二步: 3-碘-4-甲基-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺

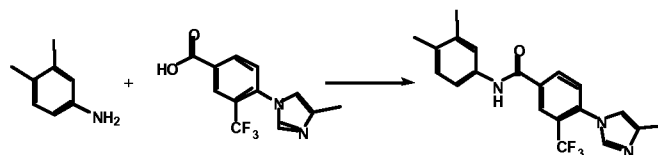
采用中间体 32 第四步类似的缩合方法合成得到中间体 3-碘-4-甲基-N-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺(黄色固体, 420 mg)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.32(s, 1H), 8.05(m, 2H), 7.80(s, 1H), 7.77(m, 1H), 7.70(m, 2H), 7.47(s, 1H), 7.34(m, 1H), 3.95(s, 3H), 2.50(s, 3H)。MS m/z (ESI): 486.1[M+H]。

中间体 58: N-(3-咪唑-1-基-5-三氟甲基-苯基)-3-碘-4-甲基-苯甲酰胺



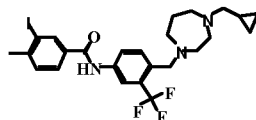
采用中间体 57 相同的方法合成得到中间体 N-(3-咪唑-1-基-5-三氟甲基-苯基)-3-碘-4-甲基-苯甲酰胺(黄色固体, 235 mg)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.32(s, 1H), 8.18(m, 2H), 7.79(m, 3H), 7.38(m, 2H), 7.09(s, 1H), 2.51(s, 3H)。MS m/z (ESI): 472.1[M+H]。

中间体 59: N-(3-碘-4-甲基-苯基)-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺



以 3-碘-4-甲基苯胺(1.2 g, 5.2 mmol)和 4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸[采用文献 WO2004/29038A1 的方法合成得到](1.5 g, 7.1 mmol)为原料, 采用中间体 32 第四步类似的方法合成得到中间体 N-(3-碘-4-甲基-苯基)-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(淡黄色固体, 1.4 g, 收率 56.3%)。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 9.48(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.32-8.34(m, 4H), 7.96(s, 1H), 7.66(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.32(d, J=8.0Hz, 1H), 2.49(s, 3H), 2.44(s, 3H)。MS m/z (ESI): 486.2[M+H]。

中间体 60: N-[4-(4-环丙基甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-3-碘-4-甲基-苯甲酰胺



将 4-[4-(3-碘-4-甲基-苯甲酰胺)-2-三氟甲基-苄基]-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(450 mg, 0.73 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 冰浴冷却下向其中滴加 4N 的氯化氢的 1, 4-二氧六环溶液(2 mL), 滴加完毕, 室温反应 2 小时。减压除去过量溶剂和氯化氢, 析出白色固体(480 mg), 直接用于下步反应。

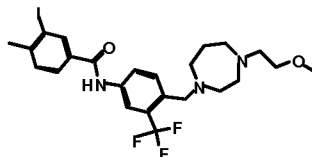
将上述白色固体(150 mg, 0.29 mmol)和环丙基甲醛(61 mg, 0.87 mmol)溶解在甲醇(5 mL)中, 加入冰醋酸(10 μL)后在室温搅拌 1 小时。冰浴冷却下向其中加入硼氢化钠固体(29 mg), 加完后室温搅拌过夜, 薄层色谱监测显示反应结束后, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取(10mLx3), 合并有机相, 有机相分别用饱和碳酸氢钠, 水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物用硅胶柱层析分离纯化得到中间体 N-[4-(4-环丙基甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-3-碘-4-甲基-苯甲酰胺(黄色固体, 120 mg)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.18(s, 1H), 8.37(d, J=1.2Hz, 1H), 7.95-7.97(m, 2H), 7.82-7.85(dd, J=7.8, 1.2Hz, 1H), 7.62-7.64(d, J=8.1Hz, 1H), 7.28-7.31(d, J=7.8Hz, 1H), 3.72(s, 2H), 3.18(t, J=2.1Hz, 2H), 3.05-3.07(m, 2H), 2.77-2.82(m, 2H), 2.69-2.70(m, 4H), 2.46(s, 3H), 0.84-0.87(m, 1H), 0.62-0.67(m, 2H), 0.59-0.61(m, 2H), 0.21-0.23(m, 2H)。MS m/z (ESI): 572.1[M+H]。

以 N-[4-[1,4]二氮杂-1-基甲基-3-三氟甲基-苯基]-3-碘-4-甲基-苯甲酰胺和丙酮、乙醛为原料, 采用中间体 60 相同的方法合成得到以下中间体 61~中间体 62。

编号	结构	¹ H-NMR	ESI ⁺ [M+H]
61		(400MHz, CDCl ₃) δ 8.68(s, 1H), 8.32(d, J=2.0Hz, 1H), 7.95-7.96(d, J=2.0Hz, 1H), 7.87-7.90(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.78-7.80 (dd, J=8.0, 4.0Hz, 1H), 7.69-7.71(d, J=8.4Hz, 1H), 7.26-7.28(d, J=8.4Hz, 1H), 3.71(s, 2H), 3.00-3.07(m, 1H), 2.87-2.90(t, J=5.6Hz, 2H), 2.77-2.78 (m, 2H), 2.72-2.73(m, 2H), 2.66-2.69(t, J=6.0Hz, 2H), 2.44(s, 3H), 1.88-1.95 (m, 2H), 1.41(m, 3H), 1.27(m, 3H)	560.1

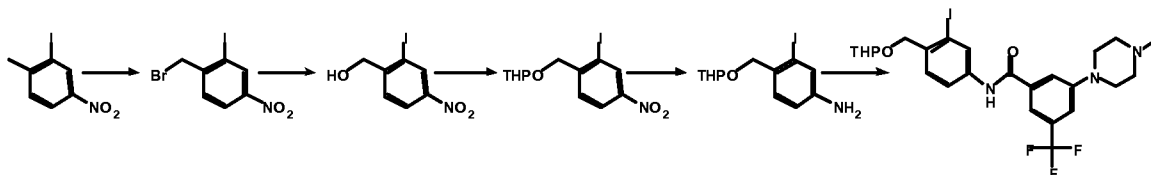
62		(400MHz, CDCl ₃) δ 8.58(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.90-7.92(m, 2H), 7.74-7.79 (m, 2H), 7.28-7.31(m, 1H), 3.73(s, 2H), 2.88(t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.78-2.80 (m, 2H), 2.65-2.73(m, 6H), 2.46(s, 3H), 1.87-1.91(m, 2H), 1.11-1.15(m, 3H)	546.1
----	--	---	-------

中间体 63: 3-碘-N-{4-[4-(2-甲氧基-乙基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基]-3-三氟甲基-苯基}-4-甲基-苯甲酰胺



- 5 将 N-(4-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基)-3-碘-4-甲基-苯甲酰胺(150 mg, 0.29 mmol)溶解在乙腈(5 mL)中,依次加入碳酸钾粉末(80 mg, 0.58 mmol)和 1-溴-3-甲氧基丙烷(80 mg, 0.58 mmol),加完在氮气保护下加热至 80°C 反应 12 小时。反应结束后,加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应,二氯甲烷萃取,有机相分别用水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。剩余物用硅胶柱层析分离纯化得到中间体 3-碘-N-{4-[4-(2-甲氧基-乙基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基]-3-三氟甲基-苯基}-4-甲基-苯甲酰胺(黄色固体, 75 mg)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.33(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.95(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.89(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.80(dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.73(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.34(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.76(s, 2H), 3.65(t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.34(s, 3H), 3.12-3.14(m, 2H), 3.02-3.04(m, 2H), 2.95-3.02 (m, 5H), 2.87(s, 2H), 2.79-2.81(m, 2H), 2.73(t, $J=6.0$ Hz, 2H)。MS m/z (ESI): 576.2[M+H]⁺1。

中间体 64: N-(4-羟甲基-3-碘-苯基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-5-三氟甲基-苯甲酰胺



第一步: 1-溴甲基-2-碘-4-硝基苯

- 20 将 1-甲基-2-碘-4-硝基苯(200 mg, 0.8 mmol)溶于四氯化碳(5 mL),加入 N-溴代丁二酰亚胺(203 mg, 1.1 mmol)和过氧化苯甲酰(18.4 mg, 0.08 mmol),100°C 搅拌反应 24h。反应结束后蒸除溶剂,残留物用饱和碳酸氢钠溶液调至 pH=9,乙酸乙酯萃取两次。合并有机层,洗涤、干燥,蒸除溶剂得到红棕色油状物粗品,未经纯化直接用于下步反应。

第二步: 1-羟甲基-2-碘-4-硝基苯

- 25 将上步得到的粗品(200 mg, 0.6 mmol)溶于乙醇(9.6 mL)和水(2.4 mL),加入甲酸钠(152 mg, 1.4 mmol),90°C 搅拌反应 5h。反应结束后蒸除溶剂,残留物加入水,乙酸乙酯萃取,柱层析纯化得到白色固体(92 mg, 60%)。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 4.62(s, 2H), 7.74-7.76(m, 1H), 8.28-8.30(m, 1H), 8.64(m, 1H)。

第三步: 1-(四氢-2H-吡喃-2-氧甲基)-3-碘-4-硝基苯

- 30 将 1-羟甲基-2-碘-4-硝基苯(600 mg, 2.1 mmol)和 3,4-二氢吡喃(987 μ L, 11 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL),加入对甲苯磺酸一水合物(40 mg, 0.21 mmol),室温搅拌反应 24h。反应结束后蒸除溶剂,残留物加入水,乙酸乙酯萃取,柱层析纯化得到白色固体(493 mg, 63%)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.70-1.92(m, 6H), 3.60-3.64(m, 1H), 3.87-3.90(m, 1H), 4.53-4.55(m, 1H), 4.79-4.84(m, 2H), 7.70-7.72(m, 1H), 8.24-8.26(m, 1H), 8.68(m, 1H)。

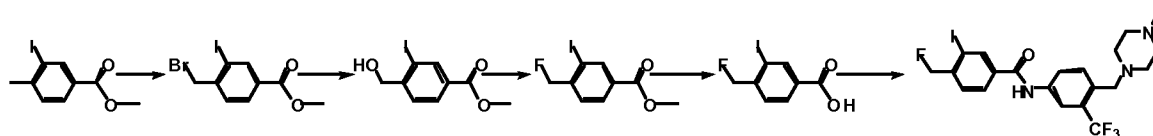
第四步：3-碘-4-(四氢-2H-吡喃-2-氧甲基)苯胺

将 1-(四氢-2H-吡喃-2-氧甲基)-3-碘-4-硝基苯 (400 mg, 1.1 mmol)、铁粉 (368 mg, 6.6 mmol) 和氯化铵 (528 mg, 9.9 mmol) 溶于乙醇 (5 mL) 和水 (5 mL), 80 °C 搅拌反应 3 h。反应结束后, 过滤, 蒸除溶剂, 残留物加入水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 洗涤、干燥, 蒸除溶剂得到白色固体 (360 mg, 98%)。¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 1.60–1.92(m, 6H), 3.57–3.59(m, 1H), 3.95–3.97(m, 1H), 4.41–4.44(m, 1H), 4.69–4.77(m, 2H), 6.67–6.70(m, 1H), 7.20–7.28(m, 1H), 8.68(m, 1H)。MS m/z (ESI): 333.8[M+H]。

第五步：N-[3-碘-4-(四氢-2H-吡喃-2-氧甲基)苯基]-3-三氟甲基-4-(4-甲基哌嗪基-1-甲基)苯甲酰胺

将 3-三氟甲基-4-(4-甲基哌嗪基-1-甲基)苯甲酸 (88 mg, 0.29 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺 (66 μL, 0.39 mmol) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (120 g, 0.31 mmol), 搅拌 5 min 后加入 3-碘-4-(四氢-2H-吡喃-2-氧甲基)苯胺 (89 mg, 0.27 mmol), 室温搅拌反应 26 h。反应结束后体系加入水, 乙酸乙酯萃取两次。合并有机层, 柱层析纯化得到白色固体 (60 mg, 36%)。¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz): δ 1.70–1.92(m, 6H), 2.67(br, 8H), 3.01(s, 4H), 3.58–3.61(m, 1H), 3.87(s, 2H), 3.95–3.97(m, 1H), 4.48–4.51(m, 1H), 4.74–4.90(m, 2H), 7.46–7.48(m, 1H), 7.73–7.75(m, 1H), 8.01–8.02(m, 1H), 8.19–8.21(m, 1H), 8.30–8.36(m, 2H)。MS m/z(ESI): 617.7[M+H]。

中间体 65：4-氟甲基-3-碘-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺



第一步：3-碘-4-溴甲基苯甲酸甲酯

将 3-碘-4-甲基苯甲酸甲酯 (200 mg, 0.7 mmol) 溶于四氯化碳 (5 mL), 依次加入 N-溴代丁二酰亚胺 (180 mg, 1.0 mmol) 和过氧化苯甲酰 (17.5 mg, 0.07 mmol), 100 °C 搅拌反应 24 h。反应结束后蒸除溶剂, 残留物用饱和碳酸氢钠溶液调至 pH 为 9, 乙酸乙酯萃取两次, 合并有机层, 水洗、饱和食盐水洗、干燥, 减压浓缩得到红棕色油状物粗品, 未经进一步纯化直接用于下一步反应。

第二步：3-碘-4-羟甲基苯甲酸甲酯

将上述 3-碘-4-溴甲基苯甲酸甲酯粗品 (300 mg) 溶于乙醇 (14 mL) 和水 (3.6 mL) 的混合溶剂, 加入甲酸钠固体 (220 mg, 2.1 mmol), 90 °C 搅拌反应 5 h。反应结束后蒸除大部分溶剂, 用乙酸乙酯萃取, 柱层析纯化得到 3-碘-4-羟甲基苯甲酸甲酯 (白色固体, 130 mg)。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 3.94(s, 3H), 4.73(s, 2H), 7.58–7.60(m, 1H), 8.05–8.07(m, 1H), 8.49–8.50(m, 1H)。MS m/z (ESI): 292.7[M+H]。

第三步：3-碘-4-氟甲基苯甲酸甲酯

将 3-碘-4-羟甲基苯甲酸甲酯 (300 mg, 1.0 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 冰浴冷却, 氩气保护下缓慢加入二乙胺基三氟化硫 (0.25 mL, 2.0 mmol), 滴完撤去冰浴室温搅拌反应 24 h。反应结束后蒸除溶剂, 残留物加入水, 乙酸乙酯萃取, 柱层析纯化得到 3-碘-4-氟甲基苯甲酸甲酯 (白色固体, 197 mg)。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 3.95(s, 3H), 5.37(s, 1H), 5.48(s, 1H), 7.52–7.54(m, 1H), 8.07–8.09(m, 1H), 8.51(s, 1H)。MS m/z (ESI): 294.7[M+H]。

第四步：3-碘-4-氟甲基苯甲酸

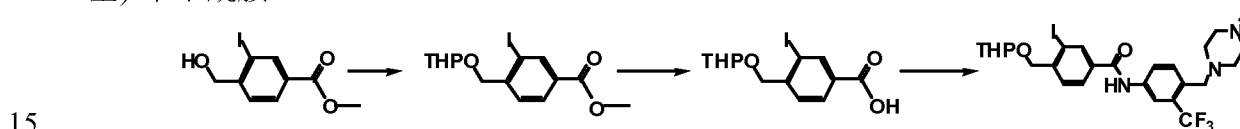
将 3-碘-4-氟甲基苯甲酸甲酯 (280 mg, 0.95 mmol) 溶于甲醇 (10 mL), 加入 4N 氢氧化钠溶液 (0.88 mL, 3.5 mmol), 75 °C 搅拌反应 2.5 h。反应结束后蒸除溶剂, 残留物用 2N 盐酸调至 pH 为 3, 乙酸乙酯萃取两次。合并有机层, 蒸除溶剂得到 3-碘-4-氟甲基苯甲

酸（白色固体，245 mg）。¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 5.42(s, 1H), 5.54(s, 1H), 7.58–7.60(m, 1H), 8.00–8.02(m, 1H), 8.37(s, 1H)。MS m/z (ESI): 280.7[M+Na]。

第五步：4-氟甲基-3-碘-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺

将 3-碘-4-氟甲基苯甲酸（225 mg, 0.8 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（5 mL），加入
 5 N,N-二异丙基乙胺（180 μL, 1.09 mmol）和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六
 氟磷酸酯（610 mg, 1.6 mmol），搅拌 5min 后加入 3-三氟甲基-4-(4-甲基哌嗪基-1-甲基)苯
 胺（198 mg, 0.72 mmol），室温搅拌反应 26h。反应结束后体系加入水，乙酸乙酯萃取两次。
 合并有机层，柱层析纯化得到 4-氟甲基-3-碘-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯
 基]-苯甲酰胺（白色固体，420 mg）。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 2.49(s, 4H), 2.92(s, 3H),
 10 3.01(s, 4H), 3.79(s, 2H), 5.43(s, 1H), 5.54(s, 1H), 7.61–7.63(m, 1H), 7.78–7.80(m, 1H),
 8.01–8.05(m, 1H), 8.15(s, 1H), 8.48(s, 1H)。MS m/z (ESI): 535.7[M+H]。

中间体 66：3-碘-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-4-(四氢-吡喃-2-基氧基甲
 基)-苯甲酰胺



第一步：3-碘-4-(四氢-2H-吡喃-2-氧基)甲基苯甲酸甲酯

将 3-碘-4-羟甲基苯甲酸甲酯（300 mg, 1.0 mmol）和 3, 4-二氢吡喃（0.47 mL, 5.1 mmol）
 溶于二氯甲烷（10 mL），加入对甲苯磺酸一水合物（19.5 mg, 0.1 mmol），室温搅拌反应
 24 h。反应结束后蒸除溶剂，残留物加入水，乙酸乙酯萃取，柱层析纯化得到 3-碘-4-(四
 20 -2H-吡喃-2-氧基)甲基苯甲酸甲酯（无色油状物，303 mg）。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ
 1.60–1.82(m, 6H), 3.58–3.61(m, 1H), 3.90–3.92 (m, 1H), 3.94(s, 3H), 4.52(d, 1H, J=14.4Hz),
 4.80(d, 1H, J=17.2Hz), 7.58–7.60(m, 1H), 8.02–8.05(m, 1H), 8.49–8.50(m, 1H)。MS m/z (ESI):
 376.90[M+H]

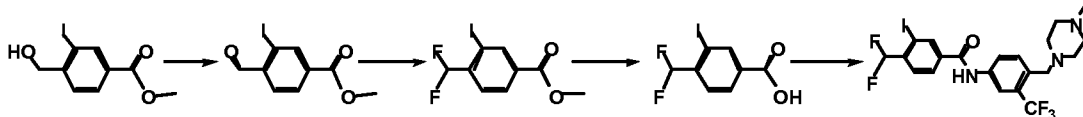
第二步：3-碘-4-(四氢-2H-吡喃-2-氧基)甲基苯甲酸

25 将 3-碘-4-(四氢-2H-吡喃-2-氧基)甲基苯甲酸甲酯（300 mg, 0.79 mmol）溶于甲醇（10
 mL），加入 4N 氢氧化钠溶液（0.7 mL, 2.9 mmol），75 °C 搅拌反应 3 h。反应结束后蒸除
 溶剂，残留物用 1N 盐酸调至 pH 为 3，乙酸乙酯萃取两次，合并有机层，蒸除溶剂得到 3-
 碘-4-(四氢-2H-吡喃-2-氧基)甲基苯甲酸（白色固体，305 mg）。¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz):
 30 δ 1.50–1.78(m, 6H), 3.50–3.52(m, 1H), 3.77–3.82(m, 1H), 3.94(s, 3H), 4.46(d, 1H, J=13.8Hz),
 4.67(d, 1H, J=13.8Hz), 4.79(s, 1H), 7.57–7.59(m, 1H), 7.96–7.98(m, 1H), 8.33(s, 1H)。MS m/z
 (ESI): 384.7[M+Na]

第三步：N-(4-(4-甲基哌嗪基-1-甲基)-3-三氟甲基苯基)-3-碘-4-(四氢-2H-吡喃-2-氧基)苯甲
 酰胺

35 将 3-碘-4-氟甲基苯甲酸（1.08 g, 2.98 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（40 mL）中，
 加入 N,N-二异丙基乙胺（672 μL, 4.07 mmol）和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲
 基脲六氟磷酸酯（1.23 g, 3.23 mmol），搅拌 5 min 后加入再 3-三氟甲基-4-(4-甲基哌嗪基-1-
 甲基)苯胺（742 mg, 2.72 mmol），室温搅拌反应 26 h。反应结束后体系加入水，乙酸乙酯
 萃取两次。合并有机层，柱层析纯化得到 N-(4-(4-甲基哌嗪基-1-甲基)-3-三氟甲基苯基)-3-
 碘-4-(四氢-2H-吡喃-2-氧基)苯甲酰胺（白色固体，1.1 g）。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ
 40 1.60–1.92(m, 6H), 2.67(s, 7H), 3.01(s, 4H), 3.59–3.61(m, 1H), 3.73(s, 2H), 3.91–3.96(m, 1H),
 4.53–4.57(m, 1H), 4.78–4.84(m, 2H), 7.63–7.65(m, 1H), 7.77–7.79(m, 1H), 7.96–8.00 (m, 2H),
 8.15(s, 1H), 8.44(s, 1H)。MS m/z (ESI): 617.70[M+H]。

中间体 67: 4-二氟甲基-3-碘-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺



第一步：4-甲酰基-3-碘-苯甲酸酯

将 3-碘-4-羟甲基苯甲酸甲酯 (1 g, 3.4 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL), 加入 Dess-Martin 试剂 (2.18 g, 5.1 mmol) 和固体碳酸氢钠粉末 (863 mg, 10.3 mmol), 室温搅拌反应 5 h。反应结束后过滤, 蒸除溶剂, 残留物用饱和碳酸氢钠洗涤, 乙酸乙酯萃取两次。合并有机层, 干燥浓缩得到 4-甲酰基-3-碘-苯甲酸甲酯 (黄色油状物, 920 mg)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.98(s, 3 H), 5.54(s, 1 H), 7.93–7.95(m, 1 H), 8.11–8.12(m, 1 H), 8.63(s, 1 H), 10.14(s, 1 H)。MS m/z (ESI): 291.8[M+H]。

第二步：3-碘-4-二氟甲基苯甲酸甲酯

将 3-碘-4-氧代苯甲酸甲酯 (920 mg, 3.1 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 冰浴冷却, 氩气保护下缓慢加入二乙胺基三氟化硫试剂 (777 μ L, 6.3 mmol), 滴加完毕撤去冰浴, 室温搅拌反应 24 h。反应结束后蒸除溶剂, 残留物加入水, 乙酸乙酯萃取, 柱层析纯化得到 3-碘-4-二氟甲基苯甲酸甲酯 (白色固体, 900 mg)。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 3.97(s, 3 H), 6.80(t, 1H, J =56Hz), 7.70–7.72(m, 1H), 8.12–8.14(m, 1H), 8.56(s, 1H)。MS m/z (ESI): 312.7[M+H]。

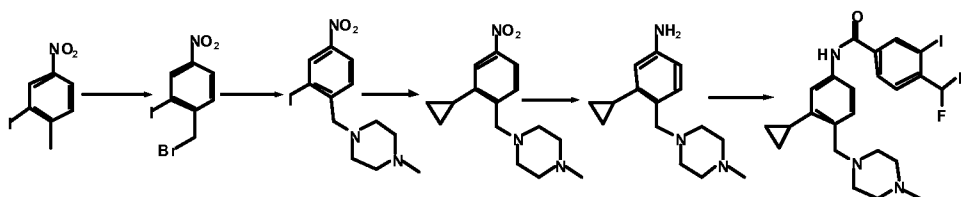
第三步：3-碘-4-二氟甲基苯甲酸

将 3-碘-4-二氟甲基苯甲酸甲酯 (900 mg, 2.88 mmol) 溶于甲醇 (10 mL), 加入 4N 氢氧化钠水溶液 (2.6 mL, 10.4 mmol), 在 75 °C 下搅拌反应 2.5 h。反应结束后蒸除溶剂, 残留物用 2N 盐酸调至 pH 约为 3, 乙酸乙酯萃取两次。合并有机层, 蒸除溶剂得到 3-碘-4-二氟甲基苯甲酸 (白色固体, 860 mg)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.82(t, 1H, J=56Hz), 7.74-7.76(m, 1H), 8.18-8.21(m, 1H), 8.63(s, 1H)。MS m/z (ESI): 298.7[M+H]。

第四步：N-(4-(4-甲基哌嗪基-1-甲基)-3-三氟甲基苯基)-3-碘-4-二氟甲基苯甲酰胺

将 3-碘-4-二氟甲基苯甲酸 (860 mg, 2.88 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺 (668 μ L, 4.04 mmol) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (1.2 g, 3.2 mmol), 搅拌 5min 后加入 3-三氟甲基-4-(4-甲基哌嗪基-1-甲基)苯胺 (737 mg, 2.69 mmol), 室温搅拌反应 26 h。反应结束后体系加入水, 乙酸乙酯萃取两次。合并有机层, 柱层析纯化得到 N-(4-(4-甲基哌嗪基-1-甲基)-3-三氟甲基苯基)-3-碘-4-二氟甲基苯甲酰胺 (白色固体, 1.5 g)。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz): δ 2.76(br, 4 H), 2.90(s, 3 H), 3.29(br, 4 H), 3.78(s, 2 H), 6.94(t, 1 H, $J=56\text{Hz}$), 5.54(s, 1 H), 7.75–7.82(m, 2 H), 7.99–8.16(m, 3 H), 8.53(s, 1 H)。MS m/z (ESI): 554.7[M+H]。

中间体 68: N-[3-环丙基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-6-二氟甲基-5-碘-苯甲酰胺



第一步：1-溴甲基-2-碘-4-硝基-苯

将 3-碘-4-甲基硝基苯 (263 mg, 1.0 mmol) 溶于四氯化碳 (5 mL), 依次加入 N-溴代丁二酰亚胺 (180 mg, 1.0 mmol) 和过氧化苯甲酰 (17.5 mg, 0.07 mmol), 100 °C 搅拌反应 24 h。反应结束后蒸除溶剂, 残留物用饱和碳酸氢钠溶液调至 pH 为 9, 乙酸乙酯萃取两次, 合并有机层, 水洗、饱和食盐水洗、干燥, 减压浓缩得到红棕色油状物粗品, 未经进

一步纯化直接用于下一步反应。

第二步：1-(2-碘-4-硝基-苄基)-4-甲基-哌嗪

将 1-溴甲基-2-碘-4-硝基-苯胺溶于二氯甲烷 (10 mL) 中，室温搅拌下加入 4-甲基哌嗪 (120 mg, 1.2 mmol)，继续搅拌过夜。反应结束，加入水和二氯甲烷稀释，分出有机相，有机相分别用饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到 1-(2-碘-4-硝基-苄基)-4-甲基-哌嗪 (黄色固体，250 mg)。ESI-MS m/z 362 ($M + H$)⁺

第三步：1-(2-环丙基-4-硝基-苄基)-4-甲基-哌嗪

将 1-(2-碘-4-硝基-苄基)-4-甲基-哌嗪 (250 mg, 0.95 mmol)，环丙基硼酸 (163 mg, 1.9 mmol)，磷酸钾粉末 (700 mg, 3.3 mmol) 与 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 混匀置于反应瓶中，氮气鼓泡 10 分钟后，快速加入催化剂醋酸钯 (22 mg, 0.095 mmol) 和三环己基膦配体 (53 mg, 0.19 mmol)，混合物在氮气保护下室温反应过夜 24 小时。反应完毕，加入二氯甲烷萃取，有机相分别用水，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，浓缩物用硅胶柱层析分离纯化得到 1-(2-环丙基-4-硝基-苄基)-4-甲基-哌嗪 (黄色固体，160 mg)。ESI-MS m/z 276 ($M + H$)⁺

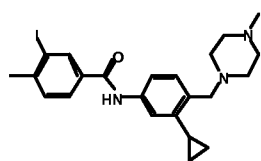
第四步：3-环丙基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯胺

将还原铁粉 (637 mg, 11.37 mmol) 投入 25 mL 反应瓶中，加入 5 mL 水和 0.5 mL 冰醋酸，加热至回流，搅拌 20 分钟。将 1-(2-环丙基-4-硝基-苄基)-4-甲基-哌嗪 (626 mg, 2.27 mmol) 的乙醇 (1 mL) 溶液加入反应体系，回流反应 15 分钟后，停止加热。趁热用饱和碳酸钠溶液调节体系 pH 值至 8~9，待体系冷却至室温后，减压旋去溶剂。用硅胶柱层析分离纯化得到 3-环丙基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯胺 (黄色油状物，230 mg)。¹H-MR (400MHz, CDCl₃) δ 7.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J=8.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.59 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.43 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.59 (m, 2H)。ESI-MS m/z 246 ($M + H$)⁺

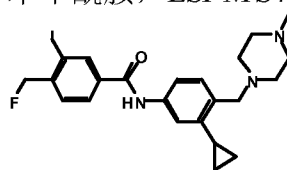
第五步：N-[3-环丙基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-6-二氟甲基-5-碘-苯甲酰胺

将 6-二氟甲基-5-碘-苯甲酸 (74 mg, 0.245 mmol)，3-环丙基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯胺 (40 mg, 0.163 mmol) 和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (94 mg, 0.245 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中，将 N,N-二甲基甲酰胺 (42 mg, 0.326 mmol) 缓慢加入体系中，室温搅拌过夜。反应完毕后，减压旋去溶剂，用硅胶柱层析分离，得到 N-[3-环丙基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-6-二氟甲基-5-碘-苯甲酰胺 (黄色油状物，72 mg)。ESI-MS m/z 526 ($M + H$)⁺

分别以 3-环丙基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯胺和 5-碘-6-甲基-苯甲酸，6-氟甲基-5-碘-苯甲酸为原料，采用中间体 68 相同的方法合成得到以下中间体 69 N-[3-环丙基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-5-碘-6-甲基-苯甲酰胺，ESI-MS m/z 491 ($M + H$) 和中间体 70 N-[3-环丙基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-6-氟甲基-5-碘-苯甲酰胺，ESI-MS m/z 509 ($M + H$)⁺



中间体 69



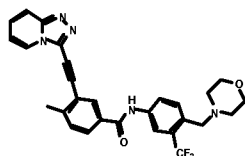
中间体 70

制备实施例

通用方法一：将芳基乙炔中间体 (1.1 eq)、溴代或碘代-苯甲酰胺中间体 (1 eq)、N,N-二异丙基乙胺 (2 eq) 溶解在无水 N,N-二甲基甲酰胺中，氮气鼓泡 10 分钟后，向上述溶液中快速加入四三苯基膦钯 (5 mol %) 以及碘化亚铜 (7.5 mmol %)。反应液在 60°C 加热搅拌 18 小时，反应结束后，加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应，用乙酸乙酯等有机溶剂萃取，有机相分别用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。浓缩液用硅胶柱层析分离纯化得到

目标化合物。

实施例 1: 4-甲基-N-(4-吗啉-4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-3-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3-乙炔基-苯甲酰胺

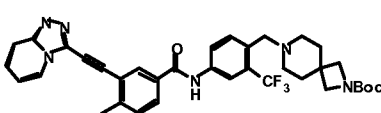
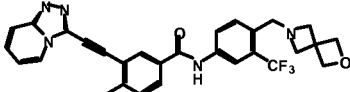
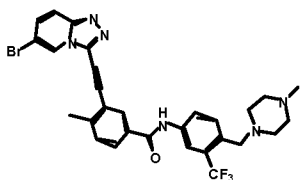
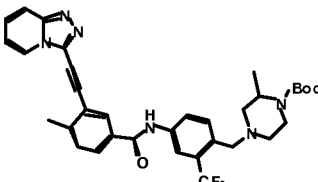
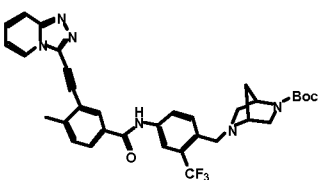
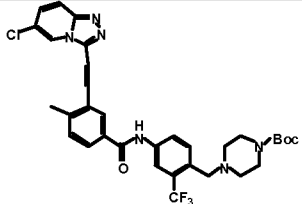
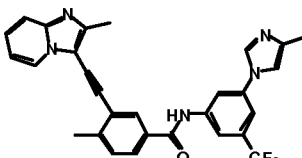


将3-乙炔基-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶(24 mg, 0.168 mmol)、3-碘-4-甲基-N-(4-吗啡啉-4-基甲基-3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺(74 mg, 0.146 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(42 μ L, 0.25 mmol)溶解在无水N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL)中, 氮气鼓泡10分钟后, 同四三苯基磷钯(10 mg, 5 mol %)以及碘化亚铜(3 mg, 7.5 mmol %)置于10 mL封管中。反应液在60℃加热搅拌18小时, 反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 有机相分别用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。浓缩液用硅胶柱层析分离纯化得到目标化合物4-甲基-N-(4-吗啉-4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-3-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3-乙炔基-苯甲酰胺(黄色固体, 27 mg)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.31(m, 2H), 8.12(s, 1H), 7.07-7.02(m, 1H), 3.74-3.71(m, 4H), 3.64(s, 2H), 2.50(s, 3H), 2.49(m, 4H)。MS m/z (ESI): 521.1[M+H]。

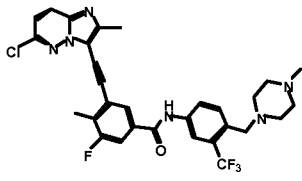
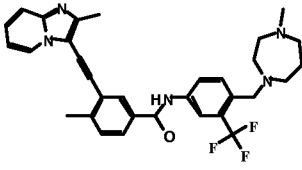
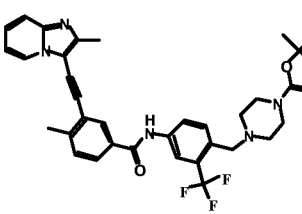
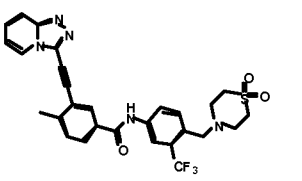
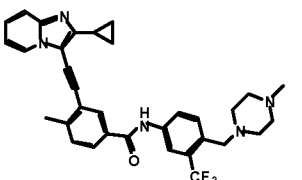
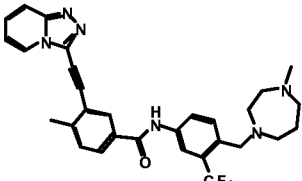
以不同的芳基乙炔和卤代物为原料, 采用通用方法一和实施例1相同的合成方法得到实施例化合物2~实施例化合物97。

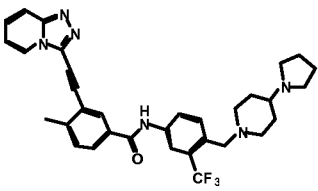
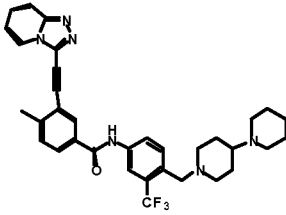
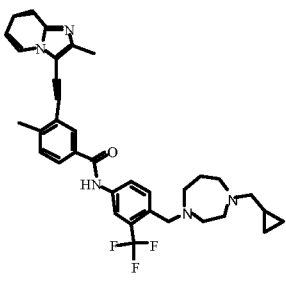
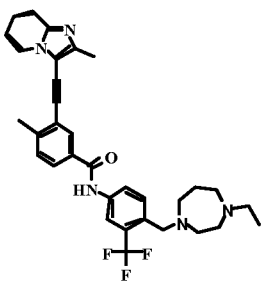
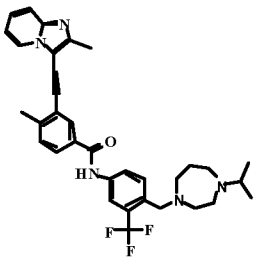
编号	结构	¹ H-NMR	ESI ⁺ [M+H]
2		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 10.79(s, 1H), 9.55(s, 1H), 8.81(d, J =3.9 Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.04-8.14(m, 3H), 7.72(d, J =8.1Hz, 1H), 7.58(d, J =8.4Hz, 1H), 3.56(m, 6H), 2.63(s, 3H), 2.30-2.37(m, 4H)	521.1
3		(300MHz, CDCl ₃): δ 9.35(s, 1H), 8.21(m, 2H), 8.12(s, 1H), 7.95 (t, J =6.0Hz, 1H), 7.56(d, J =6.0Hz, 1H), 7.35(d, J =6.0Hz, 1H), 6.96-7.06(m, 2H), 3.67-3.76(m, 2H), 3.49(s, 1H), 2.86-2.93(m, 2H), 2.62-2.71(m, 1H), 2.55-2.57(m, 9H), 2.46-2.50(m, 1H), 2.14-2.22(m, 1H), 1.96-2.03(m, 1H)	565.2
4		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.48(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.99-7.86(m, 3H), 7.71(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.03(m, 2H), 3.67(s, 2H), 2.67-2.61(m, 11H), 2.47(s, 3H)	551.1
5		(300MHz, CDCl ₃): δ 9.64(s, 1H), 8.35(d, J =2.7Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.07-7.94(m, 2H), 7.75(d, J =3.6Hz, 1H), 7.53 (d, J =3.3Hz, 1H), 7.38-7.32(m, 2H), 7.04-7.00(m, 1H), 3.71(s, 2H), 3.59(s, 1H), 3.01(s, 1H), 2.92(s, 1H), 2.63(s, 6H), 2.54(s, 3H), 2.45-2.42(m, 2H), 2.19(m, 1H), 2.02(m, 1H)	547.1

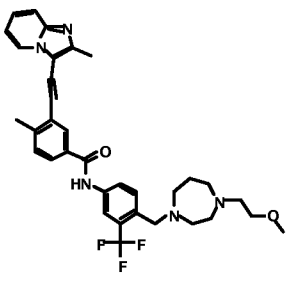
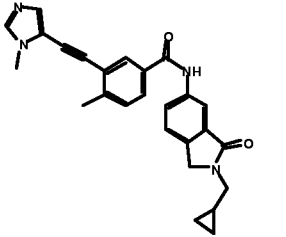
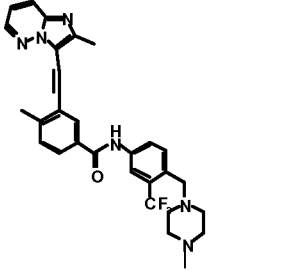
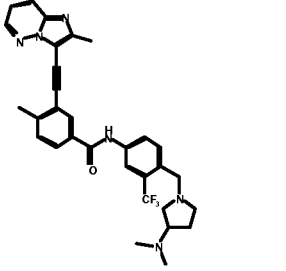
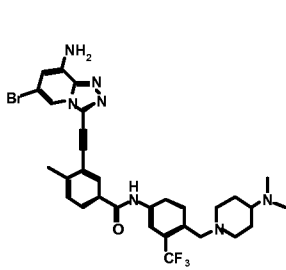
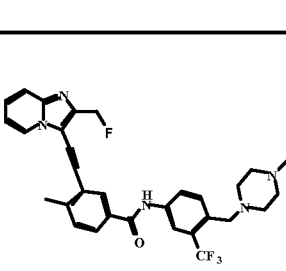
6		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 9.26(s, 1H), 8.29(d, $J=6.6$ Hz, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.01(m, 1H), 7.90(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.73-7.79(m, 2H), 7.34-7.38(m, 2H), 7.00-7.05(m, 1H), 3.64(s, 2H), 3.43(m, 4H), 2.55(s, 3H), 2.55(m, 4H), 1.46(s, 9H)	619.3
7		(300MHz, CDCl ₃): δ 9.02(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.08(s, 1H), 8.01 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.91(d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.78(d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.69(d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.40-7.34(m, 2H), 7.06-7.01(m, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.69(m, 6H), 2.59(s, 3H), 2.51(s, 3H), 1.26(m, 2H)	533.1
8		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 10.65(s, 1H), 8.70(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.08(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.48(d, $J=10.2$ Hz, 1H), 7.92(d, $J=11.4$ Hz, 1H), 7.73(d, $J=8.40$ Hz, 1H), 7.61-7.55(m, 1H), 7.27-7.22(m, 1H), 3.60(s, 2H), 3.56(m, 4H), 2.35(m, 4H), 1.23(s, 3H)	551.1
9		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.37(s, 1H), 8.16(m, 2H), 7.99-7.91(m, 3H), 7.65(d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.44(d, $J=3.9$ Hz, 1H), 3.71(s, 2H), 2.78 (m, 4H), 2.65(m, 7H), 1.25(s, 3H)	569.1
10		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.50(s, 1H), 8.25-8.27(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.96-8.00(t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.60-7.62(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.52-7.54(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.38-7.40(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.91-6.94(t, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 3.48(s, 2H), 2.86-3.15(s, 4H), 2.82(s, 4H), 2.66(s, 3H), 2.67(s, 8H), 2.61(s, 4H)	546.3
11		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 8.29(s, 1H), 8.21(dd, $J=1.2, 9.0$ Hz, 1H), 8.11(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.96-7.99(m, 2H), 7.67(dd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.41(d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.34(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.85(s, 2H), 2.85(s, 3H), 2.56(s, 3H), 1.32(m, 8H)	567.2
12		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 10.58(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.07(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.01(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.71(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.65(d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.58(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.76(d, $J=5.7$ Hz, 1H), 3.58(s, 2H), 2.58(s, 3H), 2.44(m, 8H), 2.26(s, 3H)	550.1
13		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.36(m, 1H), 8.29(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78-7.81(m, 1H), 7.72(s, 1H), 7.38-7.52(m, 2H), 7.30-7.33(m, 1H), 7.20-7.23(m, 1H), 6.99-7.02(m, 1H), 4.64-4.67 (m, 4H), 2.60(s, 3H), 1.52(s, 9H)	493.2

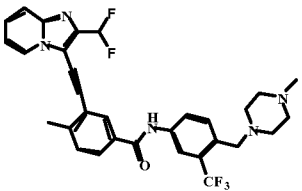
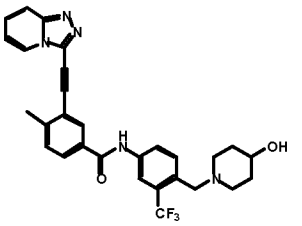
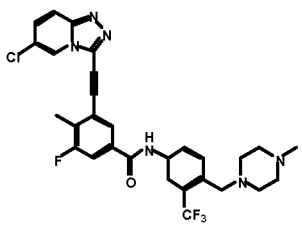
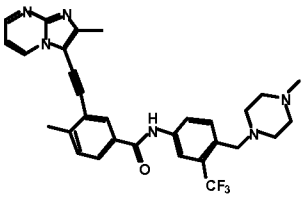
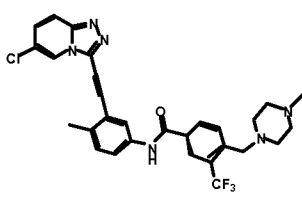
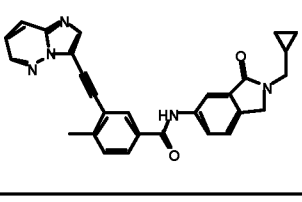
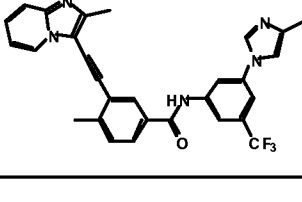
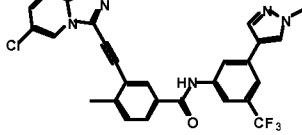
14		(300MHz, CDCl ₃): δ 9.24(s, 1H), 8.28(d, J =6.6Hz, 1H), 8.07-8.10(m, 2H), 8.00(d, J =8.4Hz, 1H), 7.90(m, 1H), 7.72-7.79 (m, 2H), 7.33-7.38(m, 2H), 7.02(d, J =6.6Hz, 1H), 3.60(s, 4H), 3.59(s, 2H), 2.55(s, 3H), 2.37(m, 4H), 1.74(m, 4H), 1.44(s, 9H)	658.2
15		(300MHz, CDCl ₃): δ 9.37(s, 1H), 8.28(d, J =7.2Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.01(d, J =8.1Hz, 1H), 7.89(m, 1H), 7.71(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.61(d, J =8.7Hz, 1H), 7.32-7.37(m, 2H), 7.01(d, J = 6.9Hz, 1H), 4.76(s, 4H), 3.71(s, 2H), 3.43(s, 4H), 2.53(s, 3H)	532.2
16		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 10.59(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.93-8.07(m, 3H), 7.57-7.73(m, 3H), 3.56(s, 2H), 3.33(m, 4H), 2.63(s, 3H), 2.38(m, 4H), 2.16(s, 3H)	611.1
17		(300MHz, CDCl ₃): δ 9.34(s, 1H), 8.29(m, 2H), 8.10(m, 2H), 8.01-8.15(m, 1H), 7.90(dd, J =6.0, 1.2Hz, 1H), 7.78(d, J =6.3Hz, 1H), 7.72(d, J =6.9Hz, 1H), 7.33-7.37(m, 2H), 7.02(t, J =5.1Hz, 1H), 4.19(s, 1H), 3.80(d, J =10.2Hz, 1H), 3.58(s, 2H), 3.10(t, J = 7.5Hz, 1H), 2.73(d, J =5.1Hz, 1H), 2.54-2.59(m, 4H), 2.20-2.23 (m, 1H), 2.03-2.10(m, 1H), 1.45(s, 9H), 1.23(d, J =4.5Hz, 3H)	633.2
18		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.58(d, J =6.9Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.79-7.99(m, 4H), 7.15-7.63(m, 2H), 7.24(t, J =6.9Hz, 1H), 4.30(m, 1H), 3.90(s, 2H), 3.53(s, 2H), 3.18-3.22(m, 1H), 2.88(m, 1H), 2.68(m, 4H), 1.94(m, d), 1.77(m, 1H), 1.46(s, 9H)	631.2
19		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.24(s, 1H), 8.03-8.05(m, 2H), 7.90-7.93 (m, 3H), 7.77-7.84(m, 2H), 7.39(d, J =8.1Hz, 1H), 7.14(d, J =9.0 Hz, 1H), 3.63(s, 2H), 3.42-3.45(m, 4H), 2.64(s, 3H), 2.41(m, 4H), 1.46(s, 9H)	653.2
20		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 10.80(s, 1H), 8.56(m, 1H), 8.36(s, 2H), 8.29(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.95(m, 1H), 7.77(s, 1H), 7.64(m, 1H), 7.58(m, 2H), 7.41(m, 1H), 7.13(m, 1H), 2.61(s, 3H), 2.53(m, 6H)	514.2

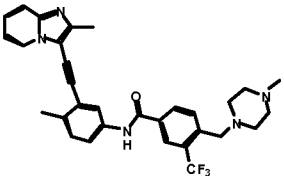
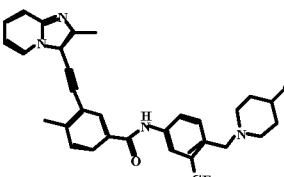
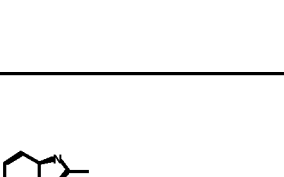
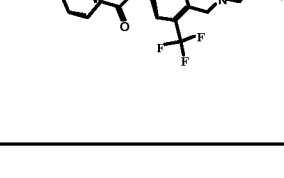
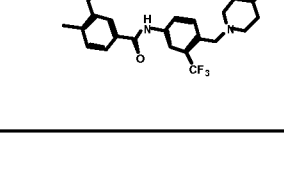
21		(400MHz, CD ₃ OD): δ 8.10(d, J =2.0Hz, 1H), 7.95-7.88(m, 3H), 7.71(d, J =8.4Hz, 1H), 7.61(dd, J =10.4, 1.6Hz, 1H), 7.30(d, J =9.6 Hz, 1H), 3.65(s, 2H), 2.72-2.44(m, 14H), 2.40(s, 3H)	600.2
22		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.58(d, J =5.4Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.96-7.98(m, 2H), 7.87(d, J =5.4Hz, 1H), 7.75(d, J =6.3 Hz, 1H), 7.58-7.62(m, 1H), 7.52(d, J =6.3Hz, 1H), 7.25(t, J =5.1 Hz, 1H), 3.66(s, 2H), 3.13-3.15(m, 1H), 3.01-3.04(m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.70(s, 3H), 2.16(t, J =8.7Hz, 2H), 2.06(d, J =9.0Hz, 2H), 1.74-1.80(m, 2H)	589.3
23		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.56(d, J =5.1Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.95-8.00(m, 2H), 7.86(d, J =6.9Hz, 1H), 7.79(d, J =6.6 Hz, 1H), 7.60(d, J =4.8Hz, 1H), 7.50(d, J =6.3Hz, 1H), 7.24(t, J = 4.8Hz, 1H), 3.84(s, 2H), 3.61(t, J =5.1Hz, 2H), 3.05(d, J =8.4Hz, 2H), 2.66(s, 3H), 2.35(s, 2H), 1.78(t, J =9.3Hz, 2H), 1.56(s, 1H), 1.47-1.52(m, 2H), 1.30-1.40(m, 2H)	589.3
24		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.54(s, 1H), 8.24-8.26(d, J =1.5Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.95-7.97(m, 2H), 7.76-7.78(d, J =6.3Hz, 1H), 7.70-7.72(d, J =6.3Hz, 1H), 7.52-7.54(d, J =6.0Hz, 1H), 7.36-7.38 (d, J =6.0Hz, 1H), 7.21-7.23(m, 1H), 6.89-6.93(m, 1H), 3.66(s, 2H), 2.96-2.98(q, J =5.4Hz, 2H), 2.62-2.68(m, 8H), 2.59(s, 3H), 2.44(s, 3H), 1.99-2.02(m, 2H), 1.56-1.65(m, 2H), 1.40-1.44(t, J = 5.4Hz, 3H)	559.2
25		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.34 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 6.0, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.91 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.50-2.78 (m, 14H)	626.1
26		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.78(s, 1H), 8.21(d, J =6.9Hz, 1H), 7.96-8.00(m, 2H), 7.82(s, 1H), 7.68(d, J =6.6Hz, 1H), 7.58(d, J =6.9Hz, 1H), 7.50(d, J =6.6Hz, 1H), 6.93(t, J =3.0Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.63-2.77(m, 8H), 2.59(s, 3H), 2.48-2.50(m, 6H)	564.2

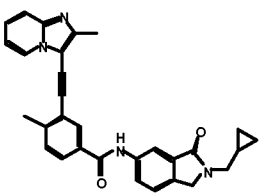
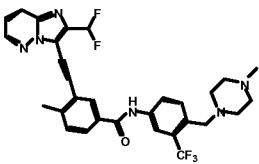
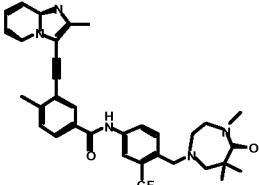
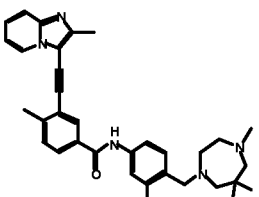
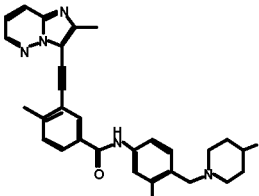
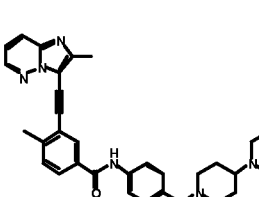
27		(400MHz, CD ₃ OD): δ 8.08(dd, J =8.8, 1.6Hz, 2H), 7.88(m, 2H), 7.80(dd, J =8.4, 1.6Hz, 1H), 7.69(d, J =8.4Hz, 1H), 7.37(d, J =8.4 Hz, 1H), 7.26(d, J =8.8Hz, 1H), 3.60(s, 2H), 2.62-2.34(m, 14H), 2.27(s, 3H)	582.2
28		(300MHz, CDCl ₃): δ 9.51(s, 1H), 8.18(d, J =6.6Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.98(d, J =6.3Hz, 1H), 7.79-7.83(m, 1H), 7.58(d, J =6.9Hz, 1H), 7.40(d, J =8.7Hz, 1H), 7.25(d, J =8.7Hz, 1H), 7.14-7.19(m, 1H), 6.83-6.87(m, 1H), 3.72(s, 2H), 3.12-3.15 (m, 2H), 2.96(s, 2H), 2.78-2.81(m, 2H), 2.69-2.73(m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.50-2.53(m, 6H), 2.01-2.07(m, 2H)	532.1
29		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.82(s, 1H), 8.18(d, J =4.8Hz, 1H), 7.97-7.99(m, 3H), 7.76-7.78(m, 2H), 7.44(d, J =6.6Hz, 1H), 7.33 (d, J =6.0Hz, 1H), 7.18-7.22(m, 1H), 6.88(td, J =4.8, 0.6Hz, 1H), 3.63(s, 2H), 3.41-3.44(t, J =3.6Hz, 4H), 2.59(s, 3H), 2.57(s, 3H), 2.39(t, J =3.6Hz, 4H), 1.45(s, 9H)	633.3
30		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 10.67(s, 1H), 8.69(d, J =5.1Hz, 1H), 8.44(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.96-8.13(m, 3H), 7.80(d, J =6.3Hz, 1H), 7.55-7.61(m, 2H), 7.23(t, J =5.1Hz, 1H), 3.77(s, 2H), 3.14-3.17 (m, 4H), 2.89(m, 4H), 2.65(s, 3H)	558.1
31		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.77(s, 1H), 8.22(d, J =5.1Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.96-7.98(m, 2H), 7.77(dd, J =6.0, 0.9Hz, 1H), 7.67(d, J = 6.6Hz, 1H), 7.45(d, J =6.9Hz, 1H), 7.33(d, J =6.0Hz, 1H), 7.17-7.21(m, 1H), 6.87(t, J =5.1Hz, 1H), 3.65(s, 2H), 2.71-2.73 (m, 8H), 2.58(s, 3H), 2.47(s, 3H), 2.24-2.28(m, 1H), 1.06-1.11 (m, 4H)	572.2
32		(300MHz, CDCl ₃): δ 9.96(s, 1H), 8.34(d, J =5.1Hz, 1H), 8.26(m, 2H), 8.06(d, J =6.0Hz, 1H), 7.96(d, J =6.0Hz, 1H), 7.73(d, J =6.6 Hz, 1H), 7.55(d, J =6.0Hz, 1H), 7.29-7.37(m, 2H), 7.02(t, J =5.1 Hz, 1H), 3.73(s, 2H), 3.34(m, 2H), 3.12(m, 2H), 2.74-2.87(m, 7H), 2.50(s, 3H), 2.21(t, J =5.7Hz, 2H)	547.2

33		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.56(d, J =6.6Hz, 1H), 8.28(m, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.94-7.97(m, 2H), 7.86(d, J =9.3Hz, 1H), 7.73(d, J =8.7 Hz, 1H), 7.57-7.62(m, 1H), 7.49(d, J =7.8Hz, 1H), 7.24(t, J =6.9 Hz, 1H), 3.65(s, 2H), 3.30-3.38(m, 7H), 3.10-3.18(m, 1H), 2.96-3.00(m, 2H), 2.07-2.18(m, 8H), 1.70-1.82(m, 2H)	587.3
34		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.57(d, J =7.2Hz, 1H), 8.30(m, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.95-7.98(m, 2H), 7.87(d, J =6.3Hz, 1H), 7.74(d, J =8.4 Hz, 1H), 7.60(d, J =6.9Hz, 1H), 7.51(d, J =8.4Hz, 1H), 7.24(t, J = 6.6Hz, 1H), 3.66(s, 2H), 3.34-3.58(m, 2H), 3.01-3.24(m, 5H), 2.67(s, 3H), 1.74-2.20(m, 12H)	601.3
35		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.72(s, 1H), 8.27-8.29(d, J =5.1Hz, 1H), 8.07-8.10(m, 2H), 7.95-7.97(m, 1H), 7.80-7.83(m, 1H), 7.52-7.60 (d, J =6.3Hz, 1H), 7.37(d, J =6.9Hz, 1H), 7.24-7.25(m, 1H), 6.90-6.94(m, 1H), 3.78(s, 2H), 3.74(m, 2H), 3.40(m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.92(m, 1H), 2.88(d, J =6.0Hz, 2H), 2.75(t, J =6.0Hz, 2H), 2.60(m, 6H), 2.19(t, J =5.7Hz, 2H), 0.72-0.74(m, 2H), 0.36-0.37(m, 2H)	600.3
36		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.86(s, 1H), 8.25(d, J =5.1Hz, 1H), 8.08-8.09(m, 2H), 7.92-7.95(m, 1H), 7.80-7.82(m, 1H), 7.59-7.61 (d, J =6.3Hz, 1H), 7.51(d, J =6.3Hz, 1H), 7.35(d, J =6.3Hz, 1H), 7.21-7.24(m, 1H), 6.90-6.93(m, 1H), 3.76(s, 2H), 3.29(m, 2H), 3.13(m, 2H), 2.87-2.88(m, 2H), 2.73-2.76(m, 2H), 2.59(m, 6H), 2.19(t, J =6.0Hz, 2H), 2.14-2.15(m, 2H), 1.33(t, J =6.0Hz, 3H)	574.2
37		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.62 (s, 1H), 8.28(d, J =6.9Hz, 1H), 8.07-8.09(m, 2H), 7.94(d, J =8.7Hz, 1H), 7.81(dd, J =1.5, 7.8Hz, 1H), 7.60(d, J =7.8Hz, 1H), 7.53(d, J =9.0Hz, 1H), 7.39(d, J =8.1Hz, 1H), 6.93(t, J =6.6Hz, 1H), 3.78(s, 2H), 3.46-3.48(m, 1H), 3.26-3.45(m, 6H), 2.76(t, J =6.9Hz, 2H), 2.63(s, 3H), 2.61(s, 3H), 1.86-4.92(m, 2H), 1.35(d, J =6.9Hz, 6H)	588.3

38		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.46(s, 1H), 8.28(d, <i>J</i> =5.1Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.93(d, <i>J</i> =6.3Hz, 1H), 7.91(d, <i>J</i> =6.0Hz, 1H), 7.70(d, <i>J</i> =6.3Hz, 1H), 7.56(d, <i>J</i> =6.6Hz, 1H), 7.39(d, <i>J</i> =6.3Hz, 1H), 6.92(t, <i>J</i> =5.1Hz, 1H), 3.79(s, 2H), 3.72(t, <i>J</i> =2.4Hz, 2H), 3.48(s, 3H), 3.34(s, 3H), 3.31-3.33(m, 2H), 3.13-3.30(m, 4H), 2.61-2.76(m, 4H), 2.59(s, 3H), 1.35-1.37(m, 2H)	604.2
39		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 10.50(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.93-7.97(m, 2H), 7.83(s, 1H), 7.59(d, <i>J</i> =6.0Hz, 1H), 7.52(d, <i>J</i> =6.0Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 4.53(s, 1H), 3.76(s, 3H), 3.37(d, <i>J</i> =5.4 Hz, 2H), 2.53(s, 3H), 1.05(m, 1H), 0.52(m, 2H), 0.31(m, 2H)	425.2
40		(400MHz, CD ₃ OD): δ 8.54(d, <i>J</i> =4.4Hz, 1H), 8.15(m, 2H), 7.97 (m, 2H), 7.88(d, <i>J</i> =8.0Hz, 1H), 7.76(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.47(d, <i>J</i> =8.0Hz, 1H), 7.30(dd, <i>J</i> =4.4, 9.6Hz, 1H), 3.70(s, 2H), 2.87(m, 4H), 2.63(m, 10H), 2.57(s, 3H)	547.2
41		(400MHz, CD ₃ OD): δ 8.53(dd, <i>J</i> =4.4, 1.2Hz, 1H), 8.13(dd, <i>J</i> =16.8, 2.0Hz, 1H), 7.98(m, 2H), 7.89-7.79(m, 2H), 7.46(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.29(dd, <i>J</i> =9.2, 4.0Hz, 1H), 3.84(s, 2H), 3.45(t, <i>J</i> =5.6 Hz, 2H), 3.34(s, 3H), 2.94-2.85(m, 4H), 2.78(t, <i>J</i> =6.0Hz, 2H), 2.63(s, 3H), 2.60(s, 3H), 2.09(t, <i>J</i> =5.2Hz, 2H)	561.2
42		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.36(s, 1H), 8.21(d, <i>J</i> =2.1Hz, 1H), 8.12(d, <i>J</i> =1.8Hz, 1H), 7.97(dd, <i>J</i> =8.4, 1.8Hz, 1H), 7.87(dd, <i>J</i> =8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.74(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.45(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 3.67(s, 2H), 3.15-3.25(m, 1H), 3.01-3.10(m, 2H), 2.87(s, 6H), 2.68(s, 3H), 2.17(t, <i>J</i> =11.4Hz, 2H), 2.06(d, <i>J</i> =11.4Hz, 2H), 1.70-1.73(m, 2H)	654.2
43		(300 MHz, CDCl ₃) δ 9.41(s, 1H), 8.25(d, <i>J</i> =6.9Hz, 1H), 8.02-8.05(m, 2H), 7.92(s, 1H), 7.79(dd, <i>J</i> =1.5, 8.1Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.40(d, <i>J</i> =9.0Hz, 1H), 7.19-7.26(m, 2H), 6.94 (t, <i>J</i> =6.9Hz, 1H), 5.58(d, <i>J</i> =48.3Hz, 1H), 3.62(s, 2H), 2.62-2.71 (m, 8H), 2.47(s, 3H), 2.45(s, 3H)	564.3

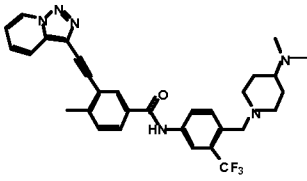
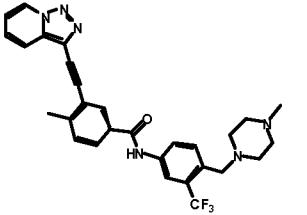
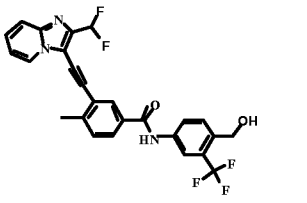
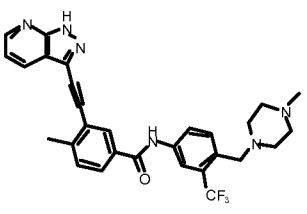
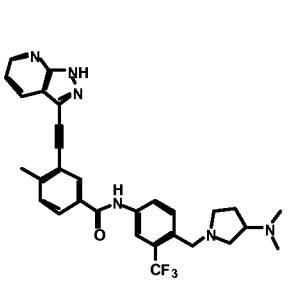
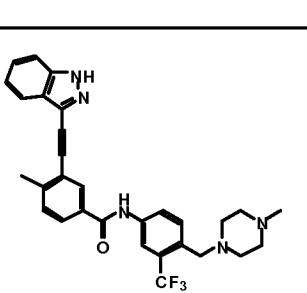
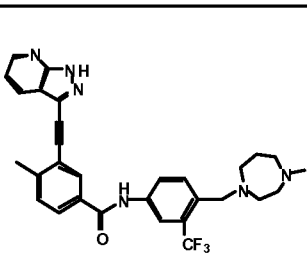
44		(300 MHz, CDCl ₃) δ 8.90(s, 1H), 8.34(d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.98-8.01(m, 2H), 7.81(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.64(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.55(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.28-7.34(m, 2H), 7.02(t, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.97(t, $J=54.6$ Hz, 1H), 3.63(s, 2H), 2.63-2.72(m, 8H), 2.52(s, 3H), 2.47(s, 3H)	582.6
45		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 10.57(s, 1H), 8.65(d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.37(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 7.94-8.06(m, 3H), 7.71(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.53-7.58(m, 2H), 7.20-7.23(m, 1H), 4.56(s, 1H), 3.47-3.52(m, 3H), 2.62(m, 5H), 2.06(s, 2H), 1.69-1.71(m, 2H), 1.38-1.41(m, 2H)	534.2
46		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.25(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.83-7.92(m, 5H), 7.76(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.62(d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.16(d, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.65(s, 2H), 2.44-2.56(m, 10H), 2.19-2.24(m, 4H)	585.1
47		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.89-8.81(m, 1H), 8.56-8.58(m, 1H), 8.16 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.13(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.93-7.95(m, 1H), 7.82-7.85(m, 1H), 7.69(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.40(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.17-7.20(m, 1H), 3.70(s, 2H), 3.08(m, 4H), 2.58-2.72(m, 13H)	547.2
48		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 8.29(s, 1H), 8.21(dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 8.05(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.99(m, 2H), 7.67(dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.41(d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.34(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.85(s, 2H), 3.14-3.20(m, 4H), 2.85(s, 3H), 2.62-2.78(m, 4H), 2.56(s, 3H)	567.2
49		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 10.52(s, 1H), 8.73(m, 1H), 8.25(m, 4H), 7.97(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.57(m, 2H), 7.40(t, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.39(d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.60(s, 3H), 1.04(m, 1H), 0.52(m, 2H), 0.31(m, 2H)	462.2
50		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 10.80(s, 1H), 8.56(m, 1H), 8.36(s, 2H), 8.29(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.95(m, 1H), 7.77(s, 1H), 7.64(m, 1H), 7.58(m, 2H), 7.41(m, 1H), 7.13(m, 1H), 2.61(s, 3H), 2.53(m, 6H)	514.2
51		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.36(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.05(s, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.84(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39(m, 1H), 7.15(m, 1H), 3.94(s, 3H), 2.63(s, 3H)	535.1

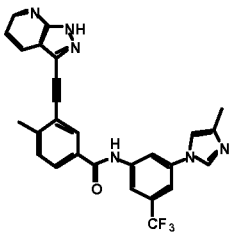
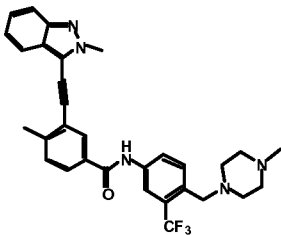
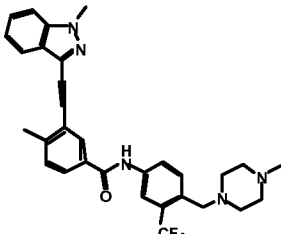
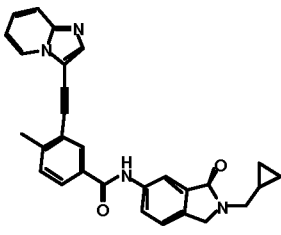
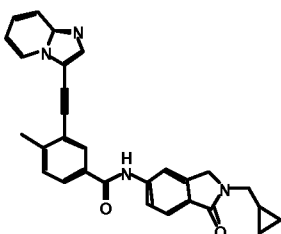
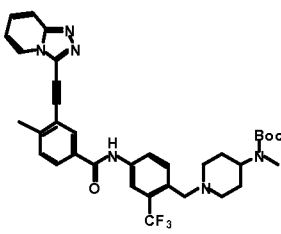
52		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 8.43(d, <i>J</i> =4.2Hz, 1H), 8.27(d, <i>J</i> =0.6Hz, 1H), 8.19(d, <i>J</i> =6.0Hz, 1H), 8.00(m, 2H), 7.61(m, 2H), 7.44(m, 1H), 7.33(d, <i>J</i> =6.3Hz, 1H), 7.12(m, 1H), 3.77(s, 2H), 2.56(m, 15H), 2.38(s, 3H)	546.2
53		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.83(s, 1H), 8.19(d, <i>J</i> =5.1Hz, 1H), 8.00-8.03(m, 2H), 7.92(d, <i>J</i> =6.3Hz, 1H), 7.87(d, <i>J</i> =6.3Hz, 1H), 7.76(dd, <i>J</i> =6.0, 1.2Hz, 1H), 7.46(d, <i>J</i> =6.0Hz, 1H), 7.32(d, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 7.19(td, <i>J</i> =0.9, 5.1Hz, 1H), 6.87(t, <i>J</i> =5.1Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.68(s, 2H), 2.78-2.82(m, 2H), 2.57(s, 3H), 2.56(s, 3H), 2.26-2.31(m, 2H), 1.92-1.96(m, 2H), 1.61-1.65(m, 2H)	547.0
54		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.82(s, 1H), 8.24(d, <i>J</i> =5.1Hz, 1H), 8.05-8.07(m, 2H), 7.93(d, <i>J</i> =6.3Hz, 1H), 7.80(dd, <i>J</i> = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 7.68(d, <i>J</i> =6.3Hz, 1H), 7.48(d, <i>J</i> =6.6Hz, 1H), 7.35(d, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 7.20-7.24(m, 1H), 6.89(t, <i>J</i> =5.1Hz, 1H), 3.60(s, 2H), 2.94-2.97(m, 2H), 2.85-2.87(m, 1H), 2.65(s, 6H), 2.59(s, 3H), 2.58(s, 3H), 2.02-2.10(m, 4H), 1.73-1.77(m, 2H)	574.2
55		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.76(s, 1H), 8.21(d, <i>J</i> =6.6Hz, 1H), 8.00-8.03(m, 2H), 7.91(d, <i>J</i> =5.4Hz, 1H), 7.77(d, <i>J</i> =7.8Hz, 1H), 7.64(d, <i>J</i> =7.8Hz, 1H), 7.46(d, <i>J</i> =9.0Hz, 1H), 7.34(d, <i>J</i> =8.1Hz, 1H), 7.19-7.24(m, 1H), 6.87-6.92(m, 1H), 3.74(s, 2H), 3.13-3.22 (m, 1H), 2.69-2.76(m, 2H), 2.58(s, 3H), 2.57(s, 3H), 2.42(s, 6H), 2.03-2.18(m, 2H), 1.84-1.91(m, 2H)	560.2
56		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.12(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.85-7.97(m, 2H), 7.75(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.51-7.67(m, 2H), 7.36-7.51(m, 2H), 3.88(m, 1H), 3.64(s, 2H), 2.96(m, 2H), 2.75(s, 3H), 2.62(s, 3H), 2.14(t, <i>J</i> =11.4Hz, 2H), 1.74-1.87(m, 2H), 1.58(d, <i>J</i> =11.1Hz, 2H), 1.45(s, 9H)	681.8
57		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.53(d, <i>J</i> =4.2Hz, 1H), 8.13(m, 2H), 7.93-7.96(m, 2H), 7.85(dd, <i>J</i> =7.8, 1.8Hz, 1H), 7.76(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.44(d, <i>J</i> =8.1Hz, 1H), 7.25-7.30(m, 1H), 3.86-3.88(m, 1H), 3.63(s, 2H), 2.95(m, 2H), 2.75(s, 3H), 2.60(s, 3H), 2.62(s, 3H), 2.10-2.20(m, 2H), 1.75-1.88(m, 2H), 1.64(d, <i>J</i> =11.4Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)	661.8

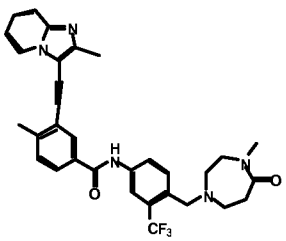
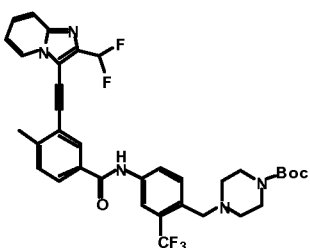
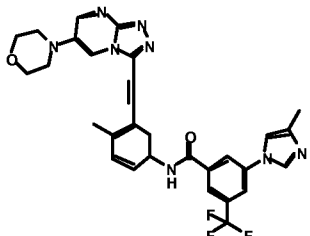
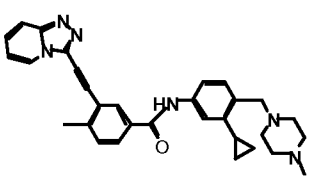
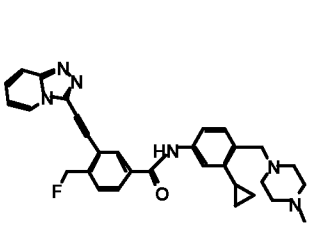
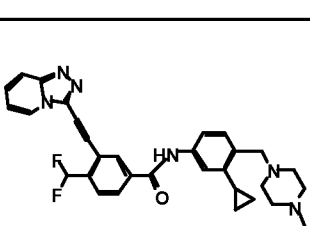
58		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 10.52(s, 1H), 8.57(d, J =4.8Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.98(d, J =1.5Hz, 1H), 7.96(d, J =1.5Hz, 1H), 7.93(dd, J =0.9, 6.3Hz, 1H), 7.61(m, 2H), 7.55(d, J =6.3Hz, 1H), 7.42(m, 1H), 7.12(m, 1H), 4.54(s, 2H), 3.39(d, J =5.1Hz, 2H), 2.61(s, 3H), 2.53(s, 3H), 1.05(m, 1H), 0.52(m, 2H), 0.31(m, 2H)	475.2
59		(300MHz, CD ₃ OD): δ 6.68(d, J =3.3Hz, 1H), 8.12-8.18(m, 3H), 7.97(d, J =6.0Hz, 1H), 7.91(d, J =6.0Hz, 1H), 7.75(d, J =6.3Hz, 1H), 7.42-7.49(m, 2H), 7.11(t, J =40.2Hz, 1H), 3.71(s, 2H), 2.96 (m, 4H), 2.63-2.64(m, 10H)	583.2
60		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.42(1H, d, J =5.1Hz), 8.14(2H, m), 7.94(1H, dd, J =6.3, 1.5Hz), 7.84(1H, dd, J =6.0, 1.2Hz), 7.79(1H, d, J =6.3Hz), 7.53(1H, d, J =6.6Hz), 7.38-7.45(2H, m), 7.08(1H, td, J =5.1, 0.6Hz), 3.70(2H, s), 3.58(2H, t, J =3.3Hz), 3.97(3H, s), 2.61-2.63(5H, m), 2.55(3H, s), 2.41(2H, s), 1.17(6H, s)	301.4 [M+2H]
61		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.42(1H, d, J =5.1Hz), 8.14(2H, m), 7.99(1H, dd, J =6.3, 1.2Hz), 7.83-7.88(2H, m), 7.54(1H, d, J =6.9Hz), 7.38-7.44(2H, m), 7.08(1H, td, J =5.1, 0.6Hz), 3.78(2H, s), 3.00(2H, s), 2.86(2H, s), 2.76(2H, t, J =4.2Hz), 2.68(3H, s), 2.60(3H, s), 2.55(3H, s), 2.52(2H, s)	294.5 [M+2H]
62		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.53(1H, dd, J =6.3, 1.2Hz), 8.12-8.14(2H, m), 7.94-7.96(2H, m), 7.85(1H, dd, J =6.0, 1.5Hz), 7.74(1H, d, J =6.6Hz), 7.44(1H, d, J =6.0Hz), 7.28(1H, dd, J =6.9, 3.6Hz), 3.64(2H, s), 3.00(2H, d, J =9.0Hz), 2.89-2.95(1H, m), 2.70(6H, s), 2.56-2.60(6H, d), 2.12(2H, t, J =9.0Hz), 2.00(2H, d, J =8.4Hz), 1.64-1.74(2H, m)	287.9 [M+2H]
63		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.53(1H, dd, J =6.3, 0.9Hz), 8.12-8.15(2H, m), 7.95-7.98(2H, m), 7.86(1H, dd, J =6.0, 1.5Hz), 7.74(1H, d, J =6.3Hz), 7.45(1H, d, J =6.3Hz), 7.29(1H, dd, J =6.9, 4.2Hz), 3.65(2H, s), 3.12-3.29(5H, m), 3.02(2H, d, J =9.0Hz), 2.63(3H, s), 2.61(3H, s), 2.14(2H, t, J =8.7Hz), 2.07(2H, d, J =9.0Hz), 1.77-1.86(6H, m), 1.67(2H, s)	307.9 [M+2H]

64		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.53(1H, dd, $J=3.3, 1.2$ Hz), 8.13(2H, m), 7.95-8.01(2H, m), 7.82-7.88(2H, m), 7.45(1H, d, $J=6.3$ Hz), 7.29(1H, dd, $J=7.2, 3.6$ Hz), 3.84(2H, s), 3.40(2H, t, $J=3.9$ Hz), 3.26-3.29(2H, m), 2.88-2.90(5H, m), 2.79(2H, t, $J=4.5$ Hz), 2.62(6H, d), 2.04-2.07(2H, m)	280.9 [M+2H]
65		(300MHz, CDCl ₃): δ 9.57(1H, s), 8.29(1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.14(1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.04(1H, dd, $J=6.3, 1.2$ Hz), 7.96(1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.88(1H, dd, $J=6.0, 1.2$ Hz), 7.74(1H, d, $J=6.3$ Hz), 7.55(1H, d, $J=4.2$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 6.91(1H, t, $J=5.1$ Hz), 3.63(2H, s), 2.45-2.53 (11H, m), 2.32(3H, s)	610.7
66		(300MHz, d-DMSO): δ 10.78(1H, s), 8.13-8.36(6H, m), 7.98(1H, d, $J=5.7$ Hz), 7.76(1H, s), 7.53-7.60(3H, m), 2.62(3H, s), 2.19(3H, s)	534.7
67		(400MHz, CD ₃ OD): δ 8.26(1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.13(1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.92-7.99(2H, m), 7.75(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.50-7.54 (2H, m), 7.04(1H, d, $J=5.6$ Hz), 3.66(2H, s), 2.49-2.65(11H, m), 2.33(3H, s)	549.8
68		(400MHz, CD ₃ OD): δ 8.94(1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.28(1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.15(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.96-8.01(3H, m), 7.76(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.53(1H, d, $J=8.0$ Hz), 3.89(4H, t, $J=3.2$ Hz), 3.75(2H, s), 3.26-3.31(4H, m), 3.11-3.20(4H, m), 2.66-2.81(10H, m)	309.9 [M+2H]
69		(400MHz, CD ₃ OD): δ 8.94(1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.29(1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.13(1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.94-8.01(3H, m), 7.70(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.53(1H, d, $J=8.0$ Hz), 3.90(4H, t, $J=4.4$ Hz), 3.67(2H, s), 3.28-3.30(4H, m), 3.00-3.03(2H, m), 2.89-2.92(1H, m), 2.69-2.71(9H, d), 2.12-2.21 (2H, m), 2.00-2.03(2H, m), 1.66-1.76(2H, m)	323.9 [M+2H]
70		(400MHz, CD ₃ OD): δ 8.38(1H, s), 8.26-8.27(2H, m), 7.97-8.08 (4H, m), 7.67(1H, dd, $J=8.4, 2.4$ Hz), 7.48(1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.37(1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.31(1H, d, $J=8.4$ Hz), 2.59(3H, s), 2.29(3H, s)	534.7

71		(400MHz, CD ₃ OD): δ 8.90(1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.29(1H, s), 8.17(1H, dd, $J=8.0, 2.8$ Hz), 8.11(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.91-7.95(2H, m), 7.66(1H, dd, $J=8.4, 2.4$ Hz), 7.33(1H, d, $J=8.8$ Hz), 3.91(4H, t, $J=4.4$ Hz), 3.83(2H, s), 3.29(4H, t, $J=4.8$ Hz), 3.12-3.17(4H, m), 2.73-2.78(7H, m), 2.58(3H, s)	618.8
72		(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.59(1H, s), 8.57(1H, dd, $J=7.2, 0.8$ Hz), 8.27-8.30(2H, m), 8.17(1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.95(2H, t, $J=9.6$ Hz), 7.79(1H, dd, $J=8.4, 2.0$ Hz), 7.54-7.58(1H, m), 7.42(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.21-7.24(1H, m), 3.75(2H, s), 2.86-2.93 (4H, m), 2.55-2.63(10H, m)	532.8
73		(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.61(1H, s), 8.56(1H, d, $J=6.4$ Hz), 8.43-8.46 (2H, m), 8.27(1H, s), 8.19(1H, s), 8.15(1H, s), 7.95(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.74-7.80(2H, m), 7.55(1H, t, $J=8.8$ Hz), 7.43(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.22(1H, t, $J=6.8$ Hz), 2.55(3H, s), 2.20(3H, s)	500.8
74		(CD ₃ OD, 400MHz): δ 2.71 (s, 7H), 3.05 (s, 4H), 3.76 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.72-7.79 (m, 2H), 8.00-8.25 (m, 6H)	293.9 [M+2H]
75		(CD ₃ OD, 400MHz): δ 1.58-1.93(m, 6H), 2.37(s, 3H), 2.59(s, 8H), 3.58-3.61(m, 1H), 3.68(s, 2H), 3.94-3.99(m, 1H), 4.82-4.85(m, 2H), 5.06-5.10(m, 1H), 7.40-7.43(m, 1H), 7.71-7.78(m, 2H), 7.95-8.16(m, 6H)	333.9 [M+2H]
76		(CD ₃ OD, 400 MHz): δ 1.57-1.91(m, 6H), 2.62(s, 3H), 2.69(br, 4H), 2.88(br, 4H), 3.58-3.61 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 4.85-4.88 (m, 2H), 5.00-5.03 (m, 1H), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.57-7.81 (m, 3H), 8.00-8.23 (m, 4H), 8.32 (s, 1H)	333.8 [M+2H]
77		(CD ₃ OD, 400 MHz): δ 2.35(s, 3H), 2.57(br, 8H), 3.69(s, 2H), 7.24-7.47(m, 2H), 7.79-7.81(m, 1H), 7.88-7.90(m, 1H), 7.97-7.99(m, 1 H), 8.11-8.17(m, 4 H), 8.29(s, 2 H)	301.9 [M+2H]
78		(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.81(s, 1H), 8.35(t, $J=8.3$ Hz, 3H), 8.30 (s, 1H), 8.26(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 7.99(dd, $J=8.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.82(dd, $J=3.6, 2.2$ Hz, 2H), 7.60(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.17(s, 1H), 2.63(s, 3H)	520.1

79		(400MHz,CD ₃ OD): δ 8.99(m, 1H), 8.19-8.15(m, 2H), 8.03-7.88 (m, 3H), 7.76(d, 1H, $J=11.2$ Hz), 7.61-7.30(m, 2H), 7.27(m, 1H), 3.66(s, 2H), 3.10-3.00(m, 3H), 2.80(s, 6H), 2.65(s, 3H), 2.15-2.03(m, 4H), 1.77-1.75(m,2H)	561.6
80		(400MHz,CD ₃ OD): δ 8.97(d, 1H, $J=7.2$ Hz), 8.17(dd, 1H, $J=2.0, 6.8$ Hz), 8.00-7.87(m, 3H), 7.75(d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.57(m, 1H), 7.46(m, 1H), 7.26(m, 1H), 3.66(s, 2H), 2.77-2.41(m, 11H), 2.40(s, 3H)	533.2
81		(400MHz,CD ₃ OD): δ 8.60(m, 1H), 8.21-8.14(m, 2H), 7.96-7.89 (m, 2H), 7.75-7.68(m, 2H), 7.58-7.46(m, 2H), 7.23(m, 1H), 4.77(s, 2H), 2.63(s,3H)	500.4
82		(300MHz,CD ₃ OD): δ 8.59dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 8.32(dd, $J=1.2, 4.8$ Hz, 1H), 8.20(d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.15(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.98(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.90(dd, $J=1.8, 4.8$ Hz, 1H), 7.49(d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.34(dd, $J=4.8, 8.1$ Hz, 1H), 3.72(s, 2H), 2.86-3.02(m, 4H), 2.56-2.67(m, 10H)	533.5
83		(300MHz,CD ₃ OD): δ 8.58(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.33(dd, $J=1.2, 8.1$ Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.98(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J=1.2, 8.1$ Hz, 1H), 7.13(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.78(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.34(dd, $J=4.5, 8.1$ Hz,1H), 3.85(s, 3H), 2.90-2.95(m, 2H), 2.82(s, 6H), 2.66-2.73(m, 4H), 2.43-2.51(m, 1H), 2.23-2.34(m, 1H), 1.98-2.05(m, 1H).	547.2
84		(300MHz,CDCl ₃): δ 8.21(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.16(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.01(dd, $J=1.5, 6.3$ Hz, 1H), 7.90(dd, $J=1.5, 6.0$ Hz, 1H), 7.87(td, $J=0.6, 6.3$ Hz, 1H), 7.77(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.60(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.45-7.51(m, 2H), 7.29(dt, $J=0.6, 5.4$ Hz, 1H), 3.75(s, 2H), 3.12-3.33(m, 8H), 2.81(s, 3H), 2.68(s, 3H)	532.5
85		(300MHz,CD ₃ OD): δ 8.64(s, 1H), 8.40(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 8.24(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.17(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.05-8.07(m, 1H), 8.03(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.94(dd, $J=1.5, 6.0$ Hz, 1H), 7.87(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.52(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.36-7.39(m, 1H), 3.89(s, 2H), 3.22-3.26 (m, 4H), 2.92-2.95(m, 5H), 2.82-2.85(m, 2H), 2.69(s, 3H), 2.13-2.15(m, 2H)	547.3

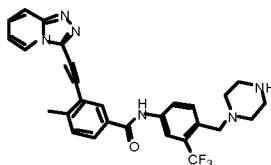
86		(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 14.2(s, 1H), 10.75(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.34-8.38(m, 4H), 8.23(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 8.00(dd, $J=1.5, 6.3$ Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.62-7.63(m, 1H), 7.51(s, 1H), 7.36-7.39(m, 1H), 2.65(s, 3H), 2.19(s, 3H)	501.1
87		(300MHz, CDCl ₃): δ 10.67(s, 1H), 8.31(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.25(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.12(dd, $J=1.5, 6.3$ Hz, 1H), 7.98(dd, $J=1.5, 6.0$ Hz, 1H), 7.81(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.71-7.73(m, 2H), 7.58(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.35-7.38(m, 1H), 7.24(t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.33(s, 3H), 3.65(s, 2H), 3.01-3.17(m, 7H), 2.65-2.99(m, 7H)	546.2
88		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.06(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.77-7.91(m, 4H), 7.45-7.47(m, 2H), 7.39(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.26-7.28(m, 1H), 4.14(s, 3H), 3.64(s, 2H), 2.67(s, 3H), 2.47-2.55(m, 8H), 2.31(s, 3H)	546.2
89		(300MHz, CDCl ₃): δ 9.11(bs, 1H), 8.34(d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.87(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.77(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.67(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.56(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.38(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.30(d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.00(t, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.49(s, 2H), 3.45(d, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.58(s, 3H), 0.99-1.02(m, 1H), 0.55-0.59(m, 2H), 0.30-0.33(m, 2H)	561.2
90		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 10.58(s, 1H), 8.64(d, $J=6.6$ Hz, 1H), 8.27(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.93(dd, $J=1.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.83(dd, $J=1.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.76(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.66(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.55(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.48(dd, $J=1.5, 6.9$ Hz, 1H), 7.19(t, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.57(s, 2H), 3.36(d, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.62(s, 3H), 1.02-1.05(m, 1H), 0.49-0.53(m, 2H), 0.29-0.31(m, 2H)	461.3
91		(300MHz, CDCl ₃): δ 9.39(s, 1H), 8.28(d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.03-8.09(m, 3H), 7.90(dd, $J=1.2, 6.0$ Hz, 1H), 7.77(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.71(d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.32-7.36(m, 2H), 7.01(t, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.60(s, 2H), 2.89(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.74(s, 3H), 2.53(s, 3H), 2.11(t, $J=8.4$ Hz, 2H), 1.74(s, 3H), 1.57-1.60(m, 2H), 1.46(s, 9H)	647.7

92		(300MHz,CD ₃ OD): δ 8.41(d, J =8.4Hz, 1H), 8.17(d, J =2.1Hz, 1H), 8.14(d, J =2.1Hz, 1H), 7.95(dd, J =1.5, 8.4Hz, 1H), 7.88(d, J =8.1Hz, 1H), 7.84(dd, J =8.4Hz, 1H), 7.47(d, J =8.4Hz, 1H), 7.40-7.43(m, 2H), 7.11(t, J =6.3Hz, 1H), 3.72(s, 2H), 3.53-3.56 (m, 2H), 2.97(s, 3H), 2.58-2.66(m, 9H), 2.57(s, 3H)	574.2
93		(300MHz,CD ₃ OD): δ 8.62(d, J =6.0Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.90-7.94(m, 2H), 7.80(d, J =6.3Hz, 1H), 7.72(d, J =6.9Hz, 1H), 7.58-7.60(m,1H), 7.56(d, J =6.0Hz, 1H), 7.26-7.27(m,1H), 7.23(t, J =33Hz, 1H), 3.66(s, 2H), 3.41-3.47(m, 4H), 2.65(s, 3H), 2.41-2.44(m, 4H), 1.46(s, 9H)	667.6
94		(300MHz,CD ₃ OD): δ 8.90(d, J =2.1Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.17(dd, J =1.2, 6.0Hz, 1H), 8.11(d, J =1.8Hz, 1H), 7.91-7.95(m, 2H), 7.66 (dd, J =1.5, 6.0Hz, 1H), 7.33(d, J =6.6Hz, 1H), 3.91(t, J =3.6Hz, 4H), 3.83(s, 2H), 3.28(t, J =3.6Hz, 4H), 3.12-3.16(m, 4H), 2.72-2.77(m, 7H), 2.57(s, 3H)	587.2
95		(400MHz, CD ₃ OD) δ : 8.58(d, J =6.9Hz, 1H), 8.27(d, J =2.2Hz, 1H), 7.96(d, J =8.2Hz, 1H), 7.89(d, J =9.3Hz, 1H), 7.61(m, 1H), 7.52(m, 2H), 7.36(d, J =2.2Hz, 1H), 7.25(m 2H), 3.76(s, 2H), 3.02(m, 4H), 2.69(m, 4H), 2.66(s, 3H), 2.22(m, 1H), 1.96(s, 3H), 0.99(m, 2H), 0.69(m, 2H).	505.2
96		(400MHz, CD ₃ OD) δ :8.59(d, J =6.9Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 8.09(d, J =7.7Hz, 1H), 7.90(d, J =9.5Hz, 1H), 7.74(d, J =8.3Hz, 1H), 7.63(m, 2H), 7.55(m, 1H), 7.36(d, J =2.2Hz, 1H), 7.27(m, 1H), 5.81(s, 1H), 5.72(s, 1H), 3.77(s, 2H), 3.11(m, 4H), 2.74(m, 4H), 2.72(s, 3H), 2.35(m, 1H), 0.99(m, 2H), 0.68 (m, 2H).	523.4
97		(400MHz, CD ₃ OD) δ : 8.60(d, J =6.1Hz, 1H), 8.42(d, J =1.6Hz, 1H), 8.17(d, J =8.2Hz, 1H), 7.91(m, 1H), 7.64(m, 1H), 7.57(m, 2H), 7.38(d, J =2.2Hz, 1H), 7.29(m, 2H), 3.79(s, 2H), 3.24(m, 4H), 2.75(m, 4H), 2.74(s, 3H), 2.24(m, 1H), 0.99(m, 2H), 0.69(m, 2H)	541.2

通用方法二：将带有 Boc 保护基的原料（1 eq.）溶解在二氯甲烷中，冰浴冷却下向其中滴加 4N 的氯化氢的二氧六环溶液（4 eq.）。滴加完毕，室温搅拌至反应完全，减压浓缩除去过量溶剂，得到目标产物，未经纯化直接用于下步反应。

实施例 98：4-甲基-N-(4-哌嗪-1-甲基-3-三氟甲基苯基)-3-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3-乙炔基-苯

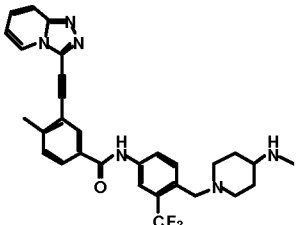
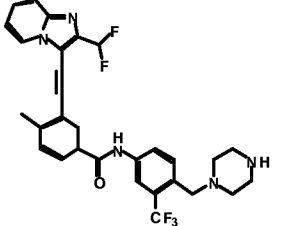
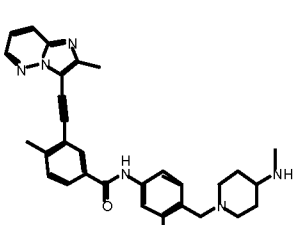
甲酰胺



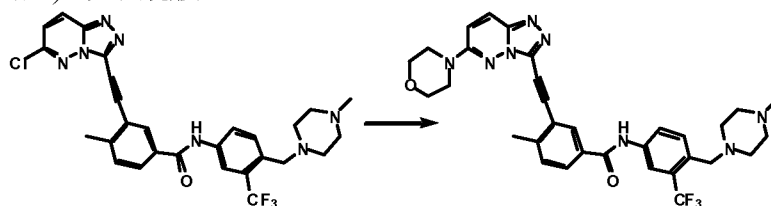
将 4-[4-(4-甲基-3-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3-乙炔基苯甲酰胺)-2-三氟甲基苄基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(320 mg, 0.52 mmol)溶于二氯甲烷(8 mL)中, 冰浴冷却下向其中加入 4 N 的氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(0.5 mL, 2.1 mmol)。加完后, 将反应液在室温搅拌 4 小时, 析出白色固体, 过滤, 滤饼用无水乙醚洗涤, 干燥得到目标化合物 4-甲基-N-(4-哌嗪-1-甲基-3-三氟甲基苄基)-3-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3-乙炔基-苯甲酰胺盐酸盐(黄色固体, 275 mg)。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.54(d, *J*=6.9Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.94(m, 2H), 7.85(d, *J*=9.1Hz, 1H), 7.75(d, *J*=7.8Hz, 1H), 7.59(t, *J*=6.3Hz, 1H), 7.48(d, *J*=7.5Hz, 1H), 7.23(t, *J*=6.9Hz, 1H), 3.66(s, 2H), 3.01-3.06(m, 4H), 2.65(s, 3H), 2.56(m, 4H)。MS *m/z* (ESI): 519.2 [M+H]。

以不同的 Boc 保护胺为原料, 采用通用方法二合成得到以下实施例 99~实施例 105。

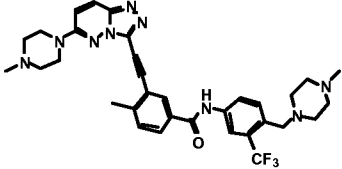
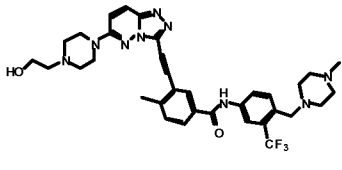
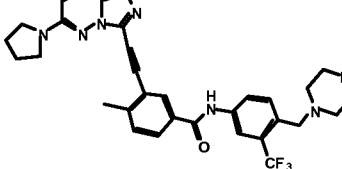
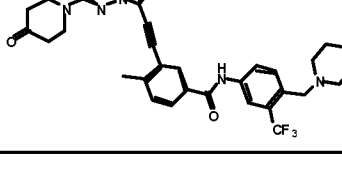
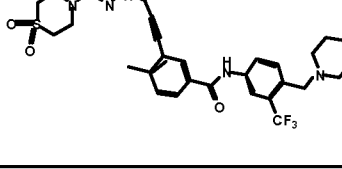
编号	结构	¹ H-NMR	ESI ⁺ [M+H]
99		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 10.35(s, 1H), 8.63(d, <i>J</i> =6.9Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.91(d, <i>J</i> =8.1Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.75(d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 7.60(d, <i>J</i> =8.1Hz, 1H), 7.53(d, <i>J</i> =8.1Hz, 1H), 7.46(t, <i>J</i> =7.5Hz, 1H), 7.28(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.18(t, <i>J</i> =6.6Hz, 1H), 4.24(m, 4H), 2.61(s, 3H)	393.2
100		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.98(d, <i>J</i> =6.3Hz, 1H), 8.47(s, 1H), 8.42(s, 1H), 7.99-8.20(m, 5H), 7.58-7.70(m, 2H), 4.51(s, 2H), 4.07(s, 2H), 3.91(s, 2H), 3.53-3.56(m, 2H), 3.17-3.25(m, 2H), 2.72(s, 3H), 2.34-2.38(m, 2H), 2.12-2.21(m, 2H)	559.2
101		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.58(d, <i>J</i> =5.1Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.14(m, 1H), 7.77-7.99(m, 4H), 7.61(t, <i>J</i> =5.4Hz, 1H), 7.53(d, <i>J</i> =6.3Hz, 1H), 7.25(t, <i>J</i> =5.1Hz, 1H), 3.62(s, 2H), 2.92-2.93(m, 3H), 2.72-2.77(m, 2H), 2.54-2.59(m, 4H), 2.68(s, 3H), 2.07-2.13(m, 1H), 1.75-1.80(m, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> =5.4Hz, 3H)	533.2
102		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 8.89(d, <i>J</i> =6.6Hz, 1H), 8.39(d, <i>J</i> =1.8Hz, 1H), 8.35(d, <i>J</i> =1.8Hz, 1H), 8.18(dd, <i>J</i> =8.4, 2.4Hz, 1H), 8.04-8.10(m, 2H), 7.94-8.01(m, 2H), 7.60-7.67(m, 2H), 7.54(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 4.51(s, 2H), 3.58-3.64(m, 4H), 3.51-3.53(m, 4H), 2.73(s, 3H), 2.67(s, 3H)	531.2

103		(300MHz, CDCl ₃): δ 9.01(d, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 8.45(m, 1H), 7.17-8.26(m, 3H), 8.07-8.10(m, 2H), 7.72(t, <i>J</i> =6.6Hz, 1H), 7.59(d, <i>J</i> =8.7Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.65-3.70(m, 2H), 3.47-3.52(m, 1H), 3.26-3.29(m, 2H), 2.74(s, 3H), 2.72(s, 3H), 2.38(m, 2H), 2.13-2.21(m, 2H)	547.2
104		(DMSO-d ₆): δ 8.82(s, 1H), 8.32-8.35(m, 2H), 8.14 (dd, <i>J</i> =2.0, 8.4Hz, 1H), 7.97-7.99(m, 2H), 7.90-7.92(m, 2H), 7.18-7.56(m, 4H), 4.37(s, 2H), 3.52-3.58(m, 4H), 3.34-3.37(m, 4H), 2.67(s, 3H)	568.5
105		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.99(d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 8.38-8.41(m, 2H), 8.24(d, <i>J</i> =1.5Hz, 1H), 8.18(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 8.06(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.97(dd, <i>J</i> =7.8, 1.8Hz, 1H), 7.85(dd, <i>J</i> =9.6, 4.8Hz, 1H), 7.54(d, <i>J</i> =7.8Hz, 1H), 4.54(s, 2H), 3.63-3.75(m, 4H), 3.40-3.53(m, 1H), 2.77(s, 3H), 2.74(s, 3H), 2.68(s, 3H), 2.38(m, 2H), 2.12-2.21(m, 2H)	561.3

实施例 106: 4-甲基-N-[4-(4-甲基哌嗪-1-甲基)-3-三氟甲基苯基]-3-(6-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑[4,3-b]哒嗪-3-乙炔基)-苯甲酰胺

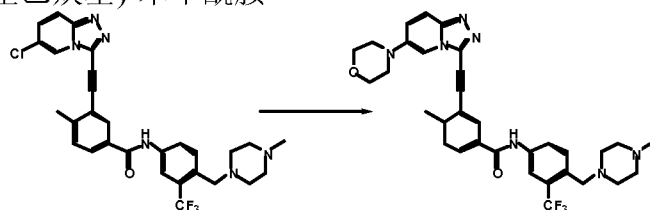


- 5 将 3-(6-氯-[1,2,4]三唑[4,3-b]哒嗪-3-乙炔基)-4-甲基-N-[4-(4-甲基哌嗪-1-甲基)-3-三氟甲基苯基]-苯甲酰胺(30 mg, 0.05 mmol)溶解在吗啡啉(2 mL)中, 加热到 100℃ 反应过夜。反应液冷却至室温, 加入二氯甲烷稀释, 有机相分别用水, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物用硅胶柱层析(淋洗液用二氯甲烷: 甲醇体积比为 10: 1 的溶液)分离纯化得到目标化合物 4-甲基-N-[4-(4-甲基哌嗪-1-甲基)-3-三氟甲基苯基]-3-(6-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑[4,3-b]哒嗪-3-乙炔基)-苯甲酰胺(黄色固体, 12 mg)。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.15-8.20(m, 2H), 7.93-8.03(m, 3H), 7.77(d, *J*=9.0Hz, 1H), 7.50(d, *J*=8.1Hz, 1H), 7.40-7.43(m, 1H), 3.81-3.86(m, 4H), 3.72(s, 2H), 3.65-3.68(m, 4H), 3.00(s, 4H), 3.66-3.67(m, 10H)。MS *m/z* (ESI): 619.3[M+H]
- 10 以 3-(6-氯-[1,2,4]三唑[4,3-b]哒嗪-3-乙炔基)-4-甲基-N-[4-(4-甲基哌嗪-1-甲基)-3-三氟甲基苯基]-苯甲酰胺和哌嗪及其衍生物, 吡咯, 哌啶及其衍生物为原料, 采用实施例 106 的方法合成得到以下实施例 107-实施例 111。

编号	结构	¹ H-NMR	ESI ⁺ [M+H]
107		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.45(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.85-7.97(m, 3H), 7.70(m, 1H), 7.36(d, J=8.1Hz, 1H), 7.01 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.65(m, 6H), 2.53-2.60(m, 15H), 2.43(s, 3H), 2.36(s, 3H)	632.3
108		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 10.59(s, 1H), 8.17-8.30(m, 3H), 8.08(d, J=8.7Hz, 1H), 8.00(d, J=8.1Hz, 1H), 7.71(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.58(d, J=7.8Hz, 1H), 7.50(m, 1H), 3.60(m, 6H), 3.53(s, 2H), 3.17(m, 4H), 2.58-2.65(m, 10H), 2.43(s, 3H), 2.37(s, 3H)	662.3
109		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.16(d, J=1.2Hz, 1H), 7.89-7.96(m, 3H), 7.76(d, J=6.3Hz, 1H), 7.45(d, J=6.0Hz, 1H), 7.10(d, J= 7.8Hz, 1H), 3.68(s, 2H), 3.54-3.58(m, 4H), 2.59-2.67(m, 11H), 2.44(s, 3H), 2.05-2.08(m, 4H)	603.2
110		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.20(d, J=1.2Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 8.05(d, J=7.5Hz, 1H), 7.93-7.98(m, 2H), 7.76(d, J=6.3Hz, 1H), 7.44-7.53(m, 2H), 4.04-4.07(m, 3H), 3.72-3.79(m, 3H), 2.85-2.95(m, 4H), 2.50-2.68(m, 14H)	631.3
111		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.20(d, J=1.8Hz, 1H), 8.15(d, J=2.1 Hz, 1H), 8.09(d, J=10.2Hz, 1H), 7.93-7.98(m, 2H), 7.76(d, J= 8.7Hz, 1H), 7.50-7.53(m, 2H), 5.32-5.34(m, 2H), 4.57(s, 2H), 4.26(m, 4H), 3.73(s, 2H), 3.06-3.11(m, 4H), 2.67-2.71 (m, 10H)	667.2

通用方法三：将芳基卤化物原料(1 eq.)溶于干燥的溶剂如 1,4-二氧六环, N,N-二甲基甲酰胺等中, 氮气保护下快速向其中加入有机胺(2 eq.)如吗啡啉、哌嗪、吡咯烷及其衍生物、氨基酸及其衍生物和链状胺等, 钯催化剂 (0.1 eq.) 如 Pd₂ (dba)₃、醋酸钯、氯化钯等, 膦配体 (0.2 eq.) 如 BINAP、X-Phous 和 XantPhous 等及无机碱 (2 eq.) 如叔丁醇钠、叔丁醇钾、碳酸铯和碳酸钾等, 加热至 100°C 反应。反应结束后, 冷却至室温, 加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 有机相分别用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物用硅胶柱层析分离纯化得到目标化合物。

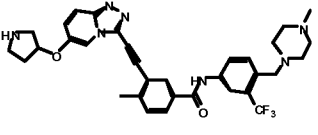
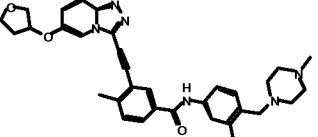
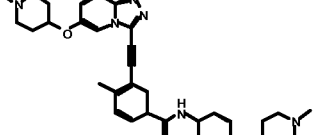
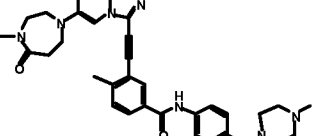
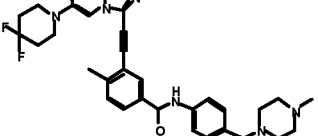
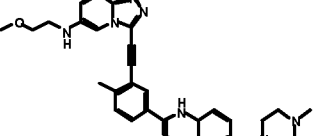
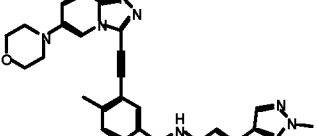
- 10 实施例 112: 4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-3-(6-吗啡啉-4-基-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基)-苯甲酰胺

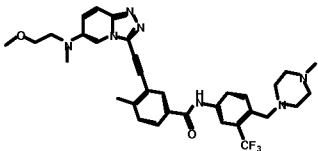
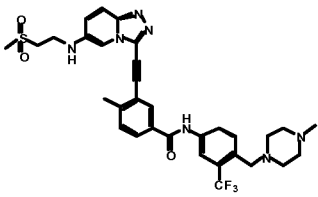
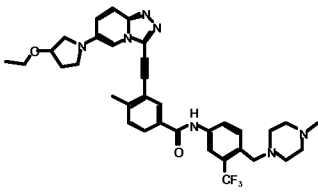
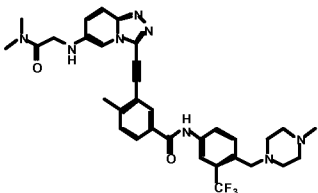
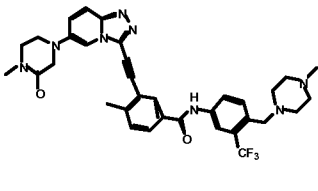
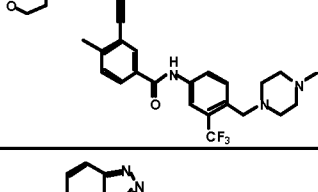
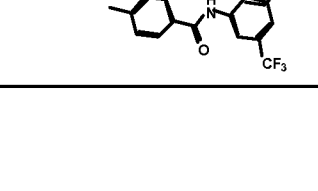


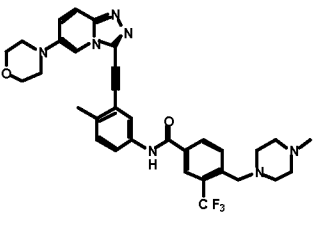
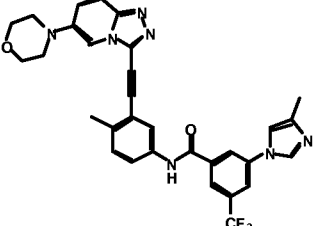
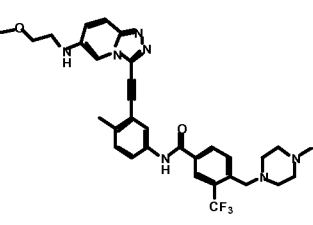
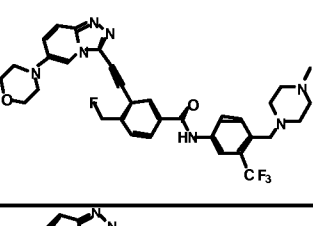
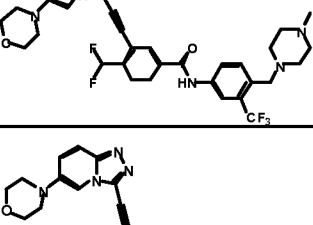
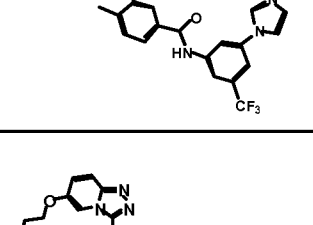
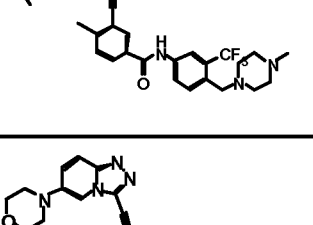
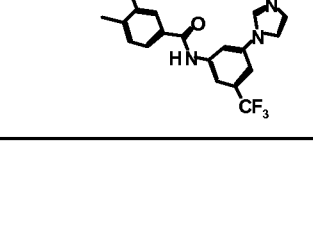
将 3-((6-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(57 mg, 0.1 mmol)溶于干燥的 1,4-二氧六环(2 mL)中, 氮气保护下快速向其中加入吗啡啉(17 mg, 0.2 mmol)、Pd₂(dba)₃ (9 mg, 0.01 mmol)、BINAP (12 mg, 0.02 mmol)及叔丁醇钠(19 mg, 0.2 mmol), 加热至 100℃ 反应过夜。反应结束后, 冷却至室温, 加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取(15 mL × 3), 有机相分别用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物用硅胶柱层析分离纯化(淋洗液用二氯甲烷: 甲醇体积比为 90:10 的溶液)得到目标化合物 4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-3-(6-吗啡啉-4-基-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基)-苯甲酰胺(黄色固体, 15 mg)。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.14(d, *J*=1.8Hz, 1H), 8.06(d, *J*=1.5Hz, 1H), 7.96(d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.72-7.84 (m, 4H), 7.40(d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.20(d, *J*=9.6Hz, 1H), 3.81(t, *J*=4.2Hz, 4H), 3.73(s, 2H), 3.57(t, *J*=4.8Hz, 4H), 3.18(m, 4H), 2.60-2.79(m, 10H)。MS *m/z* (ESI): 618.3[M+H]。

以各种芳基卤化物为起始原料, 用吗啡啉及其衍生物, 哌嗪及其衍生物, 哌啶及其衍生物, 哌啶醇, 四氢呋喃醇, 取代乙胺及其衍生物和取代氨基乙醇衍生物为另一原料, 采用通用方法三相同的合成方法得到实施例化合物 113~实施例化合物 139。

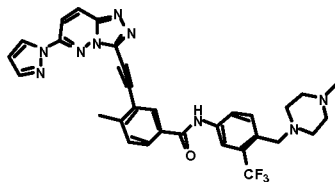
编号	结构	¹ H-NMR	ESI ⁺ [M+H]
113		(400MHz, CD ₃ OD): δ 8.14(d, <i>J</i> =2.0Hz, 1H), 8.09(d, <i>J</i> =1.6Hz, 1H), 7.95(dd, <i>J</i> =8.4, 2.0Hz, 1H), 7.85(dd, <i>J</i> =8.0, 2.0Hz, 1H), 7.76(d, <i>J</i> = 8.4Hz, 1H), 7.69(d, <i>J</i> =10.0Hz, 1H), 7.45(d, <i>J</i> =8.0Hz, 1H), 7.17(d, <i>J</i> =10.0Hz, 1H), 3.86-3.79(m, 4H), 3.68(s, 2H), 3.60-3.54(m, 4H), 2.52-2.60(m, 11H), 2.51(s, 3H), 2.45(s, 3H)	632.3
114		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.14(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.96(d, <i>J</i> =6.3Hz, 1H), 7.83(d, <i>J</i> =6.3Hz, 1H), 7.69-7.76(m, 3H), 7.43(d, <i>J</i> =6.0Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> =7.5Hz, 1H), 3.71(s, 2H), 3.62(m, 4H), 2.96(m, 4H), 2.59-2.63 (m, 10H), 1.69(m, 6H)	616.2
115		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 10.55(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.00-8.09 (m, 2H), 7.90-7.94(m, 2H), 7.69(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.51(d, <i>J</i> =7.8Hz, 1H), 7.41(d, <i>J</i> =9.9Hz, 1H), 4.10(m, 4H), 3.59(s, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.60(m, 7H), 2.48(m, 4H), 2.37(s, 3H)	666.2
116		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.14(d, <i>J</i> =1.8Hz, 1H), 8.04(d, <i>J</i> =1.5Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> =8.7Hz, 1H), 7.72-7.82(m, 4H), 7.38(d, <i>J</i> =8.1Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> =9.9Hz, 1H), 4.07(d, <i>J</i> =12.9Hz, 2H), 3.68-3.78(m, 4H), 3.13(dd, <i>J</i> =13.2, 2.1Hz, 2H), 2.80(s, 4H), 2.51-2.65 (m, 10H), 2.22 (d, <i>J</i> =6.6Hz, 6H), 1.18 (d, <i>J</i> =6.0Hz, 3H)	323.7 [M+2H]

117		(300MHz, CDCl ₃): δ 9.01(s, 1H), 7.89-8.03(m, 4H), 7.69-7.80(m, 3H), 7.31(d, <i>J</i> =6.0Hz, 1H), 6.68(d, <i>J</i> =6.9Hz, 1H), 5.51(s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.35-3.42(m, 2H), 3.24-3.31(m, 1H), 3.13(m, 5H), 2.52-2.57 (m, 7H), 2.32(s, 3H), 3.13(m, 5H), 2.17-2.29(m, 3H)	309.7 [M+2H]
118		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.69-8.72(m, 1H), 8.04(s, 1H), 7.92-7.96(m, 3H), 7.82(d, <i>J</i> =6.0Hz, 1H), 7.74(d, <i>J</i> =6.9Hz, 1H), 7.66(d, <i>J</i> =6.3Hz, 1H), 7.37(d, <i>J</i> =6.0Hz, 1H), 6.73(d, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 5.55(s, 1H), 3.96-4.10(m, 3H), 3.86-3.92(m, 1H), 3.66(s, 2H), 2.63-2.77(m, 8H), 2.61(s, 3H), 2.51(s, 3H), 2.21-2.33(m, 3H)	619.3
119		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.17(1H, d, <i>J</i> =1.5Hz), 8.10(1H, s), 7.85-7.92 (4H, m), 7.75(1H, d, <i>J</i> =6.3Hz), 7.46(1H, d, <i>J</i> =6.0Hz), 7.94(1H, dd, <i>J</i> =7.2, 1.2Hz), 5.19(1H, s), 3.66 (2H, s), 2.88(2H, s), 2.45-2.65 (13H, m), 2.36(6H, d, <i>J</i> =3.3Hz), 2.24(2H, s), 2.00(2H, s)	323.4 [M+2H]
120		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.15(1H, d, <i>J</i> =1.2Hz), 8.06(1H, s), 7.92(1H, d, <i>J</i> =6.6Hz), 7.83(1H, dd, <i>J</i> =6.0, 1.5Hz), 7.73-7.77(3H, m), 7.41(1H, d, <i>J</i> =6.0Hz), 7.23(1H, d, <i>J</i> =7.5Hz), 3.89-3.91(2H, m), 3.84-3.86(2H, m), 3.67-3.68(4H, m), 2.99(3H, s), 2.80-2.83(2H, m), 2.50-2.77(11H, m), 2.46(3H, s)	329.9 [M+2H]
121		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.13(1H, d, <i>J</i> =1.5Hz), 8.05(1H, s), 7.93(1H, dd, <i>J</i> =6.6, 1.5Hz), 7.82(1H, dd, <i>J</i> =6.0, 1.2Hz), 7.73-7.78(3H, m), 7.41 (1H, d, <i>J</i> =6.3Hz), 7.26(1H, d, <i>J</i> =7.5Hz), 3.79(4H, t, <i>J</i> =3.9Hz), 3.67 (2H, s), 3.76(4H, s), 2.50-2.64(7H, m), 2.48(3H, s), 2.01-2.13(4H, m)	326.4 [M+2H]
122		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.14(1H, d, <i>J</i> =1.2Hz), 8.09(1H, d, <i>J</i> =1.2Hz), 7.95(1H, dd, <i>J</i> =6.3, 1.2Hz), 7.85(1H, dd, <i>J</i> =6.0, 1.2Hz), 7.75(1H, d, <i>J</i> =6.3Hz), 7.67(1H, s), 7.62(1H, d, <i>J</i> =7.2Hz), 7.45(1H, d, <i>J</i> =6.0Hz), 6.78(1H, d, <i>J</i> =7.2Hz), 3.70(2H, s), 3.64-3.68(2H, m), 3.58-3.60(2H, m), 3.37(3H, s), 2.87(4H, s), 2.56-2.65(10H, m)	303.4 [M+2H]
123		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.09-8.11(2H, m), 7.89(2H, s), 7.81-7.85(2H, m), 7.73-7.76(2H, m), 7.57(1H, s), 7.48(1H, s), 7.40(1H, d, <i>J</i> =6.0Hz), 7.08(1H, d, <i>J</i> =7.5Hz), 3.93(3H, s), 3.84(4H, t, <i>J</i> =3.9Hz), 3.58(4H, t, <i>J</i> =3.6Hz), 3.30(5H, s), 2.63(3H, s)	586.5

124		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.13(1H, d, $J=1.5$ Hz), 8.09(1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.92(1H, dd, $J=6.3, 1.2$ Hz), 7.83(1H, dd, $J=6.0, 1.2$ Hz), 7.74(1H, d, $J=6.3$ Hz), 7.70(1H, s), 7.65(1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.42(1H, d, $J=6.0$ Hz), 6.74(1H, d, $J=7.2$ Hz), 3.90(2H, t, $J=5.1$ Hz), 3.65(2H, s), 3.56(2H, t, $J=4.8$ Hz), 2.97(3H, s), 2.49-2.62(11H, m), 2.33(3H, s)	327.4 [M+2H]
125		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.13(1H, d, $J=1.5$ Hz), 8.03(1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.93(1H, dd, $J=6.3, 1.2$ Hz), 7.79(1H, dd, $J=6.0, 1.2$ Hz), 7.68-7.73(3H, m), 7.37(1H, d, $J=5.7$ Hz), 7.09(1H, d, $J=7.5$ Hz), 3.74(2H, t, $J=3.9$ Hz), 3.67(2H, s), 3.63(2H, t, $J=3.6$ Hz), 3.32(3H, s), 3.15(3H, s), 2.83(4H, s), 2.53-2.61(11H, m)	310.4 [M+2H]
126		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.14(1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.04(1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.95(1H, dd, $J=6.3, 1.2$ Hz), 7.80(1H, dd, $J=6.0, 1.2$ Hz), 7.74(1H, d, $J=6.3$ Hz), 7.67-7.69(2H, m), 7.38(1H, d, $J=5.7$ Hz), 6.87(1H, d, $J=7.5$ Hz), 4.23(1H, s), 3.71(2H, s), 3.52-3.62(6H, m), 3.02(4H, s), 2.57-2.68(11H, m), 2.11-2.16(2H, m), 1.18(3H, t, $J=5.1$ Hz)	324.3 [M+2H]
127		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.15(1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.10(1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.96(1H, dd, $J=6.0, 1.2$ Hz), 7.85(1H, dd, $J=6.0, 1.2$ Hz), 7.75(1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.65-7.70(2H, m), 7.44(1H, d, $J=6.3$ Hz), 6.90(1H, d, $J=7.2$ Hz), 4.24(2H, s), 3.73(2H, s), 3.06-3.10(7H, m), 2.95(3H, s), 2.60-2.76(10H, m)	316.9 [M+2H]
128		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.15(1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.09(1H, s), 7.96(1H, dd, $J=6.6, 1.8$ Hz), 7.74-7.85(4H, m), 7.42(1H, d, $J=6.3$ Hz), 7.22(1H, d, $J=7.5$ Hz), 4.23(2H, s), 3.89(2H, t, $J=3.9$ Hz), 3.70(3H, s), 3.55(2H, t, $J=4.2$ Hz), 3.01(3H, s), 2.88(4H, s), 2.57-2.65(10H, m)	322.9 [M+2H]
129		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.12(2H, d), 7.95-8.02(4H, m), 7.86(1H, dd, $J=6.0, 1.2$ Hz), 7.74(1H, d, $J=6.3$ Hz), 7.45(1H, d, $J=6.0$ Hz), 4.37(2H, s), 4.15-4.17(2H, m), 4.08-4.10 (2H, m), 3.72(2H, s), 3.07(4H, s), 2.64-2.71(10H, m)	316.4 [M+2H]
130		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.23(1H, s), 8.12(1H, s), 8.01-8.05(1H, m), 7.84-7.86(1H, m), 7.74-7.77(2H, m), 7.67(1H, s), 7.49(1H, s), 7.43 (1H, d, $J=5.7$ Hz), 7.26(1H, s), 7.13(1H, d, $J=7.5$ Hz), 3.84(4H, m), 3.59(4H, m), 2.64(3H, s), 2.26(3H, s)	293.4 [M+2H]

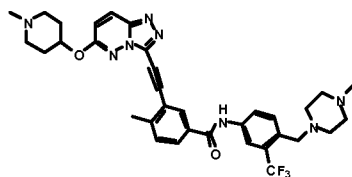
131		(400MHz, CD ₃ OD): δ 8.28(1H, s), 8.19(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.97-7.99(2H, m), 7.76-7.81(2H, m), 7.57(1H, dd, $J=8.0, 2.0$ Hz), 7.29(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.23(1H, d, $J=10.0$ Hz), 3.83-3.86(6H, m), 3.61 (4H, t, $J=4.8$ Hz), 2.99-3.07(4H, m), 2.65-2.75(7H, m), 2.55(3H, s)	309.4 [M+2H]
132		(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.53(1H, s), 8.44(2H, d), 8.19(1H, s), 8.03 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.97(1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.92(1H, s), 7.73(1H, s), 7.67(1H, dd, $J=8.4, 2.4$ Hz), 7.36(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.31(1H, d, $J=10.4$ Hz), 3.76(4H, t, $J=4.8$ Hz), 3.55(4H, t, $J=4.8$ Hz), 2.51(3H, s), 2.21(3H, s)	293.4 [M+2H]
133		(400MHz, CD ₃ OD): δ 8.27(1H, s), 8.17(1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.92(1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.58-7.65(3H, m), 7.29(1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.78(1H, d, $J=9.6$ Hz), 3.77(2H, s), 3.67 (2H, d, $J=4.8$ Hz), 3.61 (2H, d, $J=5.2$ Hz), 3.39(3H, s), 2.54-2.64(11H, m), 2.37(3H, s)	303.4 [M+2H]
134		(CD ₃ OD, 400MHz): δ 2.37(s, 3H), 2.59(s, 8H), 3.63-3.65(m, 4H), 3.69(s, 2H), 3.86-3.88(m, 4H), 5.75(s, 1H), 5.87(s, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.69-7.71(m, 1H), 7.78-7.83(m, 3H), 7.96-8.03(m, 2H), 8.16-8.17(m, 2H)	318.4 [M+2H]
135		(CD ₃ OD, 400MHz): δ 2.36(s, 3H), 2.59(br, 8H), 3.63-3.65(m, 4H), 3.69(s, 2H), 3.86-3.88(m, 4H), 7.28-7.55(m, 3H), 7.78-7.88(m, 3H), 7.95-7.99(m, 1H), 8.07-8.09(m, 1H), 8.17-8.21(m, 2H)	327.4 [M+2H]
136		(400MHz, CD ₃ OD): δ 8.28(s, 2H), 8.17-8.11(m, 2H), 7.88(dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.79(d, $J=10$ Hz, 2H), 7.67(d, $J=1.2$ Hz, 2H), 7.46(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.26-7.18(m, 2H), 3.83(s, 4H), 3.59(s, 4H), 2.64(s, 3H)	572.2
137		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.12-8.16(m, 2H), 7.93-7.96(m, 2H), 7.87-7.91(m, 2H), 7.77(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.47(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.60(t, $J=3.9$ Hz, 2H), 3.67(s, 2H), 2.90(t, $J=4.2$ Hz, 2H), 2.67(s, 3H), 2.55-2.58(m, 8H), 2.54(s, 6H), 2.35(s, 3H)	620.1
138		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.27(s, 1H), 8.13(d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.66-7.68(m, 2H), 7.54(d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.19-7.23(m, 2H), 3.79-3.82(m, 4H), 3.56-3.59(m, 4H), 2.63(s, 3H)	572.2

实施例 139: 4-甲基-N-[4-(4-甲基哌嗪-1-甲基)-3-三氟甲基苯基]-3-(6-吡啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-乙炔基)-苯甲酰胺



- 5 将氢化钠(3 mg, 0.13 mmol)溶于干燥的四氢呋喃(2 mL)中, 在氮气保护下向其中加入吡啶(8 mg, 0.12 mmol), 室温搅拌 10 分钟后, 再向上述反应液中加入 3-((6-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(35 mg, 0.06 mmol), 室温反应 20 分钟后, 加热回流过夜。反应结束后, 冷却至 0℃, 向其中加入水淬灭反应, 反应液用乙酸乙酯萃取(25 mL × 3), 合并有机相, 有机相分别用水, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物硅胶柱层析分离纯化得
10 到目标化合物 4-甲基-N-[4-(4-甲基哌嗪-1-甲基)-3-三氟甲基苯基]-3-(6-吡啶-1-基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-乙炔基)-苯甲酰胺(黄色固体, 10 mg)。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.60(d, *J*=2.7Hz, 1H), 8.43-8.46(m, 1H), 8.25-8.28(m, 2H), 8.14-8.16(m, 1H), 7.96-7.99(m, 2H), 7.90(s, 1H), 7.76(d, *J*=8.1Hz, 1H), 7.53(d, *J*=8.1Hz, 1H), 6.67-6.69(m, 1H), 3.72(s, 2H), 3.02(m, 4H),
15 2.68-2.73(m, 10H)。MS *m/z* (ESI): 600.2 [M+H]。

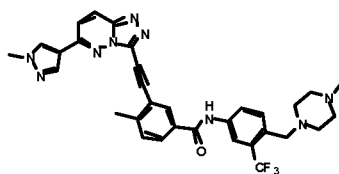
实施例 140: 4-甲基-N-[4-(4-甲基哌嗪-1-甲基)-3-三氟甲基苯基]-3-[6-(1-甲基哌啶-4-氧代)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-乙炔基]-苯甲酰胺



- 20 采用实施例 140 类似的方法合成, 用 4-甲基哌啶醇替换吡啶, 得到目标化合物 4-甲基-N-[4-(4-甲基哌嗪-1-甲基)-3-三氟甲基苯基]-3-[6-(1-甲基哌啶-4-氧代)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-乙炔基]-苯甲酰胺(黄色固体, 8 mg)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.42(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.99(m, 2H), 7.88-7.91(m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.42(d, *J*=7.8Hz, 1H), 6.84(d, *J*=9.3Hz, 1H), 5.14-5.19(m, 1H), 3.66(s, 2H), 2.81-2.88(m, 2H), 2.58-2.64(m, 11H), 2.45-2.53(m, 2H), 2.42(s, 25 3H), 2.38(s, 3H), 2.15-2.24(m, 4H)。MS *m/z* (ESI): 647.3 [M+H]。

- 通用方法四: 将芳基卤化物原料 (1 eq.)、芳基硼酸或硼酸酯 (2 eq.)和碱(3 eq.)如碳酸钾、碳酸钠和碳酸氢钠等, 混匀置于各类溶剂中, 如 N,N-二甲基甲酰胺、甲苯、1, 4-二氧六环、乙腈、DMA、乙醇和水等的一种或者多种混合溶剂中, 置于 10 mL 封管中。体系用氮气鼓
30 泡 10 分钟, 快速加入钯催化剂, 四三苯基膦钯(6 mg, 0.005 mmol), 加热到 60-120℃ 反应。反应液冷却到室温, 加入二氯甲烷或乙酸乙酯等溶剂稀释, 分出有机相, 有机相分别用水, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物用硅胶柱层析分离纯化得到目标化合物。

- 35 实施例 141: 4-甲基-N-[4-(4-甲基哌嗪-1-甲基)-3-三氟甲基苯基]-3-[6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-乙炔基]-苯甲酰胺

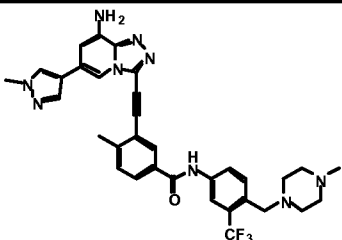
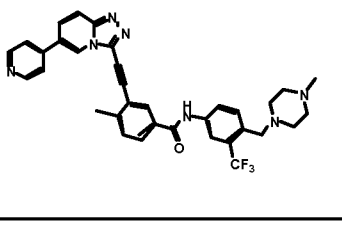
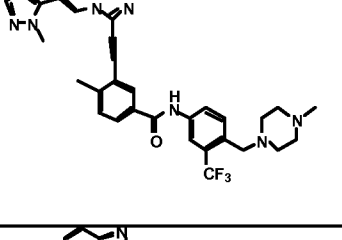
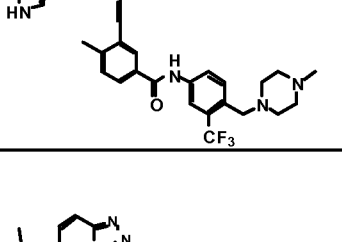
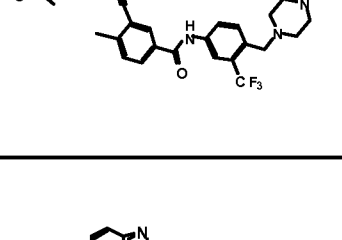
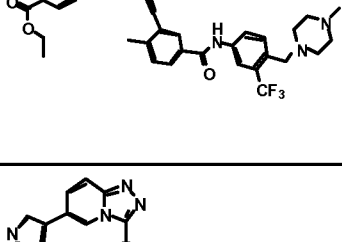
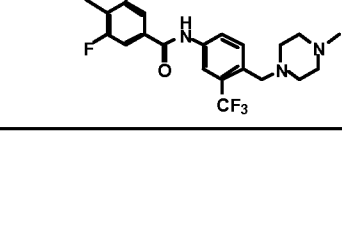


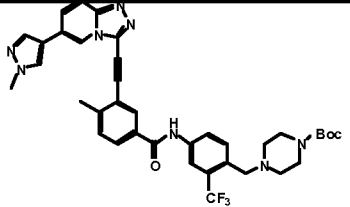
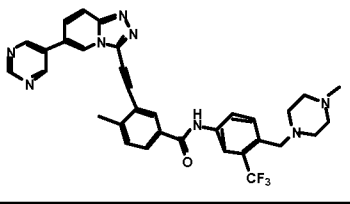
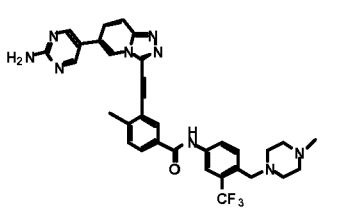
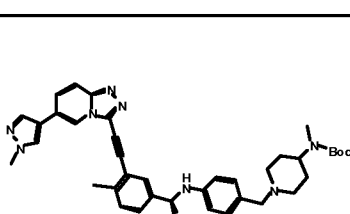
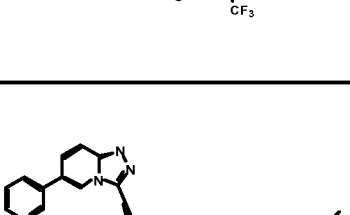
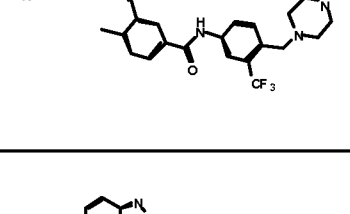
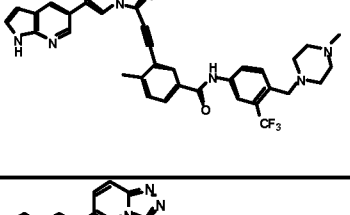
将 3-(6-氯-[1,2,4]三唑[4,3-b]哒嗪-3-乙炔基)-4-甲基-N-[4-(4-甲基哌嗪-1-甲基)-3-三氟甲基苯基]-苯甲酰胺(30 mg, 0.05 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(21 mg, 0.10 mmol)和碳酸钾(21 mg, 0.15 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)和水(0.5 mL)的混合溶剂中, 置于 10 mL 封管中。体系用氮气鼓泡 10 分钟, 快速加入四三苯基磷钯(6 mg, 0.005 mmol), 加热到 90°C 反应过夜。反应液冷却到室温, 加入二氯甲烷稀释, 分出有机相, 有机相分别用水, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物用硅胶柱层析分离纯化得到目标化合物 4-甲基-N-[4-(4-甲基哌嗪-1-甲基)-3-三氟甲基苯基]-3-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[4,3-b]哒嗪-3-乙炔基]-苯甲酰胺(黄色固体, 16mg)。

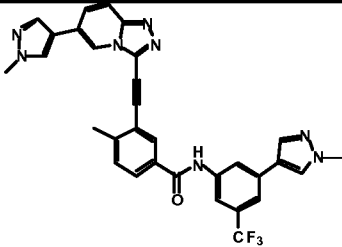
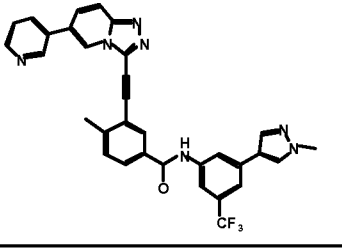
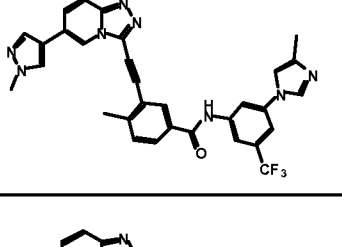
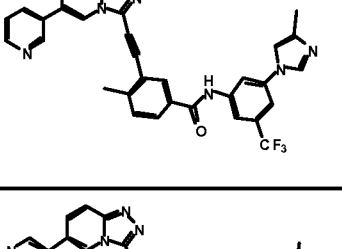
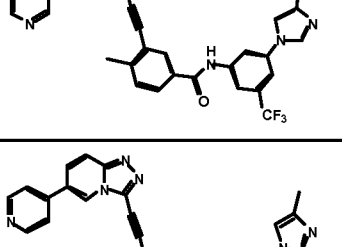
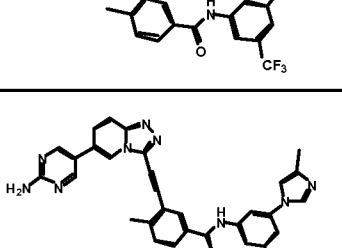
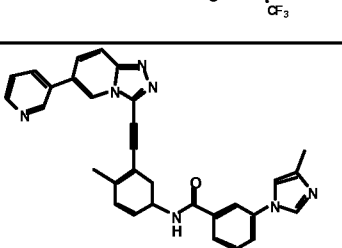
¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.35(s, 1H), 8.11-8.22(m, 4H), 7.92-7.97(m, 2H), 7.71-7.76(m, 2H), 7.47(d, J=7.8Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 3.95(s, 3H), 3.70(s, 2H), 2.95(m, 4H), 2.54-2.70(m, 10H)。MSm/z (ESI): 614.2 [M+H]。

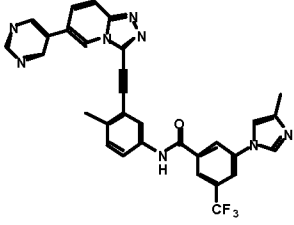
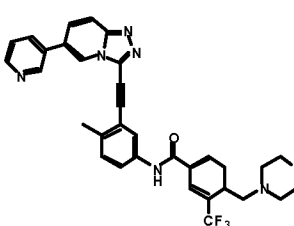
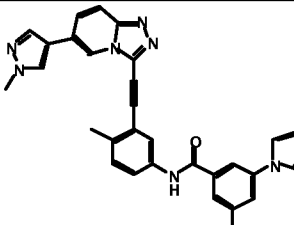
以各类芳基卤化物和芳基硼酸或者硼酸酯为起始原料, 采用通用方法四合成得到实施例化合物 142~实施例 171。

编号	结构	¹ H-NMR	ESI ⁺ [M+H]
142		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.52-8.58(m, 1H), 8.16-8.22(m, 2H), 7.90-8.02(m, 5H), 7.73(d, J=8.4Hz, 1H), 7.65(d, J=9.9Hz, 1H), 7.50-7.56(m, 3H), 7.41(d, J=8.1Hz, 1H), 3.66(s, 2H), 2.61-2.68(m, 11H), 2.42(s, 3H)	610.2
143		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.26-8.21(m, 1H), 8.17-8.11(m, 2H), 8.08-8.05(m, 1H), 7.98-7.92(m, 1H), 7.89-7.83(m, 2H), 7.79-7.73(m, 1H), 7.54(d, J=9.3Hz, 1H), 7.48-7.42(m, 1H), 3.95(s, 3H), 3.68(s, 2H), 2.81-2.52(m, 14H), 2.47(s, 3H)	627.3
144		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.12(d, J=2.1Hz, 1H), 8.10-8.04(m, 3H), 7.96-7.90(m, 2H), 7.82(dd, J=8.1, 2.1Hz, 1H), 7.74(m, 2H), 7.48(dd, J=5.1, 1.8Hz, 3H), 7.40(d, J=8.1Hz, 1H), 3.67(s, 2H), 2.75-2.50(m, 14H), 2.43(s, 3H)	551.1
145		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.54(s, 1H), 8.07(d, J=1.2Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.94-7.96(m, 3H), 7.85(d, J=6.9Hz, 1H), 7.81(dd, J=6.3, 1.5Hz, 1H), 7.74(d, J=6.6Hz, 1H), 7.39(d, J=6.0Hz, 1H), 7.27(d, J=6.3Hz, 1H), 3.98(s, 3H), 3.66(s, 2H), 2.70(s, 3H), 2.57(m, 8H), 2.37(s, 3H)	613.3
146		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.74(s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.03(d, J=1.5Hz, 1H), 7.92-8.01(m, 5H), 7.82(dd, J=6.0, 1.5Hz, 1H), 7.67(d, J=6.3 Hz, 1H), 7.53(d, J=7.2Hz, 1H), 7.47-7.50(m, 3H), 7.36(d, J=6.3 Hz, 1H), 3.67(s, 2H), 2.70-2.72(m, 11H), 2.47(s, 3H)	610.3

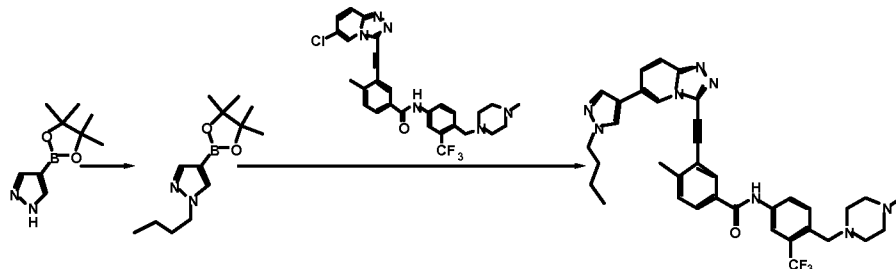
147		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.32(s, 1H), 8.12-8.14(m, 2H), 8.05(d, J =1.2Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.95(dd, J =6.3, 1.5Hz, 1H), 7.79(dd, J = 6.0, 1.5Hz, 1H), 7.71(d, J =6.3Hz, 1H), 7.34(d, J =6.0Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 3.95(s, 3H), 3.73(s, 2H), 3.22(m, 4H), 2.65-2.83(m, 7H), 2.52(s, 3H)	628.3
148		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.76(d, J =4.2Hz, 2H), 8.60(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.02(d, J =7.2Hz, 1H), 7.93-7.97(m, 2H), 7.89-7.91(m, 2H), 7.84(d, J =5.7Hz, 1H), 7.71(d, J =6.0Hz, 1H), 7.56(d, J =7.2Hz, 1H), 7.40(d, J =5.7Hz, 1H), 3.67(s, 2H), 2.69(s, 3H), 2.64(m, 8H), 2.44(s, 3H)	610.2
149		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.91(s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.04(s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.92(d, J =7.2Hz, 1H), 7.86(d, J =6.0Hz, 1H), 7.61(d, J =6.0Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.35(d, J =7.2Hz, 1H), 6.73(s, 1H), 4.31(s, 3H), 3.68(s, 2H), 2.92(m, 4H), 2.75(m, 4H), 2.61(s, 3H), 2.56(s, 3H)	613.3
150		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.66(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.14-8.19(m, 3H), 7.93-7.97(m, 3H), 7.88(s, 2H), 7.73(d, J =6.3Hz, 1H), 7.50 (d, J =6.3Hz, 1H), 3.69(s, 2H), 2.85(m, 4H), 2.69(s, 3H), 2.62(m, 4H), 2.55(s, 3H)	599.2
151		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.46(s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.04(d, J =1.2Hz, 1H), 7.96(d, J =7.2Hz, 1H), 7.92(dd, J =6.9, 1.2Hz, 1H), 7.90(d, J =1.5Hz, 1H), 7.81(dd, J =6.0, 1.5Hz, 1H), 7.74(d, J =6.3Hz, 1H), 7.38(d, J =6.0Hz, 1H), 7.17(d, J =6.9Hz, 1H), 3.65(s, 2H), 2.65(s, 3H), 2.61(s, 3H), 2.57(m, 8H), 2.50(s, 3H), 2.36(s, 3H)	628.2
152		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.27(s, 1H), 8.17(d, J =8.1Hz, 2H), 8.06-8.11(m, 2H), 8.03(d, J =8.1Hz, 2H), 7.91-7.96(m, 2H), 7.82(d, J =8.1Hz, 1H), 7.70(d, J =8.1Hz, 1H), 7.59(d, J =9.3Hz, 1H), 7.41(d, J =7.8Hz, 1H), 4.39(q, J =1.2Hz, 2H), 3.69(s, 2H), 2.71(s, 3H), 2.68(m, 8H), 2.48(s, 3H), 1.41(t, J =1.2Hz, 3H)	681.3
153		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.85(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.83-7.85(m, 4H), 7.74-7.77(m, 2H), 7.72(d, J =6.9Hz, 1H), 7.63(d, J =6.9Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 3.97(s, 3H), 3.66(s, 2H), 2.59-2.63(m, 11H), 2.43(s, 3H)	632.1

154		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.92(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.93-7.99(m, 5H), 7.77-7.83(m, 3H), 7.36(d, <i>J</i> =6.0Hz, 1H), 7.23(d, <i>J</i> =6.9Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 3.64(s, 2H), 3.44(m, 4H), 2.65(s, 3H), 2.18-2.22(m, 4H), 1.45(s, 9H)	699.2
155		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 9.51(s, 2H), 9.26(s, 1H), 8.25(d, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 8.13-8.15(m, 3H), 7.96-8.01(m, 2H), 7.89(dd, <i>J</i> =1.5, 6.0Hz, 1H), 7.76(d, <i>J</i> =6.0Hz, 1H), 7.48(d, <i>J</i> =6.0Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 2.97-2.98(m, 6H), 2.64-2.71(m, 12H)	611.2
156		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 9.02(s, 2H), 8.14-8.17(m, 3H), 8.05(s, 1H), 7.97(d, <i>J</i> =5.1Hz, 1H), 7.90(dd, <i>J</i> =1.2, 6.0Hz, 1H), 7.83(d, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 7.77(d, <i>J</i> =6.6Hz, 1H), 7.51(d, <i>J</i> =6.0Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.77-2.94(m, 4H), 2.62-2.66(m, 4H), 2.54-2.58(m, 6H)	626.2
157		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.17(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.04(s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72-7.93(m, 5H), 7.50(dd, <i>J</i> =9.6, 2.4Hz, 1H), 7.35(d, <i>J</i> =8.1Hz, 1H), 3.84-3.95(m, 4H), 3.64(s, 2H), 2.96(d, <i>J</i> =11.4Hz, 2H), 2.75(s, 3H), 2.61(s, 3H), 2.16(t, <i>J</i> =11.7Hz, 2H), 1.75-1.87 (m, 2H), 1.61(d, <i>J</i> =11.4Hz, 2H), 1.45(s, 9H)	727.3
158		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 9.30(d, <i>J</i> =1.5Hz, 1H), 8.68(dd, <i>J</i> =1.5, 4.8Hz, 1H), 8.53-8.57(m, 1H), 8.13-8.20(m, 3H), 8.07(s, 1H), 7.91-7.96(m, 2H), 7.87(dd, <i>J</i> =1.5, 7.5Hz, 1H), 7.35(d, <i>J</i> =9.0Hz, 1H), 7.62(dd, <i>J</i> =4.8, 7.8Hz, 1H), 7.46(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 3.69(s, 2H), 2.82-2.85(m, 4H), 2.76(s, 3H), 2.61-2.62(m, 4H), 2.52(s, 3H)	610.3
159		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 9.01(d, <i>J</i> =1.8Hz, 1H), 8.74(d, <i>J</i> =2.1Hz, 1H), 8.14-8.19(m, 3H), 8.00-8.06(m, 2H), 7.88-7.97(m, 3H), 7.75-7.77(m, 2H), 6.64(d, <i>J</i> =3.6Hz, 1H), 3.66(s, 2H), 2.76(s, 3H), 2.48-2.62(m, 6H), 2.33(s, 3H), 2.00-2.05(m, 2H)	649.2
160		(400MHz, DMSO-d ₆): δ 9.54(d, <i>J</i> =3.2Hz, 1H), 8.93(d, <i>J</i> =2.4Hz, 1H), 7.92-8.13(m, 8H), 7.71-7.79(m, 3H), 7.59-7.62(m, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> =10.8Hz, 1H), 3.71(s, 2H), 3.03-3.20(m, 5H), 2.65-2.69(m, 9H)	660.3

161		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 10.62(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.26(m, 4H), 8.14(m, 2H), 8.09(s, 1H), 7.96(m, 1H), 7.93(s, 1H), 7.73(m, 1H), 7.65(s, 1H), 7.29(m, 1H), 3.93(s, 3H), 3.89(s, 3H), 2.71(s, 3H)	581.2
162		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 10.61(s, 1H), 9.36(s, 1H), 8.75(m, 1H), 8.53(m, 1H), 8.42(m, 1H), 8.28(m, 4H), 8.07(m, 2H), 7.98(m, 1H), 7.93(s, 1H), 7.63(m, 3H), 3.89(s, 3H), 2.70(s, 3H)	578.2
163		(300MHz, CD ₃ OD/CDCl ₃): δ 8.22-8.25(2H, m), 8.18(1H, s), 8.12(1H, d, J=1.2Hz), 8.09(1H, s), 8.06(1H, s), 7.85-7.97 (3H, m), 7.55-7.59(2H, m), 7.43(1H, d, J=6.0Hz), 7.37(1H, s), 3.94(3H, s), 2.67(3H, m), 2.26(3H, s)	290.9 [M+2H]
164		(300MHz, d-DMSO): δ 10.76(1H, s), 9.35(1H, s), 8.74(1H, d, J=1.2Hz), 8.52(1H, d, J=6.0Hz), 8.41(1H, d, J=6.9Hz), 8.33-8.34(2H, m), 8.26-8.28(2H, m), 8.20(1H, s), 8.06(1H, d, J=6.9Hz), 7.97(1H, d, J=5.7Hz), 7.76(1H, s), 7.56-7.64(3H, m), 2.69(3H, s), 2.21(3H, m)	577.8
165		(300MHz, d-DMSO): δ 10.75(1H, s), 9.53(2H, s), 9.35(1H, s), 8.47(1H, d, J=7.2Hz), 8.31-8.32(3H, m), 8.26(1H, s), 8.20(1H, s), 8.11(1H, d, J=7.2Hz), 7.96(1H, d, J=5.1Hz), 7.76(1H, s), 7.55-7.59(2H, m), 2.68(3H, s), 2.21(3H, m)	578.8
166		(300MHz, d-DMSO): δ 10.81(1H, s), 8.81(2H, s), 8.44-8.47(2H, m), 8.29-8.37(3H, m), 8.20(1H, s), 8.08-8.15(3H, m), 7.99(1H, d, J=5.7Hz), 7.79(1H, s), 7.60-7.62(2H, m), 2.71(3H, s), 2.22(3H, m)	289.4 [M+2H]
167		(300MHz, d-DMSO): δ 10.80(1H, s), 9.01-9.02(2H, d), 8.21-8.32 (6H, m), 7.93-7.99(3H, m), 7.73(1H, s), 7.59(1H, d, J=6.0Hz), 7.52(1H, s), 7.29-7.32(2H, m), 2.69(3H, s), 2.19(3H, s)	593.8
168		(400MHz, CDCl ₃): δ 9.32(1H, s), 8.69(1H, s), 8.31-8.52(4H, m), 8.11(1H, t, J=9.6Hz), 8.01(1H, d, J=7.2Hz), 7.92(1H, d, J=8.0Hz), 7.80(2H, s), 7.63(1H, t, J=8.8Hz), 7.53(1H, s), 7.29-7.32(2H, m), 2.57(3H, s), 2.33(3H, s)	289.4 [M+2H]

169		(400MHz, CDCl ₃): δ 9.38(2H, s), 9.27(1H, s), 8.63(1H, s), 8.44 (1H, s), 8.29(1H, s), 8.13(1H, d, <i>J</i> =9.2Hz), 8.00(1H, s), 7.92(1H, s), 7.77(1H, s), 7.70(1H, d, <i>J</i> =2.0Hz), 7.60(1H, d, <i>J</i> =10.0Hz), 7.21(1H, d, <i>J</i> =8.0Hz), 2.53(3H, s), 2.31(3H, s)	289.9 [M+2H]
170		(400MHz, CD ₃ OD): δ 9.29(1H, d, <i>J</i> =1.6Hz), 8.67(1H, dd, <i>J</i> =2.4Hz), 8.55(1H, dt, <i>J</i> =8.4, 1.6Hz), 8.28(1H, s), 8.14-8.19(2H, m), 8.01(1H, s), 7.95-7.98(2H, m), 7.90(1H, d, <i>J</i> =9.6Hz), 7.59-7.63(2H, m), 7.28(1H, d, <i>J</i> =8.8Hz), 3.79(2H, s), 2.74-2.84(4H, m), 2.60-2.66(7H, m), 2.51(3H, s)	305.4 [M+2H]
171		(400MHz, CDCl ₃): δ 8.57(1H, s), 8.42(1H, s), 8.25(1H, s), 7.98-8.01(3H, m), 7.84-7.89(2H, m), 7.75(1H, s), 7.64(1H, d, <i>J</i> =8.4Hz), 7.29(1H, d, <i>J</i> =9.2Hz), 7.20-7.24(2H, m), 2.93(3H, s), 2.56(3H, s), 2.28(3H, s)	290.9 [M+2H]

实施例 172: 3-[6-(1-丁基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基]-4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺



5 第一步: 1-丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑

将 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑(194 mg, 1 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL)中, 向其中加入 1-碘-正丁烷(0.13 mL, 1.1 mmol)及无水碳酸铯(489 mg, 1.5 mmol), 加热至 100℃ 反应过夜。反应结束后, 冷却至室温, 加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 有机相分别用水, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物用硅胶柱层析分离纯化(淋洗液用石油醚: 乙酸乙酯体积比为 80:20 的溶液)得到中间体 1-丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(无色油状物, 180 mg)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.77(s, 1H), 7.67(s, 1H), 4.11(t, *J*=5.4Hz, 2H), 1.79-1.87(m, 2H), 1.27-1.35(m, 14H), 0.91 (t, *J*=5.4Hz, 3H)。MS m/z (ESI): 251.2 [M+H]。

10 第二步: 3-[6-(1-丁基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基]-4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺

15 将 3-((6-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基苯甲酰胺(57 mg, 0.1 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL)及水(0.5 mL)的混合溶液中, 搅拌下依次加入 1-丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑(50 mg, 0.2 mmol)及无水碳酸钾(41 mg, 0.3 mmol), 体系用氮气鼓泡 15 分钟后快速向其中加入催化剂 PdCl₂ (dppf)CH₂Cl₂ (8 mg, 0.01 mmol), 加完后, 反应液加热至 100℃ 反应

过夜。反应结束后, 冷却至室温, 加入乙酸乙酯萃取, 分出有机相, 分别用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物用硅胶柱层析分离纯化(淋洗液用二氯甲烷: 甲醇体积比为 90: 10 的溶液)得到目标化合物 3-[6-(1-丁基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基]-4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺 (黄色固体, 30 mg)。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.26(d, *J*=3.0 Hz, 1H), 8.15(d, *J*=1.5Hz, 1H), 8.06(m, 2H), 7.90-7.96(m, 2H), 7.80-7.87 (m, 2H), 7.73(d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.53-7.57(m, 1H), 7.35-7.39(m, 1H), 4.16(t, *J*=6.9Hz, 2H), 3.73(s, 2H), 3.17(m, 4H), 2.62-2.79(m, 10H), 1.79-1.89(m, 2H), 1.26-1.35(m, 2H), 0.93(t, *J*=7.2Hz, 3H)。MS *m/z* (ESI): 655.3 [M+H]。

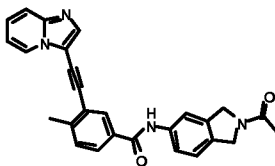
分别以异丙基溴, 3-溴丙腈, 4-(2-氯-乙基)-吗啡啉盐酸盐, (2-氯-乙基)-二甲基胺盐酸盐和 1-氯-2-甲氧基-乙烷等卤化物为原料合成取代吡唑硼酸酯, 采用实施例 172 相同的方法合成得到实施例化合物 173~实施例 181。

编号	结构	¹ H-NMR	ESI ⁺ [M+H]
173		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.35(s, 1H), 8.15(d, <i>J</i> =1.5Hz, 1H), 8.10(m, 2H), 7.92-7.98(m, 3H), 7.85(dd, <i>J</i> =5.7, 1.2 Hz, 1H), 7.74(d, <i>J</i> =6.3Hz, 1H), 7.62(d, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 7.43(d, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 4.60-4.63(m, 1H), 3.70(s, 2H), 2.94(m, 4H), 2.56-2.69(m, 10H), 1.54(d, <i>J</i> =5.1Hz, 6H)	641.3
174		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.40(s, 1H), 8.11-8.16(m, 3H), 7.91-7.99(m, 3H), 7.83-7.86(m, 1H), 7.75(d, <i>J</i> =6.0Hz, 1H), 7.58-7.61(m, 1H), 7.41-7.44(m, 1H), 4.51(t, <i>J</i> =4.8Hz, 2H), 3.70(s, 2H), 3.09(t, <i>J</i> =4.8Hz, 2H), 2.91(m, 4H), 2.55-2.68 (m, 10H)	652.3
175		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.36(s, 1H), 8.10-8.15(m, 3H), 7.92-7.99(m, 3H), 7.86(d, <i>J</i> =5.7Hz, 1H), 7.75(d, <i>J</i> =6.6Hz, 1H), 7.61(dd, <i>J</i> =7.2, 1.5Hz, 1H), 7.43(d, <i>J</i> =6.3Hz, 1H), 4.34 (t, <i>J</i> =4.5Hz, 2H), 3.71(s, 2H), 3.62(t, <i>J</i> =3.3Hz, 4H), 2.98(m, 4H), 2.83(t, <i>J</i> =4.8Hz, 2H), 2.65- 2.68(m, 10H), 2.48(t, <i>J</i> =3.3 Hz, 4H)	713.0
176		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.36(s, 1H), 8.12-8.14(m, 3H), 7.92-7.99(m, 3H), 7.85(d, <i>J</i> =8.1Hz, 1H), 7.74(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.60(d, <i>J</i> =9.3Hz, 1H), 7.43(d, <i>J</i> =8.1Hz, 1H), 4.35(t, <i>J</i> = 6.6Hz, 2H), 3.67(s, 2H), 2.89(t, <i>J</i> =6.9Hz, 2H), 2.58-2.68(m, 10H), 2.44(s, 3H), 2.32(s, 6H)	671.3
177		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.25(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.04(m, 2H), 7.70- 7.92(m, 5H), 7.53(d, <i>J</i> =7.8Hz, 1H), 7.36(d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 4.17- 4.24(m, 2H), 3.65(s, 2H), 2.53-2.68(m, 10H), 2.42(s, 3H), 1.48(d, <i>J</i> =7.2Hz, 3H)	627.3

178		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.39(1H, s), 8.22(1H, s), 7.08-8.13(4H, m), 7.84-7.96(3H, m), 7.55-7.57(2H, m), 7.39(1H, d, $J=6.3$ Hz), 7.35(1H, s), 4.57(2H, t, $J=4.2$ Hz), 3.44(2H, t, $J=4.2$ Hz), 2.77(6H, s), 2.64(3H, s), 2.26(3H, s)	319.4 [M+2H]
179		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.27-8.31(3H, m), 8.10-8.14(3H, m), 7.97(1H, d, $J=6.9$ Hz), 7.92(1H, s), 7.87(1H, dd, $J=6.0, 1.2$ Hz), 7.60-7.62(2H, m), 7.43-7.45(2H, m), 4.36(2H, t, $J=3.6$ Hz), 3.76(2H, t, $J=3.9$ Hz), 2.69(3H, s), 2.29(3H, s)	312.9 [M+2H]
180		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.66(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.03(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.96-7.98(m, 2H), 7.85-7.87(d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.83-7.85(dd, $J=6.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.66-7.68(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.39-7.41(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.27-7.29(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.33-4.36(t, $J=3.6$ Hz, 2H), 3.76-3.79(t, $J=3.6$ Hz, 2H), 3.69(s, 2H), 3.34(s, 3H), 2.81(m, 4H), 2.72(m, 4H), 2.70(s, 3H), 2.54(s, 3H)	657.3
181		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.91(s, 1H), 8.09-8.13(m, 2H), 7.98-8.01(m, 4H), 7.84-7.87(m, 2H), 7.58-7.60(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.37-7.39(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.28-7.30(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.03-4.04(d, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.70(s, 2H), 3.00(m, 4H), 2.80 (m, 4H), 2.68(s, 3H), 2.66(s, 3H), 0.85-0.88(m, 1H), 0.66-0.71(m, 2H), 0.39-0.43(m, 2H)	653.2

通用方法五：将游离碱（1 eq.）溶解在干燥的溶剂中，如无水 N,N-二甲基甲酰胺，二氯甲烷等，加入有机碱（2 eq.）如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺和 DMAP 等，冰浴冷却下缓慢滴加酰氯，氯甲酸酯或者酸酐（1.5 eq.）等，滴加完毕室温反应至原料消失。加入二氯甲烷等有机溶剂萃取，有机相用饱和碳酸氢钠溶液、水、饱和食盐水洗涤，干燥，过滤，减压浓缩，硅胶柱层析分离纯化得到目标化合物。

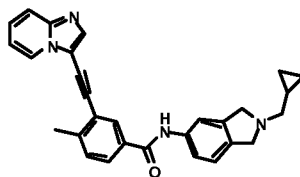
实施例 182: N-(2-乙酰基-2,3-二氢-1H-异吲哚啉-5-基)-3-咪唑[1,2-a]吡啶-3-乙炔基-4-甲基-苯甲酰胺



将 N-(2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-3-咪唑[1,2-a]吡啶-3-基乙炔基-4-甲基-苯甲酰胺(40 mg, 0.1 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(52 mg, 0.4 mmol)溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL)中, 冰浴冷却下向其中缓慢滴加乙酰氯(16 mg, 0.2 mmol), 滴加完毕, 室温继续反应 2 小时。反应完毕, 加入二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 分出有机相, 有机相依次用稀盐酸、水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物用硅胶柱层析分离纯化得到目标化合物 N-(2-乙酰基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-3-咪唑[1,2-a]吡啶-3-乙炔基-4-甲基-苯甲酰胺(黄色固体, 16 mg)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.61(s, 1H), 8.33(m, 1H), 8.07(s,

1H), 7.96(s, 1H), 7.72-7.92(m, 2H), 7.59-7.65(m, 2H), 7.38-7.42(m, 2H), 7.29-7.31(m, 1H), 6.97-7.00(m, 1H), 4.79(m, 4H), 2.60(s, 3H), 2.16(s, 3H)。MS m/z (ESI): 435.2 [M+H]。

实施例 183: N-(2-环丙甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚啉-5-基)-3-咪唑[1,2-a]吡啶-3-乙炔基-4-甲基-苯甲酰胺

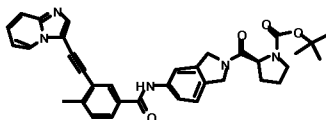


将 N-(2,3-二氢-1H-异吲哚啉-5-基)-3-咪唑[1,2-a]吡啶-3-基乙炔基-4-甲基-苯甲酰胺(40 mg, 0.1 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(52 mg, 0.4 mmol)溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL)中, 冰浴冷却下向其中缓慢滴加环丙基甲基溴(27 mg, 0.2 mmol), 滴加完毕, 加热至 50℃ 继续反应过夜。反应完毕, 加入二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 分出有机相, 有机相依次用稀盐酸, 水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩. 剩余物用硅胶柱层析分离纯化得到目标化合物 N-(2-环丙甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚啉-5-基)-3-咪唑[1,2-a]吡啶-3-乙炔基-4-甲基-苯甲酰胺(黄色固体, 14 mg)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.74(s, 1H), 8.43(d, J=4.8Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.87(m, 1H), 7.79(s, 1H), 7.65(m, 1H), 7.54(m, 1H), 7.37(s, 1H), 7.26-7.32(m, 1H), 7.14(s, 1H), 6.97-7.00(m, 1H), 4.29(m, 4H), 2.88(m, 2H), 2.59(s, 3H), 0.86(m, 1H), 0.65(m, 2H), 0.32(m, 2H)。MS m/z (ESI): 447.2 [M+H]。

以 N-(2,3-二氢-1H-异吲哚啉-5-基)-3-咪唑[1,2-a]吡啶-3-基乙炔基-4-甲基-苯甲酰胺为原料, 分别用苄溴和 4-溴甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯替换环丙基甲基溴, 采用实施例 183 相同的方法合成得到实施例化合物 184~实施例 185。

编号	结构	¹ H-NMR	ESI ⁺ [M+H]
184		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.54(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.85(m, 1H), 7.77(s, 1H), 7.68(m, 1H), 7.57(m, 1H), 7.40-7.51(m, 7H), 7.28 (s, 1H), 7.16(m, 1H), 4.32(s, 2H), 4.29(s, 4H), 2.62(s, 3H)	483.2
185		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.54(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.86(m, 1H), 7.75(s, 1H), 7.67(m, 1H), 7.56(s, 1H), 7.45-7.50(m, 2H), 7.29(s, 1H), 7.17(m, 1H), 4.17(s, 4H), 4.10(s, 2H), 2.86(m, 2H), 2.78 (s, 2H), 1.89-2.03(m, 1H), 1.84(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.10-1.20(m, 2H)	590.3

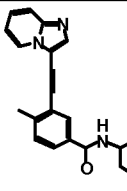
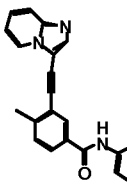
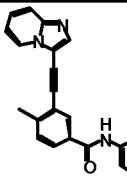
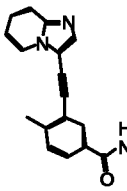
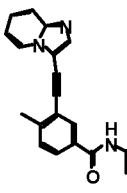
实施例 186: 2-[5-(3-咪唑[1,2-a]吡啶-3-乙炔基-4-甲基-苯甲酰胺)-1,3-二氢-异吲哚啉-2-酰基]-吡咯啉-1-甲酸叔丁酯



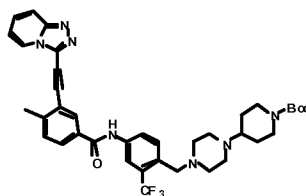
将 N-(2,3-二氢-1H-异吲哚啉-5-基)-3-咪唑[1,2-a]吡啶-3-基乙炔基-4-甲基-苯甲酰胺(200 mg, 0.47 mmol)及 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(213 mg, 0.56mmol)溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL)中, 冰浴冷却下依次向其中加入(S)-1-(叔丁氧羰基)吡

咯烷-2-甲酸(121 mg, 0.56 mmol)及 N,N-二异丙基乙胺(0.12 mL, 0.70 mmol), 室温反应过夜。反应结束后, 加水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取(25 mL × 3), 有机相分别用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物用硅胶柱层析分离纯化得到目标化合物 2-[5-(3-咪唑[1,2-a]吡啶-3-乙炔基-4-甲基-苯甲酰胺)-1,3-二氢-异吲哚啉-2-酰基]-吡咯啉-1-甲酸叔丁酯(黄色固体, 116 mg)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.45(s, 1H), 7.94-8.13(m, 2H), 7.82-7.86(m, 2H), 7.73-7.78(m, 2H), 7.35-7.44(m, 3H), 7.05-7.15(m, 2H), 4.45-5.07(m, 5H), 3.41-3.65(m, 2H), 2.60(s, 3H), 2.09-2.29(m, 2H), 1.44-2.00(m, 2H), 1.43(s, 9H)。MS m/z (ESI): 590.3 [M+H]

以 N-(2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-3-咪唑[1,2-a]吡啶-3-基乙炔基-4-甲基-苯甲酰胺为原料, 用各种氨基酸衍生物和烟酸替换脯氨酸叔丁酯, 采用实施例 186 相同的方法合成得到实施例化合物 187~实施例 191。

编号	结构	¹ H-NMR	ESI ⁺ [M+H]
187		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.46-8.67(m, 1H), 8.32-8.35(m, 1H), 8.06(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.89-7.81(m, 2H), 7.59-7.63(m, 1H), 7.46-7.55(m, 1H), 7.37-7.40(m, 1H), 7.28-7.31(m, 2H), 6.96-7.00(m, 1H), 4.72-4.82(m, 4H), 3.98(s, 2H), 2.60(s, 3H), 1.46(s, 9H)	550.2
188		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.37-8.41(m, 1H), 8.14-8.19(m, 1H), 7.96(m, 1H), 7.77-7.88(m, 3H), 7.47-7.54(m, 1H), 7.32-7.39(m, 2H), 7.16-7.22(m, 1H), 7.03-7.06(m, 1H), 5.20-5.23(m, 1H), 5.04-5.07 (m, 1H), 4.68- 4.90(m, 3H), 4.30-4.33(m, 1H), 2.59(s, 3H), 2.00-2.02 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 0.97-1.02 (m, 6H)	592.2
189		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.48(s, 1H), 8.37(m, 1H), 8.10(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.58-7.84(m, 3H), 7.29-7.40(m, 2H), 7.20-7.25(m, 2H), 6.99-7.03(m, 1H), 4.87-4.95(m, 4H), 2.60(s, 3H), 1.54(s, 6H), 1.40 (s, 9H)	578.3
190		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.82(s, 1H), 8.68(m, 1H), 8.55(m, 1H), 8.10-8.16 (m, 2H), 7.79-7.90(m, 3H), 7.55-7.67(m, 4H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.21-7.37(m, 1H), 7.13-7.18(m, 1H), 4.57(s, 4H), 2.61(s, 3H)	498.2
191		(300MHz, CDCl ₃): δ 9.51(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.42(m, 1H), 8.17(s, 1H), 7.47-7.98(m, 6H), 7.27-7.34(m, 1H), 7.12(s, 1H), 4.77(m, 4H), 2.50-2.78(m, 8H), 1.71(m, 4H), 1.45(s, 9H)	604.3

实施例 192: 4-{4-[4-(4-甲基-3-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基-苯甲酰胺)-2-三氟甲基-苄基]-哌嗪-1-基}-哌啶-1-甲酸叔丁酯

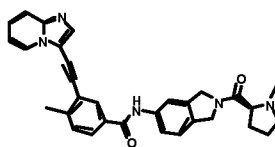


- 5 将4-甲基-N-(4-哌嗪-1-基甲基-3-三氟甲基-苯基)-3-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基-苯甲酰胺(160 mg, 0.31 mmol)溶于甲醇(5 ml), 然后向其中加入 4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁酯(309 mg, 1.55 mmol)及冰醋酸(19 mg, 0.31 mmol), 加热回流 24 h 后, 冷却至室温, 继续向其中缓慢加入硼氢化钠(329 mg, 1.55 mmol), 室温反应 2 h 后继续加热回流 24 h。反应结束后, 冷却至室温, 加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 有机相分别用饱和碳酸氢钠溶液、水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物用硅胶柱层析分离纯化得到目标化合物(黄色固体, 27 mg)。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.56(d, J=6.0Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.95(m, 2H), 7.87(d, J=9.6Hz, 1H), 7.75(d, J=8.7Hz, 1H), 7.59 (t, J=6.9Hz, 1H), 7.51(dd, J=8.1, 3.6Hz, 1H), 7.23(t, J=7.2Hz, 1H), 4.12(m, 2H), 3.64(s, 2H), 2.40-2.73(m, 14H), 1.91(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.33-1.38(m, 2H)。MS m/z (ESI): 604.3 [M+H]。
- 10

以实施例化合物 185, 191, 192 为原料, 采用通用方法二合成得到实施例 193~实施例 195。

编号	结构	¹ H-NMR	ESI ⁺ [M+H]
193		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 10.41(s, 1H), 8.62(d, J=6.6Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.91(d, J=8.4Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.74(d, J=9.0Hz, 1H), 7.68(m, 1H), 7.53(d, J=7.8Hz, 1H), 7.46(t, J=7.8Hz, 1H), 7.34(t, J=7.5Hz, 1H), 7.18(t, J=6.6Hz, 1H), 4.60-5.03 (m, 5H), 3.11(s, 1H), 2.89(s, 1H), 2.60(s, 3H), 2.23(m, 1H), 1.96-2.00(m, 1H), 1.77(s, 3H)	490.2
194		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 10.47(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.98(m, 2H), 7.84-7.89(m, 2H), 7.70(m, 1H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.33(m, 1H), 4.92(m, 2H), 4.63(m, 2H), 2.88-2.96 (m, 4H), 2.62(s, 3H), 1.77-2.00(m, 5H)	504.3
195		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.95(d, J=6.6Hz, 1H), 8.44(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.00-8.15(m, 5H), 7.66(s, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 4.38(s, 2H), 3.51-3.73(m, 11H), 3.11-3.20(m, 2H), 2.72(s, 3H), 2.40-2.47 (m, 2H), 2.04-2.07(m, 2H)	602.3

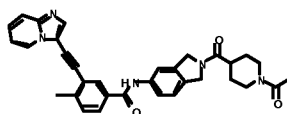
- 15 实施例 196: 3-咪唑[1,2-a]吡啶-3-乙炔基-4-甲基-N-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-苯甲酰胺



以 3-咪唑[1,2-a]吡啶-3-基乙炔基-4-甲基-N-[2-(吡咯烷-2-酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]-苯甲酰胺为原料, 采用实施例 184 类似的方法合成, 用碘甲烷替换环丙甲基溴, 得到目

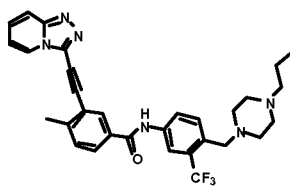
标化合物 3-咪唑[1,2-a]吡啶-3-乙炔基-4-甲基-N-[2-(1-甲基-吡咯啉-2-酰基)-2,3-二氢-1H-异
 1 吲哚啉-5-基]-苯甲酰胺(浅黄色固体, 31 mg)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.79(1H, s), 8.32(d, *J*=8.1Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.75-7.89(m, 2H), 7.59-7.62(m, 2H), 7.30-7.45(m, 2H), 7.20-7.26(m, 1H), 6.94-6.99(m, 1H), 4.74-4.97(m, 5H), 3.48-3.53(s, 1H), 3.30(s, 1H), 2.58(s, 3H),
 5 2.51(m, 1H), 2.18-2.32(m, 2H), 1.94-2.06(m, 4H)。MS *m/z* (ESI): 504.2 [M+H]。

实施例 197: N-[2-(1-乙酰基-哌啶-4-酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚啉-5-基]-3-咪唑[1,2-a]吡啶-3-
 乙炔基-4-甲基-苯甲酰胺



10 以 3-咪唑[1,2-a]吡啶-3-基乙炔基 ethynyl-4-甲基 methyl-N-[2-(哌啶 piperidine-4-酰基
 carbonyl)-2,3-二氢 dihydro-1H-异吲哚啉-5-基 y]-苯甲酰胺 benzamide 为原料, 采用通用方法五
 合成得到目标化合物 N-[2-(1-乙酰基-哌啶-4-酰基)-2,3-二氢-1H-异吲哚啉-5-基]-3-咪唑[1,2-a]
 吡啶-3-乙炔基-4-甲基-苯甲酰胺(黄色固体, 30 mg)。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.55(s,
 1H), 8.14(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.83(m, 2H), 7.42-7.70(m, 5H), 7.29(m, 2H), 7.20(m, 1H), 4.96(m,
 15 2H), 4.69(m, 2H), 4.56(m, 1H), 3.99(m, 1H), 3.23(m, 1H), 2.89-2.96(m, 1H), 2.75(m, 1H), 2.61(s,
 3H), 2.11(s, 3H), 1.55-1.90(m, 4H)。MS *m/z* (ESI): 546.2 [M+H]。

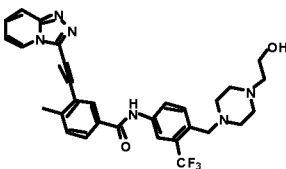
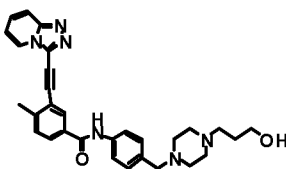
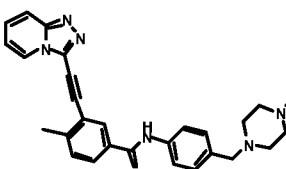
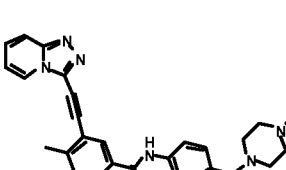
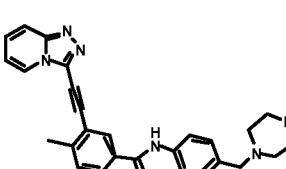
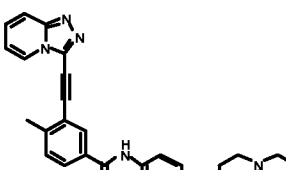
实施例 198: 4-甲基-N-[4-(4-正丙基-哌嗪-1-基)-3-三氟甲基苯基]-3-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶
 -3-乙炔基-苯甲酰胺



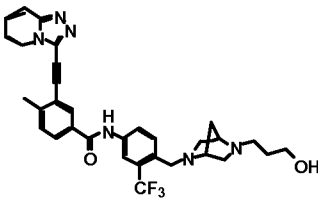
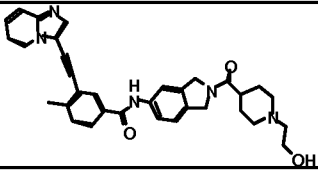
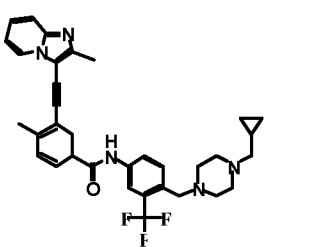
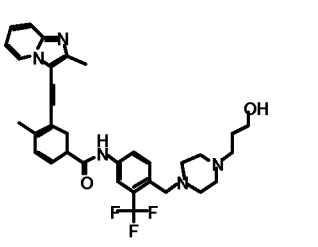
20 将 4-甲基-N-(4-哌嗪-1-基)-3-三氟甲基-苯基]-3-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基
 -苯甲酰胺(52 mg, 0.1 mmol), 正丙醛(29 mg, 0.5 mmol)和冰醋酸(0.1 mL)溶于甲醇(3 mL)中,
 室温搅拌 2 小时后, 冰浴冷却下, 继续向上述反应液中缓慢加入硼氢化钠(20 mg, 0.5 mmol),
 加完后, 继续在室温搅拌过夜。反应结束后, 加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃
 25 取, 有机相分别用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物用硅
 胶柱层析分离纯化得到目标化合物 4-甲基-N-[4-(4-正丙基-哌嗪-1-基)-3-三氟甲基苯
 基]-3-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3-乙炔基-苯甲酰胺(黄色固体, 26 mg)。¹H-NMR (300MHz,
 CD₃OD): δ 8.57(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.96-8.01(m, 2H), 7.98(d, *J*=9.3Hz, 1H), 7.76(d,
J=8.7Hz, 1H), 7.58-7.64(m, 1H), 7.53(d, *J*=8.1Hz, 1H), 7.25(t, *J*=7.2Hz, 1H), 4.58(m, 1H),
 30 3.76(s, 2H), 3.13-3.31(m, 4H), 2.95-3.05(m, 2H), 2.55-2.88(m, 7H), 1.69-1.80(m, 2H), 1.01(t,
J=7.5Hz, 3H)。MS *m/z* (ESI): 561.3 [M+H]。

分别以 4-甲基-N-(4-哌嗪-1-基)-3-三氟甲基-苯基]-3-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙
 炔基-苯甲酰胺, 4-甲基-N-[4-(3-甲基-哌嗪-1-基)-3-三氟甲基-苯基]-3-[1,2,4]三氮唑
 35 [4,3-a]吡啶-3-基乙炔基-苯甲酰胺, 3-咪唑[1,2-a]吡啶-3-乙炔基-4-甲基-N-[2-(哌啶-4-酰
 基)-2,3-二氢-1H-异吲哚啉-5-基]-苯甲酰胺和 4-甲基-3-(2-甲基-咪唑[1,2-a]吡啶-3-基乙炔
 基)-N-(4-哌嗪-1-基)-3-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺等为原料, 采用 2-溴乙醇, 3-溴丙醇,
 1-溴-3-甲氧基-丙烷, 2-(2-溴-乙氧基)-乙醇, 1-溴-2-甲氧基-乙烷, 1-溴代丙酮, 4-(2-氯-乙
 基)-吗啡啉, 环丙甲基溴, 苄溴, (2-溴乙基)-氨基甲酸酯和(3-溴丙基)-氨基甲酸叔丁酯等为

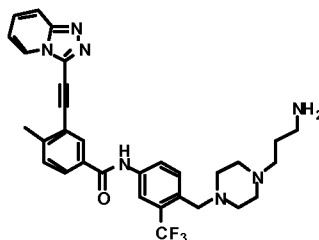
烷化剂, 采用实施例 198 相同的方法合成得到实施例 199~实施例 214。

编号	结构	¹ H-NMR	ESI ⁺ [M+H]
199		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.57(d, <i>J</i> =6.6Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96-7.99(m, 2H), 7.98(d, <i>J</i> =9.3Hz, 1H), 7.87(d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 7.76(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.61(m, 1H), 7.52(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.24(t, <i>J</i> =6.6Hz, 1H), 3.83(m, 2H), 3.74(s, 2H), 3.18(m, 4H), 3.09(m, 2H), 2.73(m, 4H), 2.68(s, 3H)	563.2
200		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.57(d, <i>J</i> =6.6Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95-7.98(m, 2H), 7.86(d, <i>J</i> =6.3Hz, 1H), 7.74-7.76(m, 1H), 7.52(d, <i>J</i> =6.6Hz, 1H), 7.24(t, <i>J</i> =6.9Hz, 1H), 3.71(s, 2H), 3.65(t, <i>J</i> =6.0Hz, 2H), 2.94-3.02(m, 5H), 2.67-2.91(m, 7H), 1.81-1.90(m, 2H)	577.2
201		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.56(d, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.93-7.97(m, 2H), 7.86(d, <i>J</i> =9.0Hz, 1H), 7.75(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.60(t, <i>J</i> =6.9Hz, 1H), 7.50(d, <i>J</i> =7.8Hz, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> =6.9Hz, 1H), 3.67(s, 2H), 3.44(t, <i>J</i> =6.3Hz, 2H), 3.31(s, 3H), 2.60-2.77(m, 13H), 1.83-1.86(m, 2H)	590.2
202		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.58(d, <i>J</i> =6.9Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96-7.99(m, 2H), 7.88(d, <i>J</i> =9.6Hz, 1H), 7.77(d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.60-7.63(m, 1H), 7.53(d, <i>J</i> =8.1Hz, 1H), 7.25(t, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 3.66-3.75(m, 6H), 3.55-3.58(m, 2H), 3.00(m, 6H), 2.65-2.69(m, 7H)	607.3
203		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.57(d, <i>J</i> =6.6Hz, 1H), 8.30(m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94-7.99(m, 2H), 7.87(d, <i>J</i> =9.6Hz, 1H), 7.76(d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.58- 7.63(m, 1H), 7.53(d, <i>J</i> =8.1Hz, 1H), 7.24(t, <i>J</i> = 6.6Hz, 1H), 3.69(s, 2H), 3.60(t, <i>J</i> =5.7Hz, 2H), 3.36(s, 3H), 2.86-2.87(m, 6H), 2.68(s, 3H), 2.62(m, 4H)	577.3
204		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.56(1H, d, <i>J</i> =6.9Hz), 8.28(1H, d, <i>J</i> =4.5Hz), 8.12(1H, d, <i>J</i> =2.1Hz), 7.85-7.98(3H, m), 7.75(1H, d, <i>J</i> =8.7Hz), 7.57-7.63(1H, m), 7.51(1H, d, <i>J</i> =8.1Hz), 7.24(1H, td, <i>J</i> =6.9, 0.9Hz), 3.65(2H, s), 3.36(2H, s), 2.67(3H, s), 2.56(8H, s), 2.11(3H, s)	547.8

205		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.56(1H, d, J =7.2Hz), 8.08(1H, d, J =1.8Hz), 8.13(1H, d, J =1.8Hz), 7.92-7.98(2H, m), 7.87(1H, d, J =9.0Hz), 7.78 (1H, d, J =8.7Hz), 7.57-7.62(1H, m), 7.51(1H, d, J =8.4Hz), 7.24(1H, t, J =6.6Hz), 4.22(2H, t, J =5.4Hz), 3.66-3.70(6H, m), 3.50(4H, s), 2.64-2.67(5H, m), 2.53(4H, t, J =4.2Hz), 2.44(4H, t, J =4.5Hz)	338.4 [M+2Na]
206		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.57(d, J =6.9Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95-7.99(m, 2H), 7.87(d, J =9.6Hz, 1H), 7.65(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.60(t, J =6.9Hz, 1H), 7.51(d, J =7.8Hz, 1H), 7.24 (t, J =7.2Hz, 1H), 3.76(s, 2H), 3.18-3.47(m, 4H), 2.02(m, 2H), 2.59-2.93(m, 7H), 1.08-1.14(m, 1H), 0.72-0.78(m, 2H), 0.40-0.45(m, 2H)	573.2
207		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.55(d, J =6.9Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85-7.97(m, 3H), 7.74(s, 1H), 7.59(t, J =6.9Hz, 1H), 7.50(d, J =7.8Hz, 1H), 7.21-7.34(m, 6H), 3.64(m, 4H), 2.66(s, 3H), 2.62(m, 4H), 2.55(m, 4H)	609.2
208		(300MHz, CDCl ₃): δ 9.26(s, 1H), 8.30(d, J =5.1Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.02(d, J =6.3Hz, 1H), 7.91(d, J =5.1Hz, 1H), 7.76(d, J =6.6Hz, 1H), 7.69(d, J =6.3Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.03(t, J =4.8Hz, 1H), 3.66(s, 2H), 3.20-3.21(m, 2H), 2.56-2.65(m, 13H), 1.81(s, 2H), 1.43(s, 9H)	677.3
209		(300MHz, CDCl ₃): δ 9.40(s, 1H), 8.28(d, J =5.1Hz, 1H), 8.09-8.11(m, 2H), 7.90(dd, J =6.0, 1.5Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.76(d, J =6.6Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.33-7.37(m, 2H), 7.02(td, J =5.1, 0.6Hz, 1H), 3.64-3.66(m, 5H), 3.33-3.34(m, 2H), 2.53-2.59(m, 13H)	620.2
210		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.59(d, J =5.1Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.96-8.00(m, 2H), 7.89(d, J =6.9Hz, 1H), 7.78(d, J = 6.3Hz, 1H), 7.60-7.64(m, 1H), 7.55(d, J =5.7Hz, 1H), 7.26(t, J = 5.1Hz, 1H), 3.63-3.67(m, 4H), 3.12(m, 2H), 2.63-2.85(m, 8H), 2.40-2.45(m, 1H), 2.00-2.03(m, 1H), 1.75-1.81(m, 2H), 1.20 (d, J =4.5Hz, 3H)	591.3

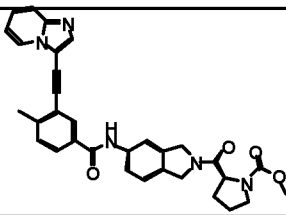
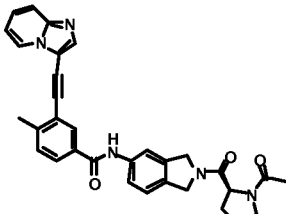
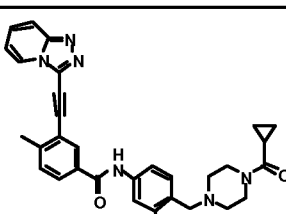
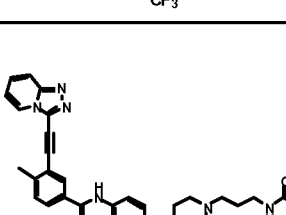
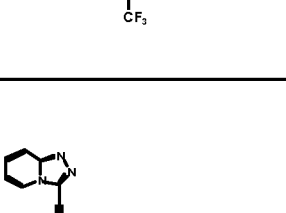
211		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.58(d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.31(m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97-8.01(m, 2H), 7.88(d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.80(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.59-7.64(m, 1H), 7.54(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.25(t, $J= 5.1$ Hz, 1H), 4.25(s, 1H), 3.87-4.03(m, 2H), 3.69(t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.62(m, 1H), 3.56-3.57(m, 1H), 3.34-3.38(m, 1H), 3.17-3.23(m, 2H), 3.07(m, 1H), 2.88-2.91(m, 1H), 2.20(d, $J= 9.0$ Hz, 1H), 2.07(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 1.88-1.95(m, 2H)	589.3
212		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.55(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.44-7.94(m, 8H), 7.31(s, 1H), 7.19(m, 1H), 4.99(m, 2H), 4.73(m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.72(m, 2H), 3.03-3.28(m, 4H), 2.62(s, 3H), 2.00-2.61 (m, 5H)	548.2
213		(300MHz, CDCl ₃): δ 9.37(s, 1H), 8.22-8.24(d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.02-8.04(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.83-7.85 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.52-7.55(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.46-7.48(d, $J= 6.6$ Hz, 1H), 7.30-7.32(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.18-7.22(t, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.87-6.90(t, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.65(s, 2H), 3.01-3.07(m, 4H), 2.77(m, 4H), 2.69-2.70(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.54(s, 3H), 1.50 (m, 1H), 0.84-0.87(m, 2H), 0.62-0.67(m, 2H)	584.3
214		(300MHz, CDCl ₃): δ 9.11(s, 1H), 8.16-8.18(d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.97-8.01 (m, 3H), 7.76-7.78(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.67-7.70(d, $J= 7.8$ Hz, 1H), 7.41-7.44(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.31-7.33(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.16-7.21(m, 1H), 6.85-6.89(m, 1H), 3.79(m, 2H), 3.61 (m, 2H), 2.54-2.70(m, 14H), 1.75(m, 2H), 0.87(m, 2H)	590.3

实施例 215: N-{4-[4-(3-氨基-丙基)-哌嗪-1-基甲基]-3-三氟甲基-苯基}-4-甲基-3-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基-苯甲酰胺

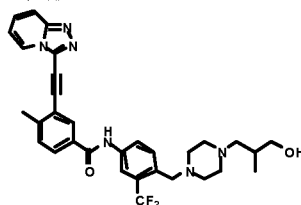


- 5 以(3-{4-[4-(4-甲基-3-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基-苯甲酰胺)-2-三氟甲基-苄基]-哌嗪-1-基}-丙基)-氨基甲酸叔丁酯为原料, 采用通用方法二合成得到目标化合物 N-{4-[4-(3-氨基-丙基)-哌嗪-1-基甲基]-3-三氟甲基-苯基}-4-甲基-3-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基-苯甲酰胺。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 10.97(s, 1H), 8.79(d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.26(m, 1H), 8.15(m, 3H), 8.07(dd, $J=6.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.99(d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.60-7.64(m, 2H), 7.27(t, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.61-3.69(m, 2H), 3.38-3.53 (m, 8H), 3.26(s, 2H), 2.89-2.92(m, 2H), 2.65(s, 3H), 2.03-2.06(m, 2H)。MS m/z (ESI): [M+H]。
- 10

以实施例化合物 98, 191, 193 为原料, 采用通用方法五合成得到以下实施例 216~实施例 220。

编号	结构	¹ H-NMR	ESI+ [M+H]
216		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.76-8.86(m, 1H), 8.35-8.43(m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.63-7.82(m, 3H), 7.28-7.50(m, 3H), 7.06-7.16(m, 1H), 6.95-7.02(m, 1H), 4.89-5.00(m, 1H), 4.53-4.84(m, 4H), 3.58-3.63(m, 4H), 3.44-3.51(m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.88-2.34(m, 4H)	548.2
217		(300MHz, CDCl ₃): δ 8.95-9.11(m, 1H), 8.41-8.50(m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.76-7.87(m, 3H), 7.31-7.47(m, 3H), 7.03-7.10(m, 2H), 4.87-5.01(m, 1H), 4.60-4.72(m, 4H), 3.43-3.64(m, 2H), 2.60(s, 3H), 2.12-2.23(m, 2H), 2.03-2.07(s, 3H), 1.90-1.96(m, 2H)	532.2
218		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.54(d, J=7.2Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93-7.98(m, 2H), 7.82(m, 2H), 7.59(t, J=6.6Hz, 1H), 7.48(d, J=8.1Hz, 1H), 7.22(t, J=6.9Hz, 1H), 3.78(s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.61(s, 2H), 2.65(s, 3H), 2.52(m, 2H), 2.45(m, 2H), 1.89-1.98(m, 1H), 0.76-0.90(m, 4H)	587.2
219		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.58(d, J=6.3Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97-7.99(m, 2H), 7.88(d, J=9.3Hz, 1H), 7.77(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.61(t, J=6.3Hz, 1H), 7.54(d, J=8.1Hz, 1H), 7.24(t, J=6.6Hz, 1H), 3.71(s, 2H), 3.62(s, 3H), 3.16(t, J=6.6Hz, 2H), 2.88-2.92(m, 4H), 2.76-2.81(m, 2H), 2.59-2.69(m, 7H), 1.78-1.83(m, 2H)	634.2
220		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.57(d, J=5.1Hz, 1H), 8.29(d, J=1.5Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 7.96-7.98(m, 2H), 7.87(d, J=7.2Hz, 1H), 7.77-7.80(m, 1H), 7.58-7.62(m, 1H), 7.51(d, J=6.3Hz, 1H), 7.24(t, J=4.8Hz, 1H), 4.37-3.76(m, 3H), 2.99-3.02(m, 2H), 2.93(s, 2H), 2.82(s, 1H), 2.67(s, 3H), 2.26(t, J=8.4Hz, 2H), 2.14(s, 1H), 2.09(s, 2H), 1.79-2.03(m, 2H), 1.69(d, J=9.3Hz, 1H), 1.58(d, J=7.5Hz, 1H)	576.2

实施例 221: N-{4-[4-(3-羟基-2-甲基-丙基)-哌嗪-1-基甲基]-3-三氟甲基-苯基}-4-甲基-3-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基-苯甲酰胺



第一步: 甲苯-4-磺酸 3-羟基-2-甲基-丙酯

将 2-甲基-1,3-丙二醇(0.9 g, 10 mmol)溶于吡啶(10 mL), 冰浴冷却至 0°C, 向其中分批加入 4-甲基苯磺酰氯(2.0 g, 11 mmol), 加完后, 撤去冰浴, 继续室温搅拌过夜。反应结束后, 蒸干溶剂, 残余物溶于水, 用乙酸乙酯萃取, 分出有机相, 分别用稀盐酸、水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物用硅胶柱层析分离纯化得到中间

5 体甲苯-4-磺酸 3-羟基-2-甲基-丙酯(无色油状液体, 1.3 g)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.79(m, 2H), 7.35(m, 2H), 3.98-4.05(m, 2H), 3.49-3.60(m, 2H), 2.45(s, 3H), 1.96-2.04(m, 1H), 0.92(d, *J*=5.4Hz, 3H)。MS *m/z* (ESI): 267.1 [M+H]。

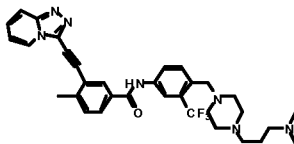
第二步: N-{4-[4-(3-羟基-2-甲基-丙基)-哌嗪-1-基甲基]-3-三氟甲基-苯基}-4-甲基-3-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基-苯甲酰胺

10 将 3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基)-N-(4-((4-(3-氨基丙基)哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基苯酰胺(52 mg, 0.10 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL), 向其中加入甲苯-4-磺酸 3-羟基-2-甲基-丙酯(49 mg, 0.20 mmol)及 N,N-二异丙基乙胺(0.033 mL, 0.20 mmol), 反应液加热至 80°C 搅拌过夜。反应结束后, 冷却至室温, 向其中加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 有机相分别用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。

15 残余物用硅胶柱层析分离纯化得到目标化合物 N-{4-[4-(3-羟基-2-甲基-丙基)-哌嗪-1-基甲基]-3-三氟甲基-苯基}-4-甲基-3-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基-苯甲酰胺(黄色固体, 10 mg)。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.58(d, *J*=5.1Hz, 1H), 8.32(d, *J*=1.5Hz, 1H), 8.15(d, *J*=1.5Hz, 1H), 7.95-8.00(m, 2H), 7.88(d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.77(d, *J*=6.6Hz, 1H), 7.59-7.63(m, 1H), 7.54(d, *J*=6.0Hz, 1H), 7.25(t, *J*=5.1Hz, 1H), 3.69(m, 2H), 3.47-3.56(m, 2H), 2.49-2.98(m, 13H), 2.00-2.11(m, 1H), 0.87-0.92(m, 3H)。MS *m/z* (ESI): 591.2 [M+H]。

20

实施例 222: N-{4-[4-(3-二甲胺基-丙基)-哌嗪-1-基甲基]-3-三氟甲基-苯基}-4-甲基-3-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基-苯甲酰胺

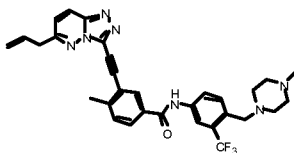


25 将 N-{4-[4-(3-氨基-丙基)-哌嗪-1-基甲基]-3-三氟甲基-苯基}-4-甲基-3-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3-乙炔基-苯甲酰胺(46 mg, 0.08 mmol)溶于甲醇(2 mL), 向其中加入 37%甲醛水溶液(65 mg, 0.80 mmol)及冰醋酸(0.1 mL), 室温反应 2 h 后, 冰浴冷却向其中缓慢加入硼氢化钠(15 mg, 0.4 mmol), 加完后室温反应过夜。反应结束后, 加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 用二氯甲烷(25 mL × 3)萃取, 合并有机相, 有机相分别用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物用硅胶柱层析分离纯化得到目标化合物 N-{4-[4-(3-二甲胺基-丙基)-哌嗪-1-基甲基]-3-三氟甲基-苯基}-4-甲基-3-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基-苯甲酰胺(黄色固体, 13 mg)。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.56(d, *J*=6.9Hz, 1H), 8.28(d, *J*=1.8Hz, 1H), 8.15(d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.93-7.96(m, 2H), 7.85(d, *J*=9.6Hz, 1H), 7.74(d, *J*=8.7Hz, 1H), 7.59-7.62(m, 1H), 7.48(d, *J*=8.1Hz, 1H), 7.24(t, *J*=6.6Hz, 1H), 3.69(s, 2H), 3.17(t, *J*=7.2Hz, 2H), 2.64-2.86(m, 19H), 1.99(t, *J*=6.9 Hz, 2H)。MS *m/z* (ESI): 604.3 [M+H]。

30

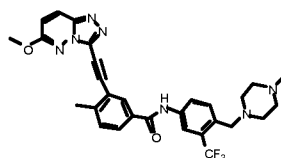
35

实施例 223: 3-(6-烯丙基-[1,2,4]三氮唑[4,3-b]哒嗪-3-基乙炔基)-4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺



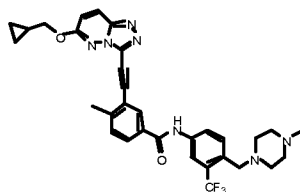
将 3-(6-氯-[1,2,4]三氮唑[4,3-b]哒嗪-3-基乙炔基)-4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺(57 mg, 0.10 mmol)溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL)中, 氮气保护下依次向其中加入二(三苯基膦)氯化钯(7 mg, 0.01 mmol)及三丁基(环丙基)锡烷(80 mg, 0.24 mmol), 加完反应液加热至 80℃ 搅拌过夜。反应结束后, 向其中加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 有机相分别用水及饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物用硅胶柱层析分离纯化得到目标化合物 3-(6-烯丙基-[1,2,4]三氮唑[4,3-b]哒嗪-3-基乙炔基)-4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺 (白色固体, 21 mg)。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.23(d, *J*=2.1Hz, 1H), 8.13(d, *J*=2.1Hz, 1H), 7.94-8.00(m, 2H), 7.76(d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.52(d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.21(d, *J*=12Hz, 1H), 6.05-6.15(m, 1H), 5.93(d, *J*=12Hz, 1H), 5.20-5.36(m, 2H), 5.07-5.09(m, 2H), 3.70(s, 2H), 2.78-2.95(m, 4H), 2.60-2.71(m, 7H), 2.56(s, 3H)。MS *m/z* (ESI): 574.2 [M+H]。

实施例 224: 3-(6-甲氧基-[1,2,4]三氮唑[4,3-b]哒嗪-3-基乙炔基)-4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺



将 3-((6-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(57 mg, 0.10 mmol)溶于无水甲醇(2 mL)中, 冰浴冷却下向其中缓慢加入甲醇钠溶液(0.19 mL, 1 mmol, 5.4 M 的甲醇溶液), 加完后将反应物加热至回流过夜。反应结束后, 反应液冷却至室温, 加水淬灭反应。水相用二氯甲烷萃取, 有机相分别用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物用硅胶柱层析分离纯化得 3-(6-甲氧基-[1,2,4]三氮唑[4,3-b]哒嗪-3-基乙炔基)-4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺(黄色固体, 18 mg)。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.23(d, *J*=1.2Hz, 1H), 8.15-8.23(m, 2H), 7.94-7.98(m, 2H), 7.77(d, *J*=6.3Hz, 1H), 7.53(d, *J*=6.3Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.13(s, 3H), 3.69(s, 2H), 2.47-2.75(m, 14H)。MS *m/z* (ESI): 564.2 [M+H]。

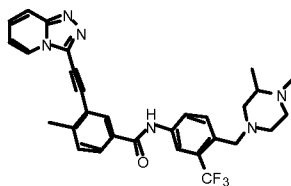
实施例 225: 3-(6-环丙甲氧基-[1,2,4]三氮唑[4,3-b]哒嗪-3-基乙炔基)-4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺



将环丙基甲醇(72 mg, 1 mmol)溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL)中, 冰浴冷却下向其中加入 60%的氢化钠(40 mg, 1 mmol), 继续搅拌 1 小时后, 向其中加入 3-((6-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺(45 mg, 0.08 mmol)后加热过夜。反应结束后加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 有机相分别用水, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物用硅胶柱层析分离纯化得到目标化合物 3-(6-环丙甲氧基-[1,2,4]三氮唑[4,3-b]哒嗪-3-基乙炔基)-4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺(黄色固体, 23 mg)。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.22(d, *J*=1.2Hz, 1H), 8.15-8.19(m, 2H), 7.94-7.97(m, 2H), 7.77(d, *J*=6.3Hz, 1H), 7.53(d, *J*=6.0Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.30-4.32(m, 2H), 3.71(s, 2H),

2.87(m, 4H), 2.56-2.80(m, 10H), 0.88-0.91(m, 1H), 0.66-0.69 (m, 2H), 0.42-0.46(m, 2H)。MS m/z (ESI): 604.3[M+H]。

实施例 226: N-[4-(3,4-二甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-4-甲基-3-[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基-苯甲酰胺

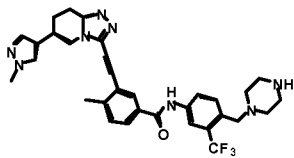
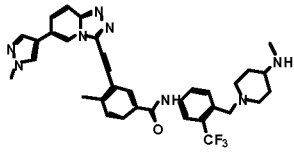
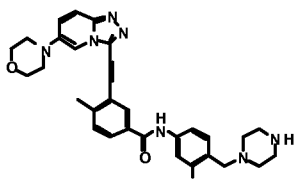


将 3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基)-N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基苯酰胺(37 mg, 0.07 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 向其中加入无水碳酸钾粉末(), 室温反应 10 分钟后, 向其中缓慢加入碘甲烷(), 加完后在室温继续反应过夜。反应结束后, 加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取(20 mL × 3), 合并有机相, 有机相分别用水, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。剩余物用硅胶柱层析分离纯化得到目标化合物 N-[4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-4-甲基-3-[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基-苯甲酰胺(白色固体, 34mg)。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.58(d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.15(m, 1H), 7.97-8.00(m, 2H), 7.88(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.76(d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.52-7.63(m, 2H), 7.25(t, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.73(m, 2H), 3.35-3.38(m, 1H), 3.18(m, 1H), 3.07-3.12 (m, 1H), 2.94-2.96(m, 2H), 2.80(s, 3H), 2.68(s, 3H), 2.51(m, 1H), 2.29(m, 1H), 1.32(d, $J=4.5$ Hz, 3H)。MS m/z (ESI): 547.3 [M+H]。

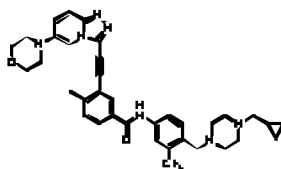
以 3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基)-N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基苯酰胺为原料, 分别用溴乙烷, 2-溴-甲氧基乙烷替换碘甲烷, 采用实施例 226 相同的方法合成得到实施例化合物 227~实施例 228。

编号	结构	¹ H-NMR	ESI ⁺ [M+H]
227		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.59(d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.32(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.14(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.97-8.00(m, 2H), 7.88(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.77(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.59-7.63(m, 1H), 7.53(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.25(t, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.69(s, 2H), 3.28-3.34(m, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.82(s, 3H), 2.69(s, 3H), 2.21(t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.04(t, $J=8.4$ Hz, 2H), 1.78-1.86(m, 2H), 1.35(t, $J=5.4$ Hz, 3H)	575.3
228		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.58(d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.31(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.13(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.97-7.99(m, 2H), 7.88(d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.76(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.59-7.63(m, 1H), 7.53(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.25(td, $J=5.4$, 0.6Hz, 1H), 3.71(t, $J=3.6$ Hz, 1H), 3.67(s, 2H), 3.42(s, 3H), 3.34(s, 2H), 3.25-3.28(m, 1H), 3.02(d, $J=8.7$ Hz, 2H), 2.85(s, 3H), 2.68(s, 3H), 2.18(t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.02(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 1.77-1.86(m, 2H)	605.3

以实施例 154, 157 等化合物为原料, 采用通用方法二合成得到以下实施例 229~实施例 231。

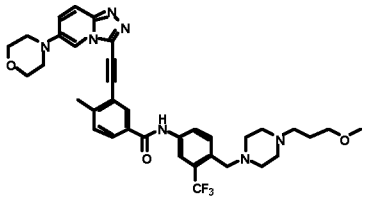
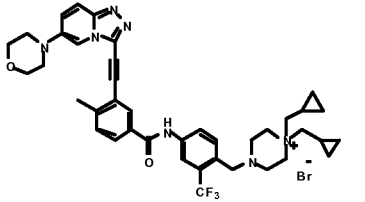
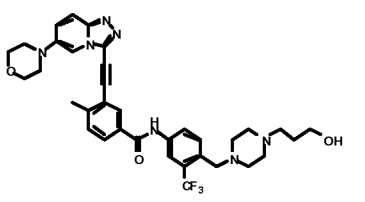
编号	结构	¹ H-NMR	ESI ⁺ [M+H]
229		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 10.84(s, 1H), 9.64(bs, 2H), 8.52(s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32-8.35(m, 3H), 8.21-8.24(m, 2H), 8.14(s, 1H), 8.01(dd, J=2.4, 11.6Hz, 1H), 7.827(d, J=6.0Hz, 1H), 7.56-7.61(m, 2H), 4.35 (bs, 2H), 3.94(s, 3H), 3.56(s, 2H), 3.31-3.43(m, 8H), 2.71(s, 3H)	599.2
230		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.23(s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.75-7.91(m, 5H), 7.53(dd, J=9.6, 2.4Hz, 1H), 7.41(d, J=8.1Hz, 1H), 3.89-3.92(m, 4H), 3.63(s, 2H), 3.01(d, J=11.4Hz, 2H), 2.78(s, 3H), 2.61(s, 3H), 2.19(t, J=11.7Hz, 2H), 1.75-1.89(m, 2H), 1.64(d, J=11.4Hz, 2H)	627.7
231		(300MHz, d ₆ -DMSO): δ 10.85(1H, s), 9.72(2H, s), 8.38(1H, s), 8.31 (1H, s), 8.22(3H, s), 8.14(1H, d, J=7.2Hz), 8.01(1H, d, J=6.0Hz), 7.62(1H, d, J=7.8Hz), 7.56(1H, d, J=6.3Hz), 4.34(2H, s), 3.76(2H, t, J=3.3Hz), 3.62(2H, t, J=3.9Hz), 3.44(4H, s), 3.32(4H, s), 2.62(3H, s)	302.4 [M+2H]

实施例 232: N-[4-(4-环丙甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-4-甲基-3-(6-吗啡啉-4-基-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基)-苯甲酰胺

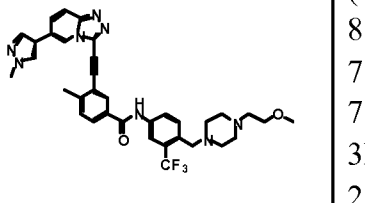
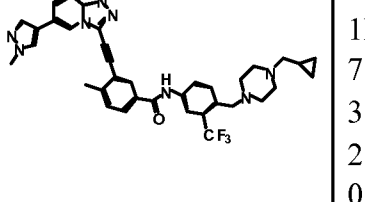


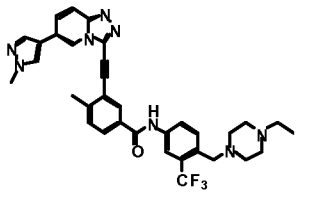
- 5 将 4-甲基-3-((6-吗啡啉代-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-(哌嗪-1-基甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺 (81 mg, 0.12 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL), 向其中加入(溴甲基)环丙烷 (64 mg, 0.5 mmol) 及无水碳酸钾粉末 (66 mg, 0.48 mmol), 加热回流过夜。反应结束后, 冷却至室温, 向反应液中加入水淬灭反应, 后用乙酸乙酯萃取三次, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 滤液蒸干, 残余物硅胶柱层析纯化得到目标化合物
- 10 N-[4-(4-环丙甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-4-甲基-3-(6-吗啡啉-4-基-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基)-苯甲酰胺 (黄色固体, 14 mg)。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.14(1H, d, J=1.8Hz), 8.06(1H, d, J=1.5Hz), 7.95(1H, d, J=8.7Hz), 7.73-7.84(4H, m), 7.41(1H, d, J=8.4Hz), 7.21(1H, d, J=9.6Hz), 3.80-3.83(4H, m), 3.72(2H, s), 3.56-3.59(4H, m), 3.16(4H, s), 2.83(2H, d, J=7.5Hz), 2.72(4H, s), 2.60(3H, s), 1.00-1.09(1H, m), 0.67-0.73(2H, m), 0.33-0.38(2H, m)。MS m/z (ESI): 329.4[M+2H]。
- 15

以 4-甲基-3-((6-吗啡啉代-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-(哌嗪-1-基甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺为原料, 分别用 3-溴-丙-1-醇和 1-溴-3-甲氧基-丙烷替换环丙甲基溴, 采用实施例 232 相同的方法合成得到实施例 233-实施例 235。

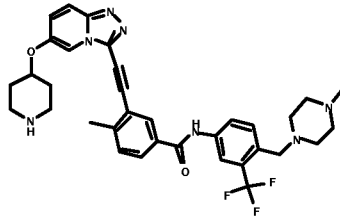
编号	结构	¹ H-NMR	ESI+ [M+H]
233		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.13(1H, d, <i>J</i> =1.5Hz), 8.03(1H, d, <i>J</i> =1.2Hz), 7.93(1H, dd, <i>J</i> =6.6, 1.2Hz), 7.72-7.81(4H, m), 7.36(1H, d, <i>J</i> =6.0Hz), 7.16(1H, d, <i>J</i> =7.5Hz), 3.80(4H, t, <i>J</i> =3.3Hz), 3.69(2H, s), 3.55(4H, t, <i>J</i> =3.9Hz), 3.46(2H, t, <i>J</i> =4.2Hz), 3.33(3H, s), 2.83-2.94 (6H, m), 2.57-2.64(7H, m), 1.87-1.91(2H, m)	338.4 [M+2H]
234		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.14(1H, d, <i>J</i> =2.1Hz), 8.07(1H, d, <i>J</i> =1.8Hz), 7.92-8.01(1H, m), 7.73-7.85(4H, m), 7.42 (1H, d, <i>J</i> =7.8Hz), 7.23(1H, d, <i>J</i> =10.2Hz), 3.80-3.85 (6H, m), 3.62-3.65(4H, m), 3.57-3.60(4H, m), 3.50(4H, d, <i>J</i> =6.9Hz), 2.85(4H, m), 2.61(3H, s), 1.13-1.22(2H, m), 0.78-0.89(4H, m), 0.49-0.55(4H, m)	356.4 [M+2H]
235		(300MHz, CD ₃ OD): δ 8.14(1H, d, <i>J</i> =1.2Hz), 8.08(1H, d, <i>J</i> =1.5Hz), 7.97(1H, dd, <i>J</i> =6.3, 1.2Hz), 7.55-7.86(4H, m), 7.43(1H, d, <i>J</i> =6.0Hz), 7.23(1H, d, <i>J</i> =7.2Hz), 3.82(4H, t, <i>J</i> =3.3Hz), 3.73(2H, s), 3.66(2H, t, <i>J</i> =4.2Hz), 3.59(4H, t, <i>J</i> =3.6Hz), 2.03-2.30(6H, m), 2.63-2.79(7H, m), 1.85-1.92(2H, m)	331.4 [M+2H]

以 4-甲基-3-[6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基]-N-(4-哌嗪-1-基甲基-3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺为原料, 分别用 1-溴-2-甲氧基-乙烷和溴乙烷替换环丙甲基溴, 采用实施例 232 相同的方法合成得到实施例 236~实施例 238。

编号	结构	¹ H-NMR	ESI+ [M+H]
236		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 8.30(s, 1H), 8.15-8.16(m, 2H), 8.11(s, 1H), 8.01(d, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 7.96-7.98(m, 2H), 7.88(dd, <i>J</i> =1.5, 6.0 Hz, 1H), 7.76(d, <i>J</i> =6.0Hz, 1H), 7.63(d, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 7.48(d, <i>J</i> = 6.0Hz, 1H), 3.97(s, 3H), 3.72(s, 2H), 3.64(t, <i>J</i> =3.6Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.88-3.01(m, 6H), 2.72(s, 3H), 2.60-2.67(m, 4H)	657.3
237		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 8.29(s, 1H), 8.15-8.17(m, 2H), 8.11(s, 1H), 7.96-8.02(m, 3H), 7.89(dd, <i>J</i> =1.5, 6.0Hz, 1H), 7.76(d, <i>J</i> =6.3 Hz, 1H), 7.63(d, <i>J</i> =6.9Hz, 1H), 7.48(d, <i>J</i> =6.0Hz, 1H), 3.96-3.97 (s, 3H), 3.75(s, 2H), 3.34(s, 3H), 3.16-3.21(m, 4H), 2.90(d, <i>J</i> =5.7 Hz, 2H), 2.68-2.71(m, 4H), 1.05-1.08(m, 1H), 0.71-0.75(m, 2H), 0.36-0.39(m, 2H)	653.2

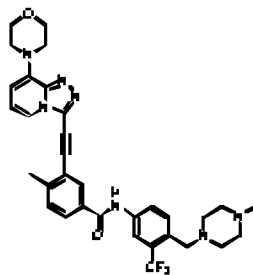
238		(300MHz, DMSO-d ₆): δ 8.29(s, 1H), 8.15-8.16(m, 2H), 8.11(s, 1H), 8.01(d, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 7.95-7.98(m, 2H), 7.89(dd, <i>J</i> =1.5, 6.0 Hz, 1H), 7.76(d, <i>J</i> =6.0Hz, 1H), 7.63(d, <i>J</i> =6.9Hz, 1H), 7.48(d, <i>J</i> = 6.0Hz, 1H), 3.97(s, 3H), 3.72(s, 2H), 3.63(t, <i>J</i> =3.6Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.86-3.02(m, 6H), 2.67- 2.72(m, 7H)	627.3
-----	---	---	-------

实施例 239: 4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-3-[6-(哌啶-4-基氧)-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基]-苯甲酰胺



- 5 将哌啶-4-醇(25 mg, 0.24 mmol)溶于无水四氢呋喃(2 mL), 冰浴冷却下向其中加入叔丁醇钾固体(40 mg, 0.36 mmol), 搅拌 1 小时后向其中加入 3-(6-氯-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基)-4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺(68 mg, 0.12 mmol)的四氢呋喃溶液(0.5 mL)。加完, 反应液加热回流 4 小时, 冷却至室温, 加入蒸馏水淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 有机相分别用水, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤,
- 10 减压浓缩。剩余物用硅胶柱层析分离纯化, 得到目标化合物 4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-3-[6-(哌啶-4-基氧)-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基]-苯甲酰胺 (黄色固体, 12 mg)。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.18(d, *J*=1.8Hz, 1H), 8.13(d, *J*=1.8Hz, 1H), 7.89-8.00(m, 4H), 7.70(d, *J*=8.1Hz, 1H), 7.49(d, *J*=7.8Hz, 1H), 7.03(d, *J*=9.6Hz, 1H), 5.43-5.44(m, 1H), 3.76(s, 2H), 3.41-3.53(m, 4H), 3.33-3.35(m, 4H), 2.46-3.06(m, 10H),
- 15 2.22-2.40(m, 4H)。MS *m/z* (ESI): 316.7[M+2H]。

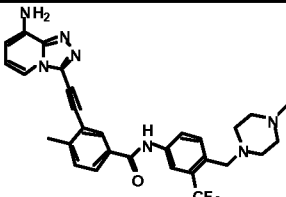
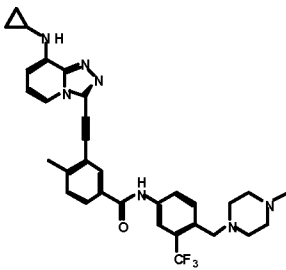
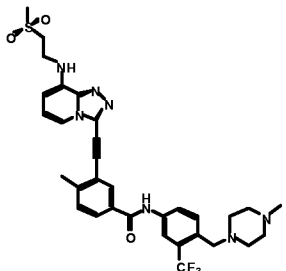
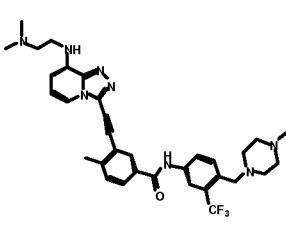
实施例 240: 4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-3-(8-吗啡啉-4-基-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基)-苯甲酰胺



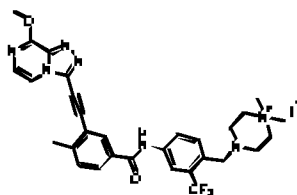
- 20 将 3-((8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺 (73 mg, 0.12 mmol) 溶于干燥的 1,4-二氧六环 (2 mL) 中, 氮气保护下向其中加入吗啡啉 (21 mg, 0.24 mmol)、Pd₂(dba)₃ (11 mg, 0.012 mmol)、BINAP (15 mg, 0.024 mmol) 及叔丁醇钠 (23 mg, 0.24 mmol), 加热至 100⁰C 反应过夜。反应结束后, 冷却至室温, 加入水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取三次, 无水硫酸钠干燥有机相,
- 25 过滤, 蒸干溶剂, 残余物硅胶柱层析纯化得到目标化合物 4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-3-(8-吗啡啉-4-基-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基)-苯甲酰胺 (3 mg, 黄色固体)。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.15-8.17(2H, m), 8.04(1H, d, *J*=5.1Hz), 7.95(1H, d, *J*=5.4Hz), 7.90(1H, dd, *J*=6.0, 1.2Hz), 7.73(1H, d, *J*=6.3Hz), 7.42(1H, d, *J*=6.0Hz),

7.04(1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 6.66(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 3.88(4H, t, $J=3.3\text{Hz}$), 3.69(2H, s), 3.51(4H, t, $J=3.9\text{Hz}$), 2.97(4H, s), 2.60-2.67(10H, m). MS m/z (ESI): 617.8[M+H].

以 3-((8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺为原料, 用各种胺替换吗啡啉, 采用实施例 240 相同的方法合成得到实施例 241—实施例 244。

编号	结构	$^1\text{H-NMR}$	ESI+ [M+H]
241		(300MHz, CD_3OD): δ 8.37(s, 1H), 8.14(m, 2H), 7.95(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.84(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.73(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.42(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.24(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.71(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.70(s, 2H), 3.00(m, 4H), 2.62-2.66(m, 10H)	548.5
242		(300MHz, CD_3OD): δ 8.26(1H, s), 8.15(1H, s), 7.96(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.08(1H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 6.72(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 3.71(2H, s), 2.94(4H, s), 2.62-2.66(10H, m), 1.28(1H, s), 0.85-0.88(2H, m), 0.62-0.65(2H, m)	587.8
243		(300MHz, CD_3OD): δ 8.26(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.94-7.97(2H, m), 7.87(1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 7.06(1H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 6.49(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 3.89(2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.70(2H, s), 3.53(2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.06(3H, s), 2.88(4H, s), 2.57-2.66(10H, m)	653.8
244		(300MHz, CD_3OD): δ 8.25(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.93-7.96(2H, m), 7.82(1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.04(1H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 6.39(1H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 3.65(2H, s), 3.46(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 2.74(2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 2.40-2.66 (11H, m), 2.38(6H, s), 2.32(3H, s)	309.9 [M+2H]

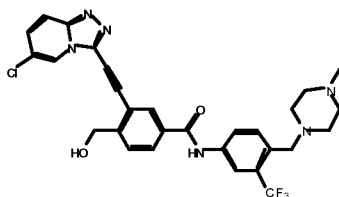
实施例 245: 4-{4-[3-(8-甲氧基-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-苯甲酰胺]-2-三氟甲基-苄基}-1,1-二甲基-哌嗪-1-碘鎓盐



10 将 3-[2-(8-羟基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙炔基]-4-甲基-N-[4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺 (50 mg, 0.091 mmol) 及无水碳酸钾粉末(19 mg, 0.137 mmol)溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 然后向其中加入碘甲烷(0.06 mL, 0.11 mmol), 反应液室温搅拌 2 h。TLC 检测, 反应结束后, 向反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取三次, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 蒸干溶剂, 残余物硅胶柱层析纯化得到化合物

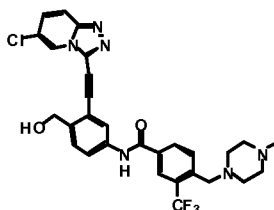
4-{4-[3-(8-甲氧基-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基)-4-甲基-苯甲酰胺]-2-三氟甲基-苄基}-1,1-二甲基-哌嗪-1-碘鎓盐 (12 mg, 黄色固体)。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.30(1H, d, *J*=1.6Hz), 8.15(1H, d, *J*=2.0Hz), 7.99-8.02(2H, m), 7.77(1H, d, *J*=8.8Hz), 7.53-7.58(2H, m), 7.24(1H, d, *J*=6.0Hz), 3.85(2H, s), 3.59(3H, s), 3.51(4H, t, *J*=4.8Hz), 3.21(6H, s), 2.87(4H, t, *J*=4.4Hz), 2.67(3H, s). MS *m/z* (ESI): 578.8[M+H]。

实施例 246: 3-(6-氯-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基)-4-羟甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺



将 N-(4-(4-甲基哌嗪基-1-甲基)-3-三氟甲基苯基)-3-(6-氯-1,2,4-三氮唑并[4,3-a]吡啶-3-乙炔基)-4-(四氢-2H-吡喃-2-氧甲基)苯甲酰胺 (200 mg, 0.3 mmol) 溶于甲醇 (5 mL), 加入甲苯磺酸一水合物 (66 mg, 0.34 mmol), 室温搅拌反应 3 h。反应结束后蒸除溶剂, 残留物加入饱和碳酸氢钠溶液, 乙酸乙酯萃取两次。合并有机层, 柱层析纯化得到目标化合物 3-(6-氯-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基)-4-羟甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺 (黄色固体, 94 mg)。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 2.31(s, 3H), 2.54(s, 8H), 3.67(s, 2H), 5.02(s, 2H), 7.41-7.44(m, 1H), 7.77-7.79(m, 2H), 7.94-8.18(m, 6H). MS *m/z* (ESI): 292.9[M+2H]。

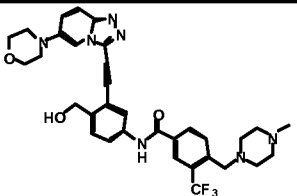
实施例 247: N-[3-(6-氯-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基)-4-羟甲基-苯基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺



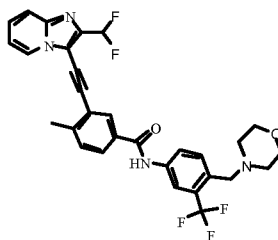
以 N-[3-(6-氯-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基)-4-(四氢吡喃-2-基氧甲基)-苯基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺为原料, 采用实施例 246 相同的方法合成得到目标化合物 N-[3-(6-氯-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3-基乙炔基)-4-羟甲基-苯基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 2.38(s, 3 H), 2.61(br, 8 H), 3.79(s, 2 H), 4.95(s, 2 H), 7.42-7.45(m, 1 H), 7.60-7.62(m, 1 H), 7.80-7.82(m, 1 H), 8.01-8.14(m, 4 H), 8.20-8.22(m, 1 H), 8.30(s, 1 H). LC-MS *m/z* 291.9 [M+2H]。

以实施例 75 和 76 为原料, 采用通用方法三合成得到实施例 248~实施例 249。

编号	结构	¹ H-NMR	ESI+ [M+H]
248		(CD ₃ OD, 400MHz): δ 2.39(s, 3H), 2.59(s, 8H), 3.62-3.64(m, 4H), 3.68(s, 2H), 3.86-3.88(m, 4H), 5.02(s, 2H), 7.21-7.23(m, 1H), 7.73-7.78(m, 4H), 7.95-7.99(m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.16 (s, 1H)	634.3

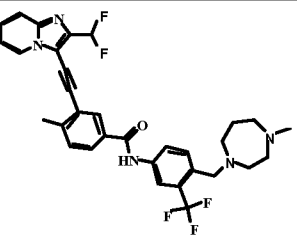
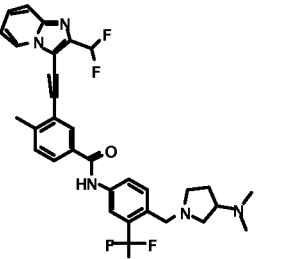
249		(CD ₃ OD, 400MHz): δ 2.47(s, 3H), 2.63(br, 4H), 2.73(br, 4H), 3.58–3.60(m, 4H), 3.80(s, 2H), 3.87–3.89(m, 4H), 5.56(s, 2H), 7.02–7.05(m, 1H), 7.40–7.42(m, 1H), 7.68–7.72(m, 2H), 7.88–8.01 (m, 3H), 8.14–8.22(m, 2H), 8.32(m, 1H)	634.2
-----	---	--	-------

实施例 250: 3-(2-二氟甲基-咪唑[1,2-a]吡啶-3-基乙炔基)-4-甲基-N-(4-吗啡啉-4-基甲基-3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺



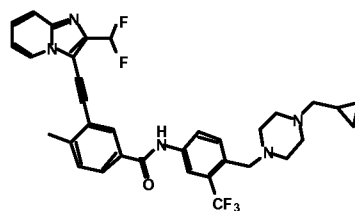
- 5 将 N-(4-羟甲基-3-三氟甲基-苯基)-3-碘-4-甲基-苯甲酰胺(20 mg)溶解在无水 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)和二氯甲烷(5 mL)的混合溶剂中,加入 N,N-二异丙基乙胺(1 mL)后体系用冰浴冷却,滴加甲磺酰氯(200 μ L)并搅拌两小时, TLC 监测反应结束。随后加入吗啡啉(500 μ L),室温搅拌过夜。反应液用乙酸乙酯和水稀释后分层,有机相用水洗,饱和食盐水洗涤,干燥、过滤后浓缩得到粗产品。粗品经过制备分离纯化得到目标化合物 3-(2-二氟甲基-咪唑[1,2-a]吡啶-3-基乙炔基)-4-甲基-N-(4-吗啡啉-4-基甲基-3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺(20 mg, 淡黄色固体)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.60(s, 1H), 8.73-8.71(m, 1H), 8.29-8.22(m, 2H), 8.08-7.94(m, 2H), 7.82-7.73(m, 2H), 7.58-7.46(m, 2H), 7.28(m, 1H), 3.62 (m, 6H), 2.88(s, 3H), 2.49(m, 4H). MS m/z (ESI):569.5[M+H]。

- 15 以 N-(4-羟甲基-3-三氟甲基-苯基)-3-碘-4-甲基-苯甲酰胺为起始原料,分别用哌嗪及其衍生物,哌啶及其衍生物,吡咯烷及其衍生物,甲胺及其衍生物替换吗啡啉,采用实施例 250 相同的方法合成得到实施例化合物 251—实施例 258。

编号	结构	¹ H-NMR	ESI+ [M+H]
251		(400MHz, CD ₃ OD): δ 8.62(m, 1H), 8.23-8.13(m, 2H), 7.96-7.83(m, 3H), 7.71(m, 1H), 7.59-7.48(m, 2H), 7.26(m, 1H), 3.78(s, 2H), 2.80(m, 2H), 2.76(m, 6H), 2.64(s, 3H), 2.41(s, 3H), 1.87(m, 2H)	596.6
252		(400MHz, CD ₃ OD): δ 8.61(m, 1H), 8.22(m, 1H), 8.14(m, 1H), 7.98-7.89(m, 2H), 7.72-7.68(m, 2H), 7.58-7.54(m, 2H), 7.24(m, 1H), 7.06(m, 1H), 3.78(s, 2H), 3.56(m, 1H), 2.84-2.73(m, 3H), 2.62(s, 9H), 2.54(m, 1H), 2.21(m, 1H), 2.00(m, 1H)	596.2

253		(400MHz,DMSO-d6): δ 11.2(s, 1H), 8.73(m, 1H), 8.30-8.20 (m, 2H), 8.07-7.94(m, 2H), 7.82-7.72(m, 2H), 7.59-7.54(m, 2H), 7.45-7.19(m, 2H), 3.76(s, 2H), 2.59(s, 3H), 2.29(s,3H)	513.2
254		(400MHz,CD ₃ OD): δ 8.61(m, 1H), 8.36-8.17 (m, 2H), 7.92(m, 2H), 7.71(m, 2H), 7.50(m, 2H), 7.25(m, 1H), 7.08-6.94(m, 1H), 3.60(s, 2H), 2.64(s, 3H), 2.27(s,6H)	527.8
255		(400MHz, CD ₃ OD): δ 8.63(d, J =8.0Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.91-7.95(m, 2H), 7.78(d, J =8.4Hz, 1H), 7.71(d, J =8.4Hz, 1H), 7.58-7.60(m, 1H), 7.49-7.55(m, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.08(t, J =53.6Hz, 1H), 3.65(s, 2H), 2.79-2.86(m, 9H), 2.61(s, 3H), 2.53(s, 3H), 2.03-2.18(m, 4H), 1.89-1.94(m, 2H), 1.53-1.62(m, 2H)	665.7
256		(400MHz, DMSO-d6): δ 10.62(s, 1H), 8.73(d, J =6.4Hz, 1H), 8.30(s, H), 8.25(s, 1H), 8.09(d, J =8.4Hz, 1H), 7.96(d, J =7.6Hz, 1H), 7.82 (t, J =8.4Hz, 1H), 7.24(d, J =8.4Hz, 1H), 7.46-7.59(m, 2H), 7.19-7.32(m, 2H), 3.66(s, 2H), 3.26-3.28(m, 2H), 3.03(s, 2H), 2.83(s, 3H), 2.67-2.67(m, 5H)	596.5
257		(400MHz, CD ₃ OD): δ 8.45(d, J =8.4Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.93-8.02 (m, 2H), 7.81(d, J =8.4Hz, 1H), 7.73-7.80(m, 1H), 7.61(dd, J =1.2, 6.8Hz, 1H), 7.52(d, J =8.0Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.11(t, J =54Hz, 1H), 3.65(s, 2H), 2.94(t, J =6.0Hz, 2H), 2.80-2.88(m, 4H), 2.68(s, 3H), 2.32-2.36(m, 1H), 2.10-2.14(m, 4H), 1.83-1.95(m, 4H), 1.58-1.67(m, 2H)	636.6
258		(400MHz, CD ₃ OD): δ 8.65(d, J =6.4Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.96(d, J =8.4Hz, 1H), 7.94-7.95(m, 1H), 7.91(dd, J =2.0, 8.0Hz, 1H), 7.78(d, J =8.4Hz, 1H), 7.70(d, J =8.4Hz, 1H), 7.56-7.58(m, 1H), 7.52(d, J =8.0Hz, 1H), 6.94-7.25(m, 2H), 3.65-3.72(m, 3H), 2.85-2.88(m, 2H), 2.64(s, 3H), 2.30-2.34(m, 2H), 1.86-1.89(m, 2H), 1.58-1.63(m, 2H)	583.2

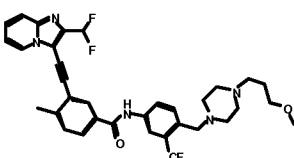
实施例 259: N-[4-(4-环丙甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-3-(2-二氟甲基-咪唑[1,2-a]吡啶-3-基乙炔基)-4-甲基-苯甲酰胺



将3-((2-(二氟甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-(哌嗪-1-基甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺盐酸盐(50 mg, 0.09 mmol, 1 eq)、溴甲基环丙烷 (15 mg, 0.11 mmol, 1.5 eq) 和N,N-二异丙基乙胺(24 mg, 0.19 mmol, 2 eq) 溶于N,N-二甲基甲酰胺中, 氩气保护, 80 °C过夜反应。反应完毕后, 乙酸乙酯萃取, 有机相分别用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 干燥浓缩, 残余物用制备薄层分离得到目标化合物N-[4-(4-环丙基甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-3-(2-二氟甲基-咪唑[1,2-a]吡啶-3-基乙炔基)-4-甲基-苯甲酰胺 (淡黄色固体, 10 mg)。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.62(s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 7.92(dd, J=6.0, 8.4Hz, 1H), 7.77(d, J=8.4Hz, 1H), 7.71(d, J=8.4Hz, 1H), 7.57-7.59(m, 1H), 7.48-7.55(m, 1H), 7.23-7.27(m, 1H), 7.08(t, J=53.6Hz, 1H), 3.75(s, 2H), 3.29-3.31(m, 4H), 2.97(d, J=7.2Hz, 2H), 2.65-2.87(m, 4H), 2.64(s, 3H), 1.07-1.14(m, 1H), 0.72-0.74(m, 2H), 0.38-0.41(m, 2H). MS m/z (ESI): 622.6[M+H]。

以 3-((2-(二氟甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-(哌嗪-1-基甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺为起始原料, 分别用 2-溴乙醇, 1-溴-2-甲氧基乙烷, 3-溴丙醇, 1-溴-3-甲氧基丙烷替换环丙基溴, 采用实施例 259 相同的方法合成得到实施例化合物 260—实施例 263。

编号	结构	¹ H-NMR	ESI+ [M+H]
260		(400MHz, CD ₃ OD): δ 8.64(s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 7.96(dd, J=6.0, 8.4Hz, 1H), 7.77(d, J=8.4Hz, 1H), 7.71(d, J=8.4Hz, 1H), 7.55-7.59(m, 1H), 7.49(d, J=8.0Hz, 1H), 7.27-7.40(m, 1H), 7.08(t, J=54Hz, 1H), 3.85(t, J=5.2Hz, 2H), 3.75(s, 2H), 3.24-3.27(m, 6H), 2.76-2.94(m, 4H), 2.61(s, 3H)	612.6
261		(400MHz, CD ₃ OD): δ 10.62(s, 1H), 8.73(d, J=6.8Hz, 1H), 8.30(d, J=2.0Hz, 1H), 8.25(d, J=2.0Hz, 1H), 8.09(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 7.96(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 7.82(d, J=8.8Hz, 1H), 7.74(d, J=8.4Hz, 1H), 7.46-7.60(m, 2H), 7.19-7.30(m, 2H), 3.66(s, 2H), 3.28(t, J=5.2Hz, 2H), 3.03(s, 2H), 2.85(s, 3H), 2.66(t, J=5.2Hz, 2H), 2.61(s, 3H), 2.51-2.58(m, 8H)	626.2
262		(400MHz, CD ₃ OD): δ 8.64(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.91- 7.96(m, 2H), 7.76(d, J=8.4Hz, 1H), 7.73(d, J=8.4Hz, 1H), 7.57- 7.61(m, 1H), 7.50(d, J=8.0Hz, 1H), 6.96-7.24(m, 2H), 3.63-3.69(m, 2H), 2.59-2.76(m, 13H), 1.74-1.82(m, 2H)	626.2

263		(CD3OD): δ 8.62(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.13(dd, $J=2.0$, 8.0Hz, 1H), 7.92(dd, $J=2.0$, 8.0Hz, 1H), 7.76(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.71(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.59(dd, $J=1.2$, 6.8Hz, 1H), 7.56(d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.22-7.26(m, 1H), 7.08(t, $J=54$ Hz), 3.74(s, 2H), 3.48(t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.34(s, 3H), 3.14-3.18(m, 6H), 2.73-7.78(m, 4H), 2.62(s, 3H)	640.2
-----	---	---	-------

测试例

测试例一：激酶抑制测试

本测试例所描述的激酶抑制活性测定试验，是用来测定本发明化合物对c-Src、Bcr-Abl、EGFR等激酶的体外抑制活性的，受试化合物对激酶酶活力的抑制活性用半抑制浓度： IC_{50} 值来表示。该类试验采用均相时间分辨荧光(HTRF)技术进行测定，方法如下：将一系列浓度梯度的受试化合物，在室温条件下与特定浓度的酶溶液共同孵育5分钟；之后加入适量的酶反应底物：ATP，启动酶反应过程；30分钟后，向酶反应体系中加入适量的反应终止液和检测液；孵育1小时后，在Molecular device公司的Flexstation III多功能酶标仪上，测定特定化合物浓度下的酶活力，并计算不同浓度的化合物对酶活力的抑制活性；之后根据四参数方程，对不同浓度化合物下酶活力的抑制活性进行拟合，计算出 IC_{50} 值。本测试例所采用的激酶：c-Src、Bcr-Abl购自Carna Biosciences, Inc，检测试剂盒HTRF KinEASE-TK购自Cisbio Bioassays公司，ATP购自Sigma Aldrich公司。

1、本发明化合物对激酶的抑制活性用 IC_{50} 值表示。部分实施例化合物的激酶抑制活性结果如下表所示（其中 $IC_{50} < 100$ nM用符号++++表示； 100 nM $< IC_{50} < 500$ nM用符号+++表示； 500 nM $< IC_{50} < 1000$ nM用符号++表示； $IC_{50} > 1000$ nM用符号+表示）：

实施例	Bcr-Abl	c-Src	实施例	Bcr-Abl	c-Src	实施例	Bcr-Abl	c-Src
1	+	++	96	++	++	180	++++	++++
2	+	+	97	++	++	181	++++	++++
3	+++	++	98	++++	++++	182	+++	+++
4	++	+	99	++++	+++	183	++++	+
5	++++	+	100	+++	+	184	++++	+
7	++++	++++	101	++++	++++	185	++	+
8	++++	+++	102	++++	+	187	+++	+
9	++++	++	103	++++	+	188	+++	+
10	++++	++	104	+++	+	189	++	+
11	++++	+++	105	+++	+	190	+	+
12	++++	++	106	++++	+++	191	+++	+
15	+++	+	107	+++	++	192	+	+
16	++++	+++	108	+++	++	194	++++	+
20	+++	+	109	++++	++++	195	+++	+
21	++	+	110	++++	+++	196	+++	+
22	++++	+	111	+	+	197	++++	+
23	+++	+	112	++++	++++	198	+++	+
24	+++	+	113	+++	+++	199	++++	+
25	++++	++	114	+++	+++	200	++++	+
26	+++	+	115	++++	++++	201	++++	+

实施例	Bcr-Abl	c-Src	实施例	Bcr-Abl	c-Src	实施例	Bcr-Abl	c-Src
27	++	+	116	++	+++	202	++++	+
28	++++	+	117	++++	++++	203	++++	+
30	+++	+	118	++++	++++	204	++++	+
31	+	+	119	++++	++++	205	+++	+
32	++++	+	120	++++	++++	206	+++	+
33	++++	+	121	+++	+++	207	++++	+
34	+++	+	122	++++	++++	208	+++	+
35	++	+	123	+++	+++	210	++++	+
36	+++	+	124	++++	++++	211	++++	+
37	+++	+	125	++++	++++	212	+++	+
38	++	+	126	+++	+++	213	++	+
39	++	+	127	++++	++++	214	+++	+
40	++++	++	128	++++	++++	215	+++	+
41	++++	+	129	++++	+++	216	++++	+
42	++++	+	130	+++	+++	217	++++	+
43	++++	+	131	++++	++++	218	++++	+
44	++++	+	132	+++	+++	219	+++	+
45	++++	+	133	++++	++++	220	++++	+
46	++++	+++	134	+++	++	221	++++	+
47	++	+	135	++	++	222	+++	+
48	++++	+++	136	+++	+++	223	++++	+
49	++++	+	137	++++	++++	224	+++	++
50	++	+	138	+++	+++	225	+++	++
51	+++	+++	139	++++	+++	226	+++	+
52	+++	+	140	++++	+	227	++++	+
53	++	+	141	++++	++	228	++++	+
54	++	+	142	++++	++	229	++++	+
55	++	+	143	++	++	230	++++	++++
58	++	+	144	+++	++	231	++++	+
59	++++	+	145	++	++	232	++++	++++
60	++	+	146	++++	++++	233	++++	++++
61	++	+	147	+++	+++	234	+++	++++
62	+++	+	148	++++	++++	235	+++	++++
63	+++	+	149	++++	++++	236	+++	+++
64	++++	+	150	++++	++++	237	++++	++++
65	++++	+++	151	++++	++++	238	++++	++++
66	++	+++	152	++++	++++	239	++++	++++
67	++	+	153	+++	++	240	++++	++++
68	+	+	154	++++	++++	241	+++	++
69	+	+	156	++++	++++	242	++++	++
70	++++	+++	157	++++	++++	243	+++	++
71	+	+	159	++++	++++	244	+++	++
72	++++	+	160	+++	+++	245	+++	++

实施例	Bcr-Abl	c-Src	实施例	Bcr-Abl	c-Src	实施例	Bcr-Abl	c-Src
73	++	+	161	+++	+++	246	+++	++
74	++++	++++	162	++++	++++	247	++++	++++
77	++++	++++	163	+++	+++	248	++++	++++
78	+++	+++	164	+++	+++	249	+	+
79	+++	+	165	+++	+++	250	+	+
80	++++	++	166	+++	+++	251	+	+
81	+	+	167	++++	++++	252	+++	+
82	++++	++++	168	+++	+++	253	+++	++
83	+++	+++	169	+++	+++	254	++++	+++
84	+++	+++	170	++++	++++	255	++++	+
85	++++	+++	171	++++	++++	256	+++	+
86	+++	+++	172	++++	++++	257	+	+
87	+++	+	173	+++	+++	258	++	+
88	+	+	174	+++	+++	259	+	+
89	++	+	175	++++	++++	260	+++	+
90	++	+	176	++++	++++	261	+++	++
92	++	+	177	++++	++++	262	++	+
94	+	+	178	++++	++++	263	++	+
95	++	++	179	+++	+++	264	++	+

2、本发明实施例化合物对如Abl, EGFR, VEGFR, JAK, PDGFR, BRAF, RET, KIT, LYN, LCK, FGFR, EphB, Src等数十种激酶及其突变体均具有较好的抑制活性, 如实施例化合物10, 112, 146, 201等在1 μ M浓度下对不同激酶的抑制率大于90%, 显示了较好的激酶抑制活性。

3、本发明化合物对不同激酶突变体如AblT315I、Braf V600E等具有较好的抑制活性。部分实施例化合物对AblT315I激酶的抑制活性如下表所示(其中IC₅₀ < 100 nM用符号++++表示; 100 nM < IC₅₀ < 500 nM用符号+++表示; 500 nM < IC₅₀ < 1000 nM用符号++表示; IC₅₀ > 1000 nM用符号+表示)。

实施例	IC ₅₀ (AblT315I)	实施例	IC ₅₀ (AblT315I)	实施例	IC ₅₀ (AblT315I)
4	+	85	++++	154	++++
5	+++	87	+++	156	++++
7	++++	98	++++	159	++++
8	+++	99	++	160	+++
9	+++	101	+++	161	+++
10	+++	103	++++	162	+++
11	++++	106	++++	176	++++
12	+++	108	+++	177	++++
16	++++	110	++++	181	++++
22	+++	112	++++	199	+++
25	++++	113	+++	200	++++
26	++	114	++	201	+++
32	++++	115	++++	203	+++

实施例	IC ₅₀ (AbIT315I)	实施例	IC ₅₀ (AbIT315I)	实施例	IC ₅₀ (AbIT315I)
33	++++	117	+++	204	+++
40	++	118	+++	207	++++
41	+++	120	++++	208	+
42	+++	122	++++	210	++++
43	+++	123	+++	214	+++
44	++	125	++++	215	++++
46	++++	129	++++	216	++++
51	+++	136	++++	222	+++
64	+++	140	+	224	+++
65	+++	141	+++	225	+++
72	++++	142	++++	228	+++
78	++++	143	+++	229	+++
79	+++	144	+++	236	++++
80	+++	146	++++	237	++++
82	++++	149	++++	238	++++
83	++++	151	++++	239	++++
84	+++	152	++++	242	++++

测试例二：细胞增殖抑制测试

本测试例所描述的细胞增殖抑制活性实验，是用来测定本发明化合物对于如 EGFR、Bcr-Abl 等高表达的细胞株的增殖抑制活性，受试化合物对细胞增殖的抑制活性用半数抑制浓度：IC₅₀ 来表示。该类试验的试验方案如下：选择不同细胞，如 K-562 细胞、A431 细胞等（细胞购于中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库/中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心），以适宜的细胞浓度（例如，25000 个细胞/mL 培养基）将细胞接种于白色不透明的 384 孔培养板上；之后将细胞放置于 37℃，5% CO₂ 的环境中进行培养；24 小时后，向培养的细胞培养基中加入一系列浓度梯度的药物，一般选择 10 个浓度；之后将细胞放回原培养环境中继续培养 48 小时，之后按照 CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay 的方法，测定受试化合物对不同细胞增殖的影响，并计算不同浓度的化合物对细胞增殖的抑制活性（CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay 检测试剂购自 Promega）；之后对不同浓度的化合物下细胞增殖抑制活性进行四参数拟合，计算出 IC₅₀ 数据。

本发明化合物具有抑制 K-562 细胞增殖的活性，部分实施例化合物的细胞增殖抑制活性结果如下所示（抑制活性用 IC₅₀ 值表示，其中 IC₅₀ < 100 nM 用符号 +++ 表示；100 nM < IC₅₀ < 500 nM 用符号 ++ 表示；IC₅₀ > 500 nM 用符号 + 表示）。

实施例	IC ₅₀ (nM)	实施例	IC ₅₀ (nM)	实施例	IC ₅₀ (nM)	实施例	IC ₅₀ (nM)
4	+++	78	++++	142	++++	201	++++
5	++++	79	+++	143	+++	202	++++
7	++++	80	++++	146	++++	203	++++
8	++++	83	++++	147	++++	207	+++
9	+++	84	++++	151	++++	208	+++
10	++++	87	++++	152	++++	210	++++
11	++++	88	++++	159	++++	211	++++
16	++++	90	+++	160	++++	214	++++
22	++++	95	+++	162	++++	215	++++

实施例	IC ₅₀ (nM)	实施例	IC ₅₀ (nM)	实施例	IC ₅₀ (nM)	实施例	IC ₅₀ (nM)
24	+++	96	+++	163	++++	216	++++
25	++++	97	+++	164	++++	217	+++
26	++++	106	++++	165	++++	219	++
27	++++	110	++++	166	++++	220	++++
28	+++	111	++++	167	++++	225	++++
30	+++	113	++++	168	++++	227	++++
32	++++	114	++++	169	++++	228	++++
33	++++	115	++++	170	++++	229	++++
34	+++	116	++++	171	++++	233	++++
40	++++	120	++++	172	++++	234	++++
41	++++	121	++++	173	++++	235	++++
43	++++	122	++++	174	++++	242	++++
44	++++	123	++++	176	++++	243	+++
48	++++	125	++++	177	++++	244	++++
54	+++	126	++++	178	++++	247	++++
55	+++	127	++++	179	++++	248	++++
59	++++	128	++++	180	++++	249	++++
61	+++	131	++++	181	++++	250	++++
65	+++	132	++++	182	++++	252	+++
66	++++	133	++++	187	+++	260	+++
72	++++	136	++++	190	+++	261	+++
73	++++	137	++++	199	++++	263	+++
74	++++	140	++++	200	++++	264	+++
77	++++						

测试例三：药代动力学评价

本发明化合物的药代动力学测试：以大鼠或小鼠为受试动物，应用LC/MS/MS法测定了大鼠或小鼠分别灌胃和静注给予实施例化合物后不同时刻血浆中的药物浓度，研究本发明化合物在大鼠或小鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

实验方案：试验动物为健康成年雄性SD大鼠或小鼠，由上海西普尔必凯实验动物有限公司提供；给药方式及样品采集：分别给予SD大鼠或小鼠静脉注射（3 mg/kg，1 mg/mL受试化合物的混悬液）和灌胃给药（10 mg/kg，1 mg/mL受试化合物的混悬液），分别于给药前和给药后2、5、15、30、60、90、120、240、360、480、1440 min于大鼠或小鼠眼底静脉丛取血0.4 mL；取血浆样品50 μ L，分别加入200 μ L含内标的乙腈溶液沉淀蛋白，涡旋10 min，6000 g离心10 min；取200 μ L上清液6000 g再次离心10 min；再取75 μ L上清液，加梯度初始流动相稀释，6000 g离心10 min；最终取上清液70 μ L于96孔板中进样，进样量5 μ L，进行LC-MS-MS分析。

实施例化合物8，10，11，28，41，44，49，70，74，77，112，134，146，207等在大鼠小鼠血浆中稳定性良好，半衰期分别为196min，600min，1194min，702 min，398min，396min，150 min，1061min，210min，655min，873min，178min，428min，284min；静脉给药后血药浓度-时间曲线下面积AUC分别为92uM.min，100uM.min，210uM.min，68uM.min，202uM.min，216uM.min，230uM.min，73uM.min，193uM.min，174uM.min，68uM.min，120uM.min，165uM.min，最高血药浓度在0.37~1.75uM，相对生物利用度在20%~80%。因

此, 结果表明本发明化合物在大鼠或小鼠体内具有较好的药代动力学性质。

测试例四: 裸小鼠体内药效学测试

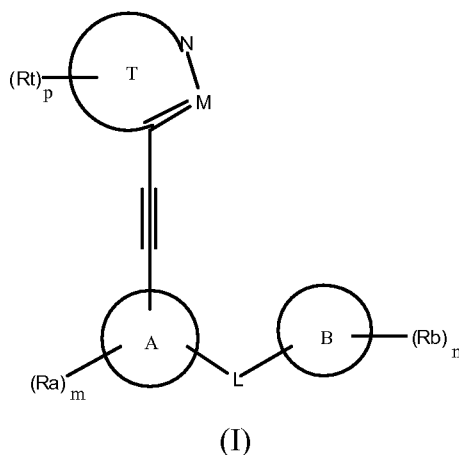
实验材料及方法: 采用 BALB/c 裸小鼠 (上海西普尔-必凯实验动物公司), 体重 16-18g, 雌性。BD 基质胶, K562 细胞或 32DT315I 细胞。收集对数生长期细胞, 培养基与基质胶 1:1, 调节细胞浓度为 $5.0 \times 10^7/\text{ml}$, 放入冰盒内, 以 0.2ml/只接种于小鼠腋窝下侧, 选择肿瘤在 100mm³ 以上的荷瘤鼠进行给药测试。每天灌胃给药一次, 给药 5 天, 停药 2 天, 共给药 9 天。每天测量肿瘤体积和体重, 测量肿瘤体积时用游标卡尺分别测量肿瘤的长径和宽径, 然后按照公式计算肿瘤的体积和相对体积: 肿瘤体积 (Tumor Volume, TV), 计算公式为: $TV = 1/2 \times a \times b^2$, 其中 a、b 分别表示长宽; 相对肿瘤体积 (Relative Tumor Volume, RTV), 计算公式为: $RTV = TV_t / TV_0$, 其中 TV_0 为分笼时 (即 d_0) 肿瘤体积, TV_t 为每次测量时的肿瘤体积; 相对肿瘤增殖率 T/C (%), 计算公式为: $T/C (\%) = T_{RTV} / C_{RTV} \times 100$, 其中 T_{RTV} : 治疗组 RTV, C_{RTV} 为阴性对照组 RTV。试验结果以相对肿瘤增殖率 T/C (%) 作为抗肿瘤活性的评价指标。

采用上述方法测试, 实施例化合物 11, 74, 77, 112, 134, 247 等在 2.5mg/kg~10mg/kg 剂量下对 K562 移植瘤模型裸小鼠肿瘤具有显著的抑制生长直至消退的作用, 给药第 9 天 T/C 比小于 10%, 并且试验动物能较好耐受, 体重变化幅度小于 20%; 同时实施例化合物 11, 74, 77, 112, 134, 247 等在 15mg/kg 剂量下对 32DT315I 细胞移植瘤模型裸小鼠肿瘤也具有显著的抑制生长直至消退的作用, 给药第 9 天 T/C 比小于 50%, 并且能明显延长实验动物的生存期, 中位生存时间从 11-13 天提高到 15-18 天。

因此, 本发明部分实施例经灌胃给药后, 具有较好的抑制裸小鼠移植瘤生长的药效, 并且能显著延长实验荷瘤裸小鼠的生存期。

权利要求书

1、具有通式I的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药，



其中：

环 A 为芳基，优选为 C₆₋₁₀ 芳基，更优选为苯基；

m 为环 A 上取代基 Ra 的数目，且 m 为 0、1、2、3 或 4，优选为 1 或 2；

m 个 Ra 各自独立地选自卤素、-R₂、-OH、-SH、-OR₂、-NH₂、-NHR₂、-N(R₂)₂、-NHC(O)R₂、-NHC(O)OR₂、-NR₃C(O)R₂；

环 T 为含有至少一个氮原子的杂芳基，其中 M 选自 N 原子、CH 和 CR，其中 R 选自卤素、-R₂、-OR₂、-CN、-OH、-SH、-COOH、-C(O)-R₂、-C(O)O-R₂、-OC(O)-R₂、-NH₂、-NHR₂、-N(R₂)₂、-NHC(O)R₂、-NR₃C(O)R₂；

p 为环 T 上取代基 Rt 的数目，且 t 为 0、1、2、3、4 或 5，优选为 0、1 或 2；

p 个 Rt 各自独立地选自卤素、-R₂、-CN、-COOH、-OH、-SH、-OR₂、-C(O)-R₂、-C(O)O-R₂、-OC(O)-R₂、-S(O)_x-R₂、-NH₂、-NHR₂、-N(R₂)₂、-NHC(O)R₂、-NHC(O)OR₂、-NR₃C(O)R₂，其中 x 为 0、1 或 2；

环 B 为芳基，优选为 C₆₋₁₀ 芳基，更优选为苯基；

n 为环 B 上取代基 Rb 的数目，且 n 为 0、1、2、3、4 或 5，优选为 1 或 2，更优选为 2；

n 个 Rb 各自独立地选自卤素、-R₂、-CN、-COOH、-OH、-SH、-OR₂、-C(O)-R₂、-C(O)O-R₂、-OC(O)-R₂、-S(O)_x-R₂、-NH₂、-NHR₂、-N(R₂)₂、-NHC(O)R₂、-NHC(O)OR₂、-NR₃C(O)R₂，其中 x 为 0、1 或 2；或者

两个相邻的 Rb 与其所连接的环 B 上的碳原子一起形成杂环基；所述杂环基任选地被一个或多个选自 -R₂、-C(O)O-R₂、-C(O)-R₂ 的基团取代；

L 为选自 -CONR₁- 或者 -NR₁CO- 的连接基团，其中 R₁ 选自 H 原子、烷基、环烷基、羟基烷基、芳基、杂芳基或者杂环基，

各 R₂、R₃ 独立地选自烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，且各 R₂ 和 R₃ 任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-R₄、-OR₄、-C(O)-R₄、-C(O)O-R₄、-OC(O)-R₄、-C(O)N(R₄)₂、-S(O)_x-R₄、-NH₂、-NHR₄、-N(R₄)₂、-NHC(O)R₄、-NHC(O)OR₄、-NR₅C(O)R₄ 的基团取代，其中 x 为 0、1 或 2；

各 R₄、R₅ 独立地选自烷基、烯基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，且各 R₄、R₅ 任选地被一个或多个选自 -OH、-CN、-NH₂、烷基、单(烷基)氨基、二(烷基)氨基、环烷基、杂环基、烷基杂环基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、羟基烷氧基烷基、烷基羰基烷基、氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基羰基氨基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳烷基、

烷基环烷基、环烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基羰基杂环基、(烷氧基羰基)(烷基)氨基、(烷氧基烷基)(烷基)氨基、(烷基羰基)(烷基)氨基的基团取代。

2、如权利要求1所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药，其中：

m 个 Ra 各自独立地选自卤素、烷基、环烷基、杂环基、-OH、烷氧基、-NH₂；且该烷基、环烷基、杂环基、烷氧基任选地被一个或多个选自卤素、-OH、烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、-NH₂、-NHR₄、-N(R₄)₂ 的基团取代；且该烷氧基、环烷基氧基和杂环基氧基任选地被一个或多个选自-OH、-CN、-NH₂、烷基的基团取代；

优选地，m 个 Ra 各自独立地选自卤素、烷基，且该烷基任选地被一个或多个选自卤素、-OH、烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基的基团取代；

更优选地，m 个 Ra 各自独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基，且该烷基任选地被一个或多个选自卤素、-OH、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基氧基、包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基氧基的基团取代。

3、如权利要求1或2所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药，其中：

在通式 I 中，乙炔基部分与 L 部分在环 A 上呈间位取代，且至少一个 Ra 位于环 A 上 L 部分的对位。

4、如前述任一权利要求所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药，其中：

M 为 CH；

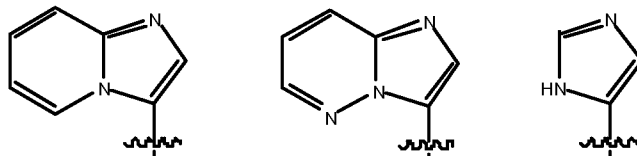
环 T 选自包含 1 至 5 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 12 元单环或稠合杂芳基，其中至少一个杂原子为氮原子；

p 个 Rt 各自独立地为烷基，优选为 C₁₋₆ 烷基；

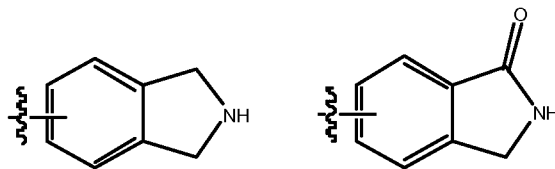
两个相邻的 Rb 与其所连接的环 B 上的碳原子一起形成包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 11 元杂环基；所述杂环基任选地被一个或多个选自烷氧基羰基、烷基羰基、杂环基羰基、杂芳基羰基、环烷基烷基、杂环基烷基、芳烷基的基团取代；且烷基羰基中的烷基任选地被烷氧基酰氨基取代，杂环基烷基中的杂环基任选地被烷氧基羰基取代，杂环基羰基中的杂环基任选地被一个或多个选自烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、羟基烷基的基团取代。

5、如权利要求4所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药，其中：

环 T 选自以下结构：



两个相邻的 Rb 与其所连接的环 B 上的碳原子一起形成选自以下的结构：



且该结构任选地被一个或多个选自 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基羰基、包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 6 元杂芳基羰基、 C_{3-8} 环烷基- C_{1-6} 烷基、包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基- C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基的基团取代；且烷基羰基中的烷基任选地被 C_{1-6} 烷氧基酰氨基取代，杂环基烷基中的杂环基任选地被 C_{1-6} 烷氧基羰基取代，杂环基羰基中的杂环基任选地被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、羟基- C_{1-6} 烷基的基团取代。

6、如权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药，其中：

M 为 N 原子；

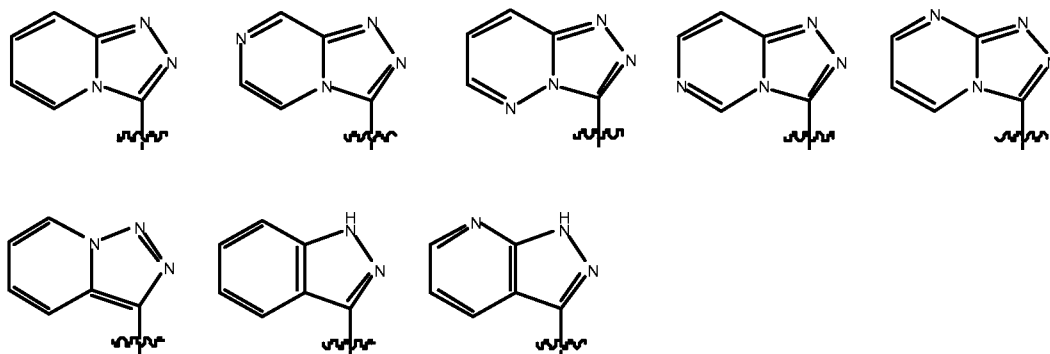
环 T 选自包含 2 至 5 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 12 元杂芳基，其中至少两个杂原子为氮原子；

p 个 Rt 各自独立地选自卤素；-OH；-NH₂；烷基；烯基；任选地被烷氧基烷基取代的芳基；任选地被烷基、羟基烷基、卤素、烷氧基取代的杂环基；任选地被-NH₂、烷基取代的杂芳基，其中该烷基任选地进一步被选自-CN、烷氧基、环烷基、杂环基、单烷基氨基、二烷基氨基的基团取代；任选地被二烷基氨基、环烷基取代的烷氧基；任选地被烷基取代的杂环基氧基；环烷基氨基；单烷基氨基；二烷基氨基；该单烷基氨基和二烷基氨基中的烷基任选地进一步被烷氧基、二烷基氨基、烷基 SO₂-、二烷基氨基羰基取代；

n 个 Rb 各自独立地选自卤代烷基；环烷基；任选地被烷基取代的杂环基；杂环基烷基，其中该杂环基烷基中的杂环基任选地被一个或多个选自-OH、烷基、羟基烷基、氨基烷基、杂环基、烷氧基烷基、羟基烷氧基烷基、烷基羰基烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、芳基烷基、单烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基羰基氨基烷基、烷氧基羰基、环烷基羰基、单烷基氨基、二烷基氨基、(烷氧基羰基)(烷基)氨基、(烷氧基烷基)(烷基)氨基、(烷基羰基)(烷基)氨基的基团取代。

7、如权利要求 6 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药，其中：

环 T 选自以下结构：



p 个 Rt 各自独立地选自卤素；-OH；-NH₂； C_{1-6} 烷基； C_{2-6} 烯基；任选地被 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基取代的 C_{6-10} 芳基；任选地被 C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基取代的

包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基；任选地被-NH₂、C₁₋₆ 烷基取代的包含 1 至 4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 10 元杂芳基，其中该烷基任选地被进一步被选自-CN、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基、单(C₁₋₆ 烷基)氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基的基团取代；任选地被二(C₁₋₆ 烷基)氨基、C₃₋₈ 环烷基取代的 C₁₋₆ 烷氧基；任选地被 C₁₋₆ 烷基取代的包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基氧基；C₃₋₈ 环烷基氨基；单(C₁₋₆ 烷基)氨基；二(C₁₋₆ 烷基)氨基；该单烷基氨基和二烷基氨基中的烷基任选地被进一步被 C₁₋₆ 烷氧基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基、C₁₋₆ 烷基-SO₂-、二(C₁₋₆ 烷基)氨基羰基取代；

n 个 Rb 各自独立地选自卤代-C₁₋₆ 烷基；C₃₋₈ 环烷基；任选地被 C₁₋₆ 烷基取代的包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基；包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基-C₁₋₆ 烷基，其中该杂环基烷基中的杂环基任选地被一个或多个选自-OH、C₁₋₆ 烷基、羟基-C₁₋₆ 烷基、氨基-C₁₋₆ 烷基、包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基、羟基-C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基羰基-C₁₋₆ 烷基、包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基-C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₆ 烷基、C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基、单(C₁₋₆ 烷基)氨基-C₁₋₆ 烷基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基羰基氨基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、C₃₋₈ 环烷基羰基、单(C₁₋₆ 烷基)氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基、(C₁₋₆ 烷氧基羰基)(C₁₋₆ 烷基)氨基、(C₁₋₆ 烷氧基烷基)(C₁₋₆ 烷基)氨基、(C₁₋₆ 烷基羰基)(C₁₋₆ 烷基)氨基的基团取代。

8、如权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药，其中：

M 为 CR，其中 R 选自卤素、烷基、环烷基，且该烷基、环烷基任选地被一个或多个卤素取代；优选地，R 选自 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基，且该烷基或环烷基任选地被一个或多个卤素取代；

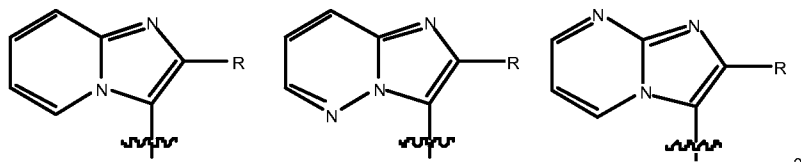
环 T 选自包含 1 至 5 个选自氮、氧和硫的杂原子的 9 元至 12 元稠合杂芳基，其中至少一个杂原子为氮原子；

p 个 Rt 各自独立地为卤素、杂环基、芳基、杂芳基；优选为卤素、包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 6 元杂芳基；且该杂环基、芳基或杂芳基任选地被一个或多个 C₁₋₆ 烷基取代；

n 个 Rb 各自独立地为烷基或烷基取代的杂芳基，优选为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷基取代的包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 6 元杂芳基，且各烷基任选地被一个或多个选自卤素、-OH、单(C₁₋₆ 烷基)氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基、包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基的基团取代；且该杂环基任选地被一个或多个选自-OH、C₁₋₆ 烷基、单(C₁₋₆ 烷基)氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基、包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基、C₁₋₆ 烷基取代的包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 4 元至 8 元杂环基、羟基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、(C₁₋₆ 烷氧基羰基)(C₁₋₆ 烷基)氨基的基团取代。

9、如权利要求 8 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药，其中：

环 T 选自以下结构：



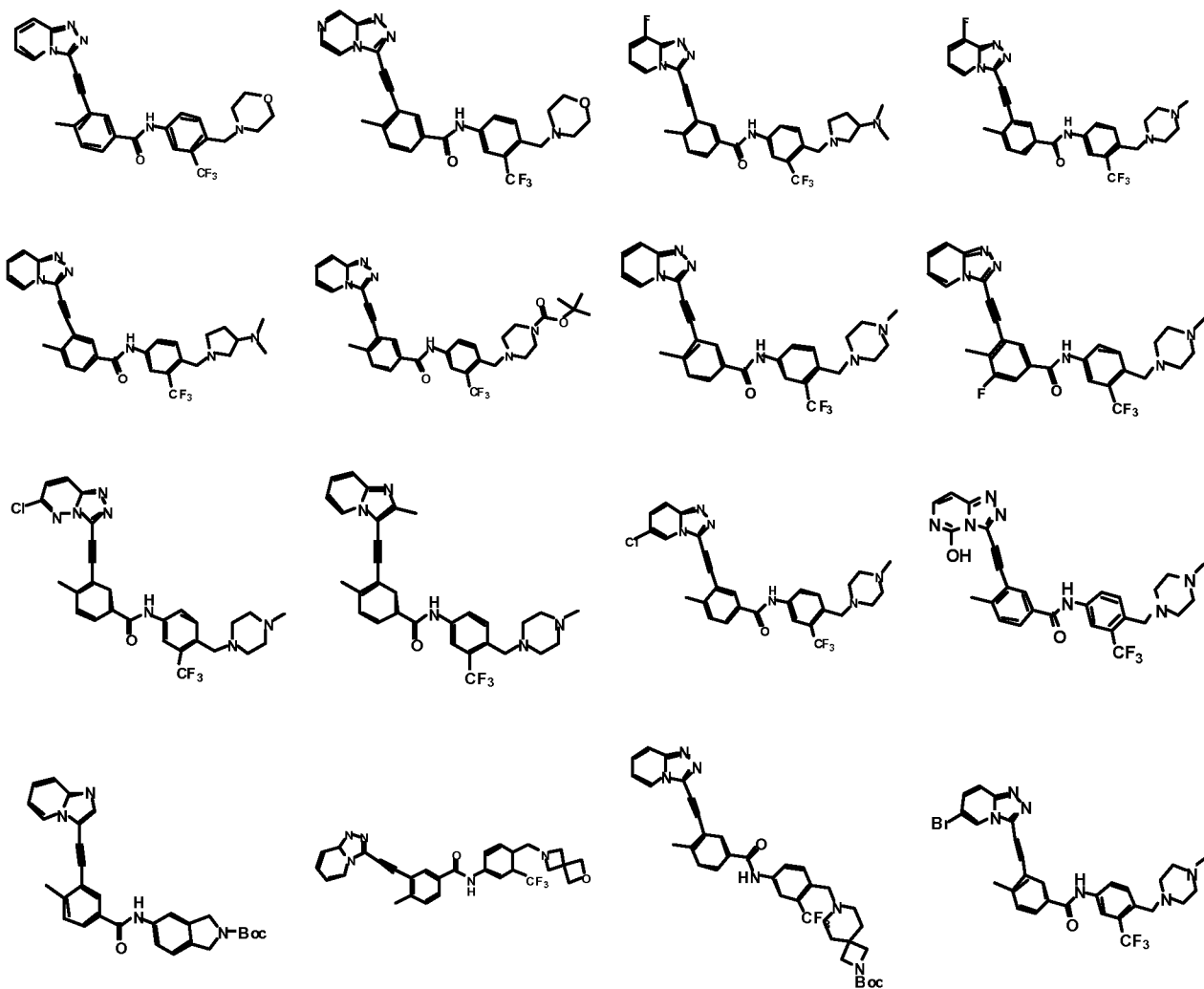
10、如前述任一权利要求所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药，其中：

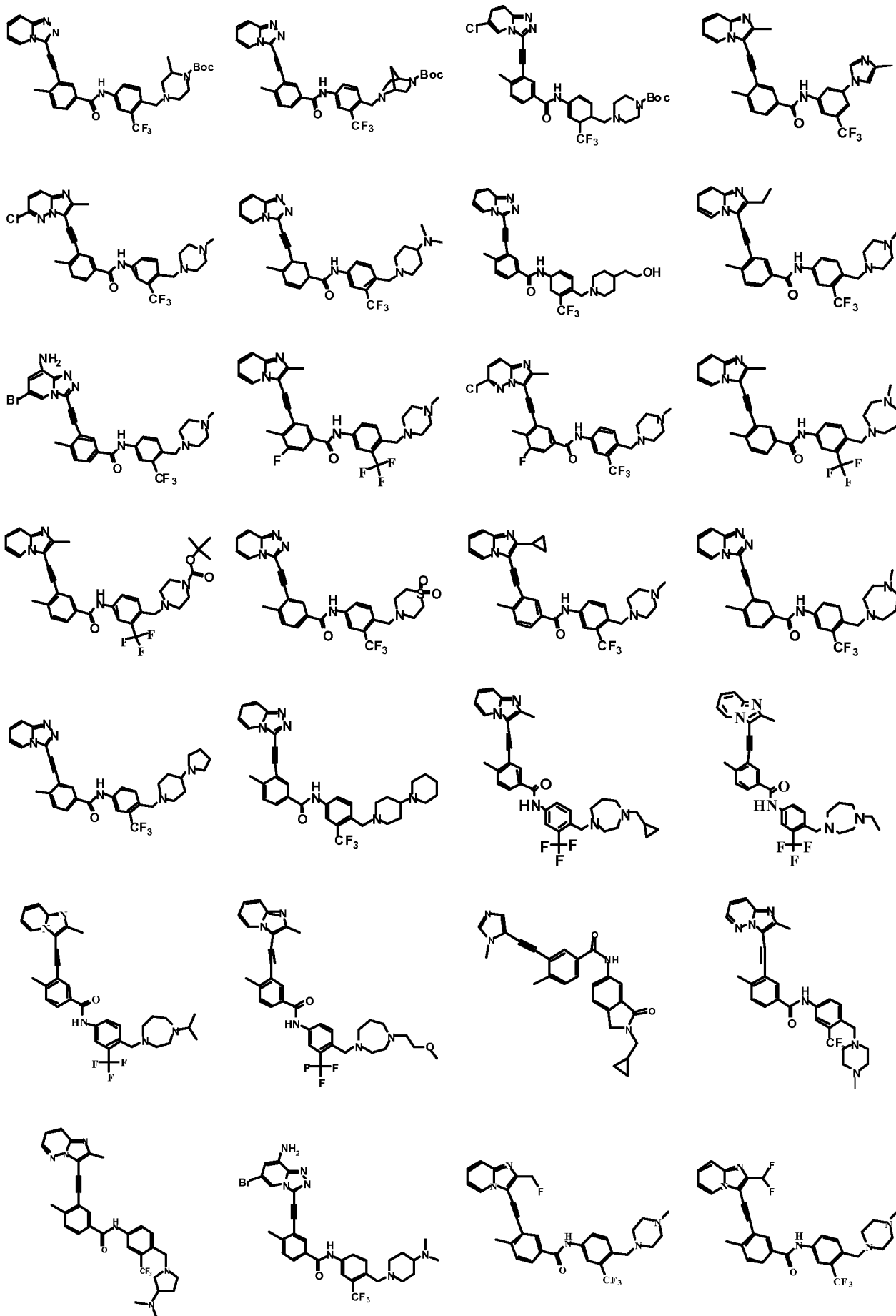
- 5 R_1 选自 H 原子、烷基、环烷基和羟基烷基，优选为 H 原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基和羟基- C_{1-6} 烷基；

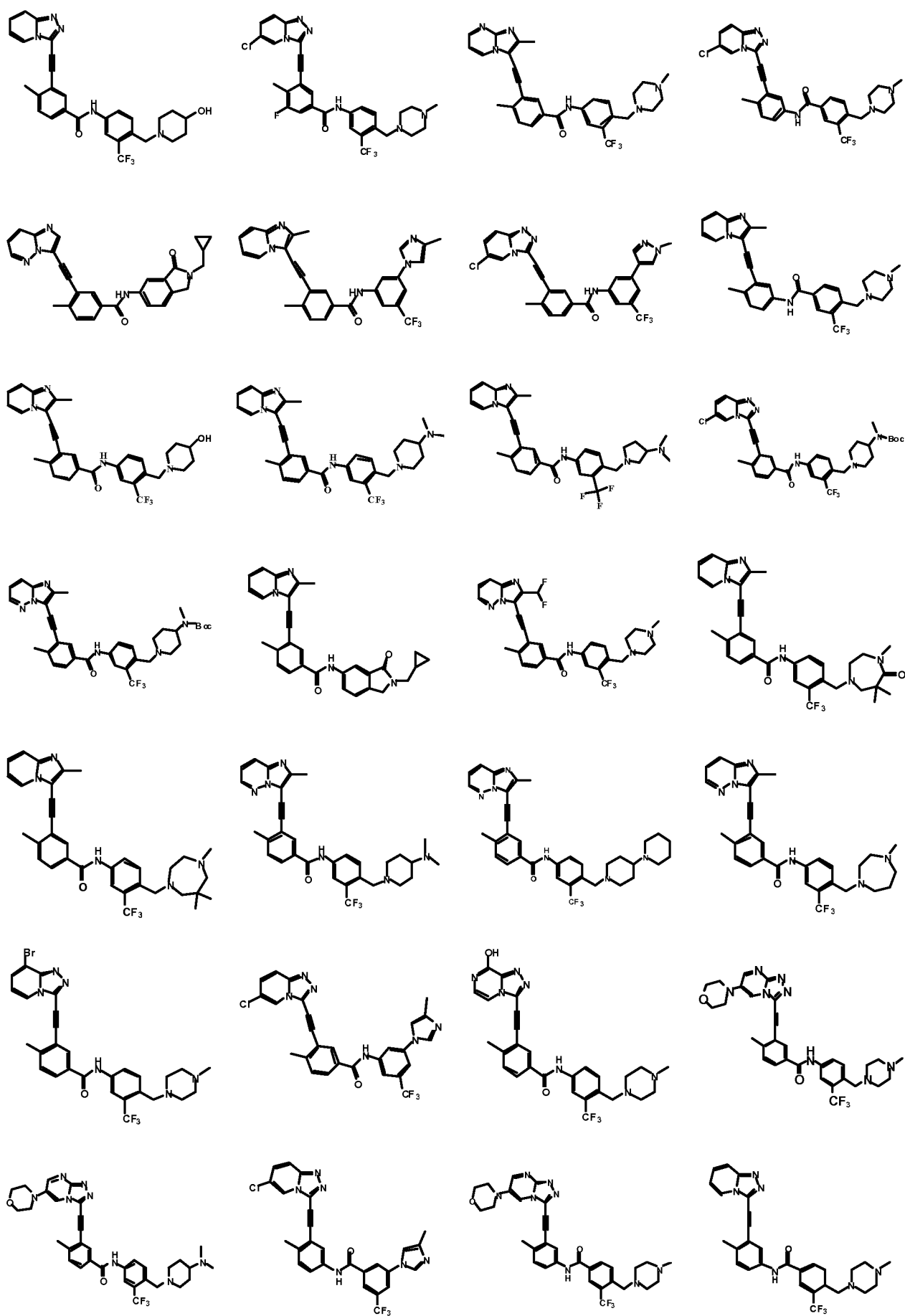
优选地， R_1 选自 H 原子或 C_{1-6} 烷基；

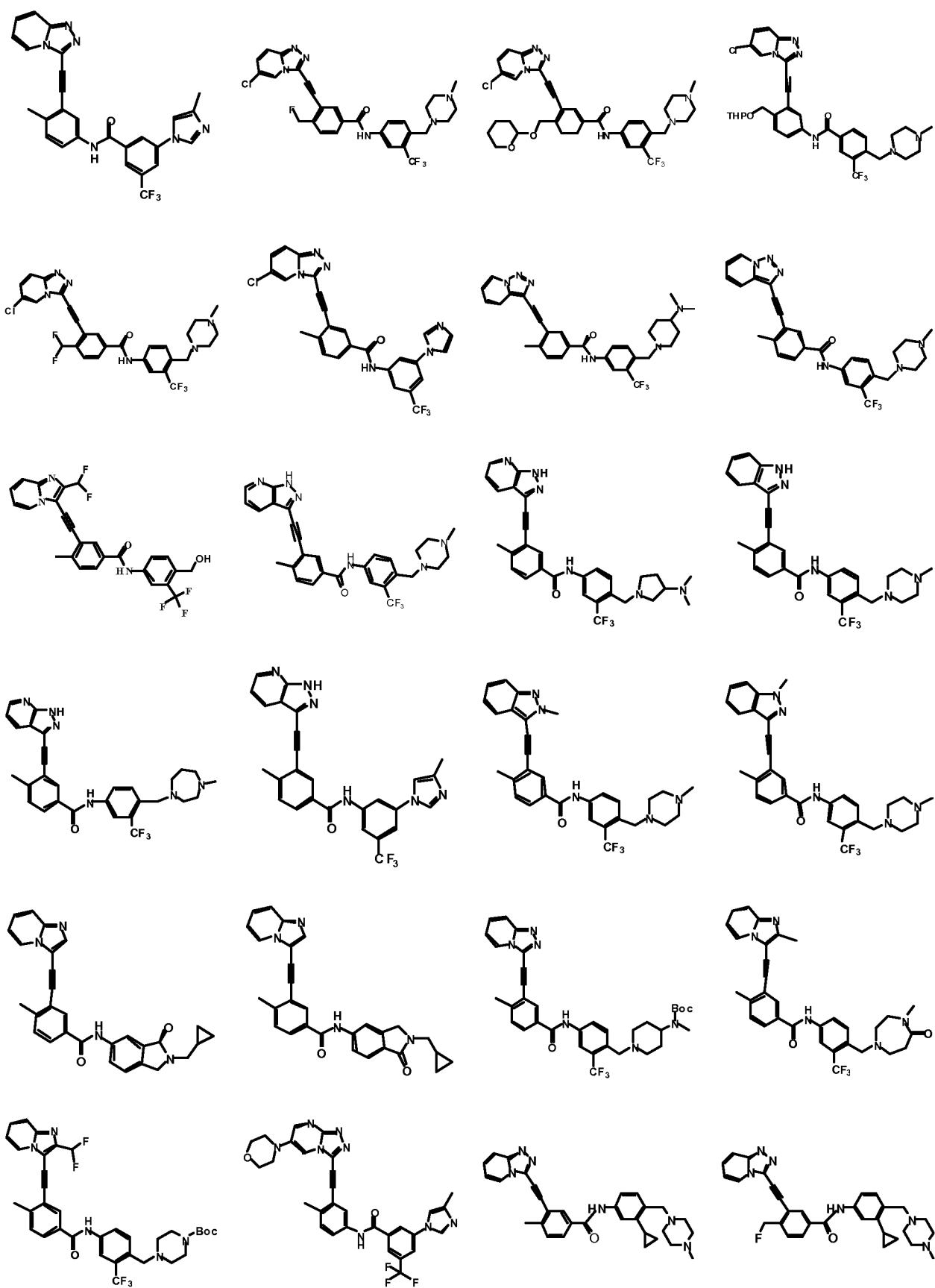
更优选地， R_1 为 H 原子。

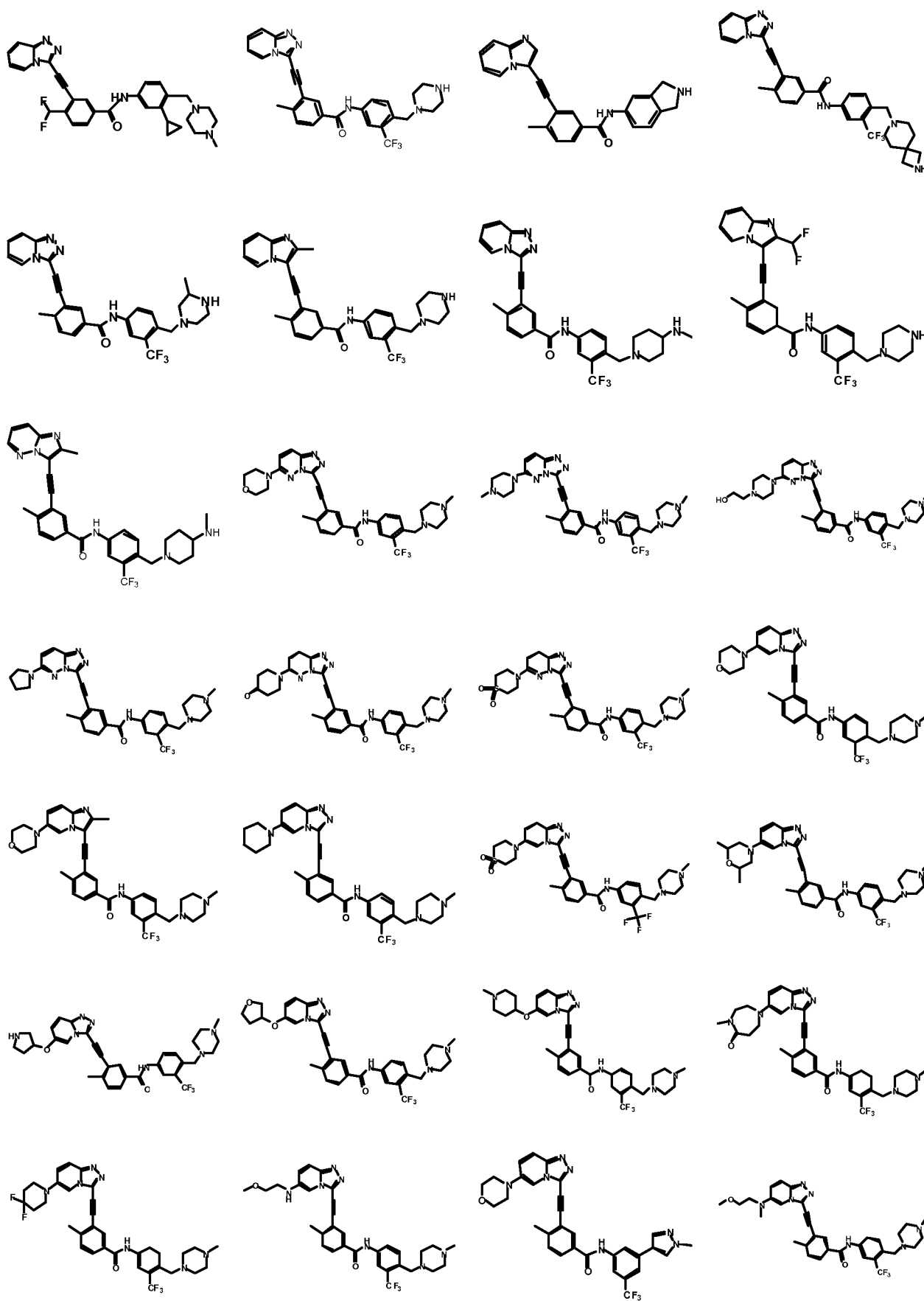
- 10 11、如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药，其中所述化合物选自：

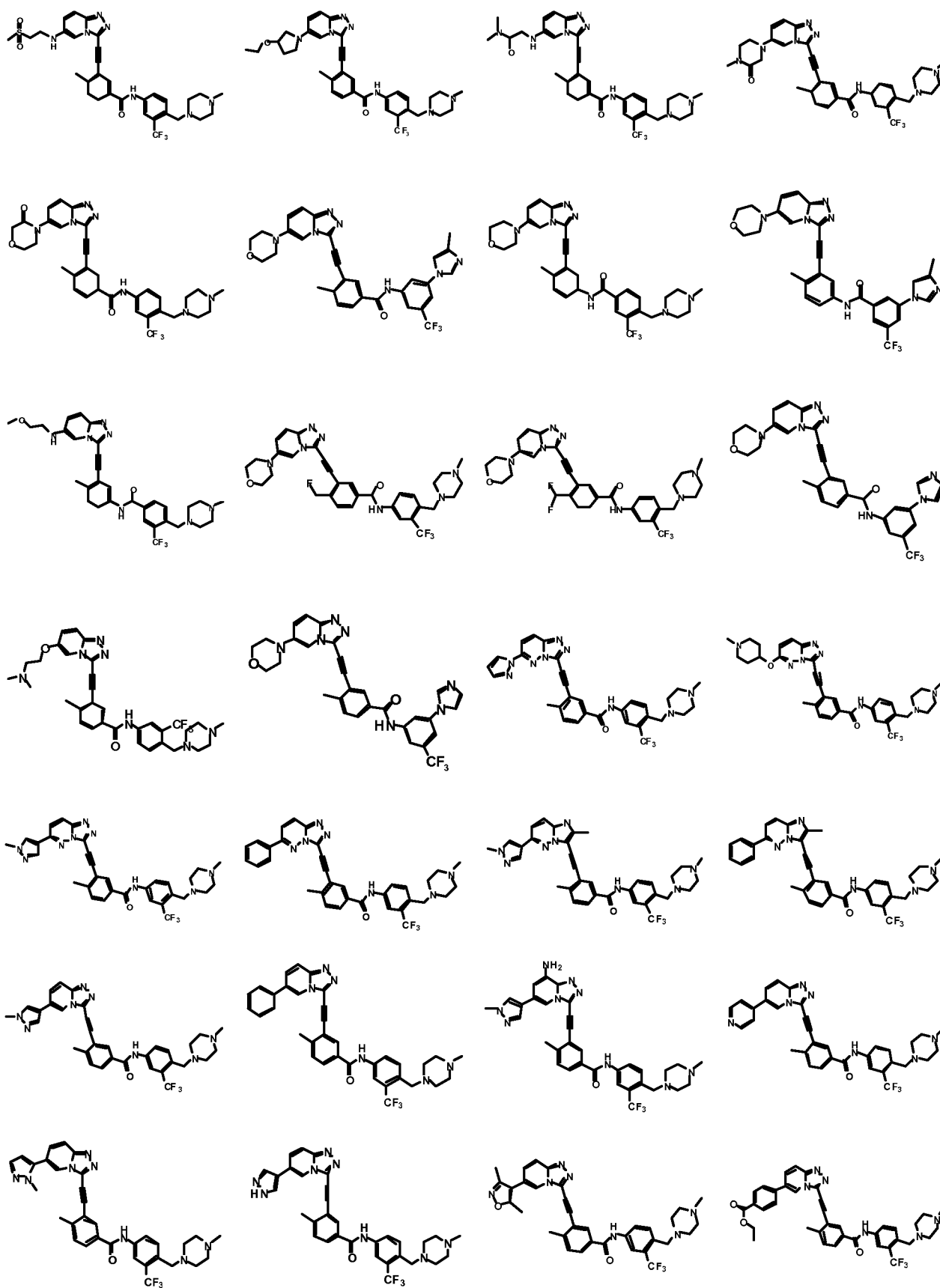


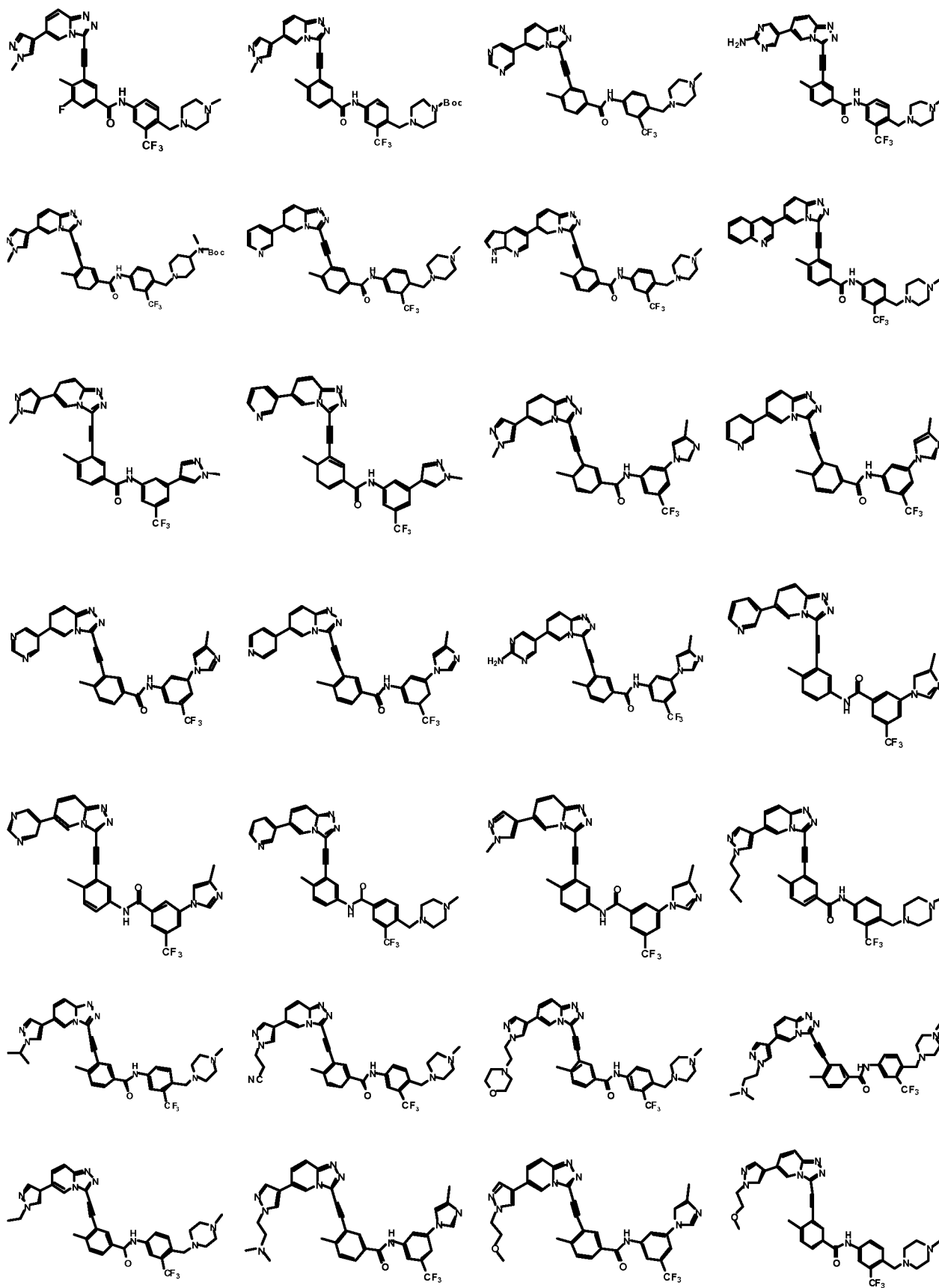


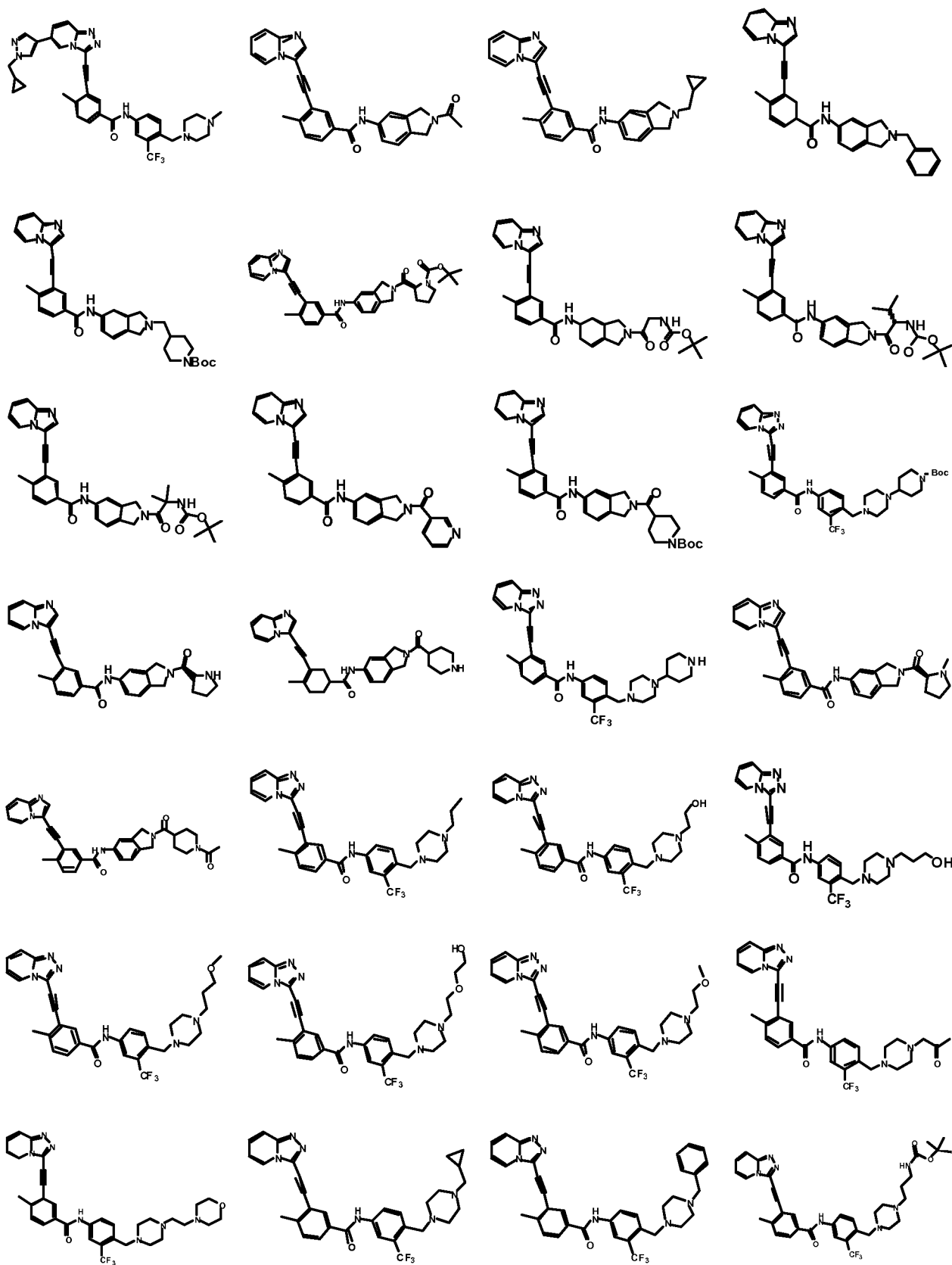


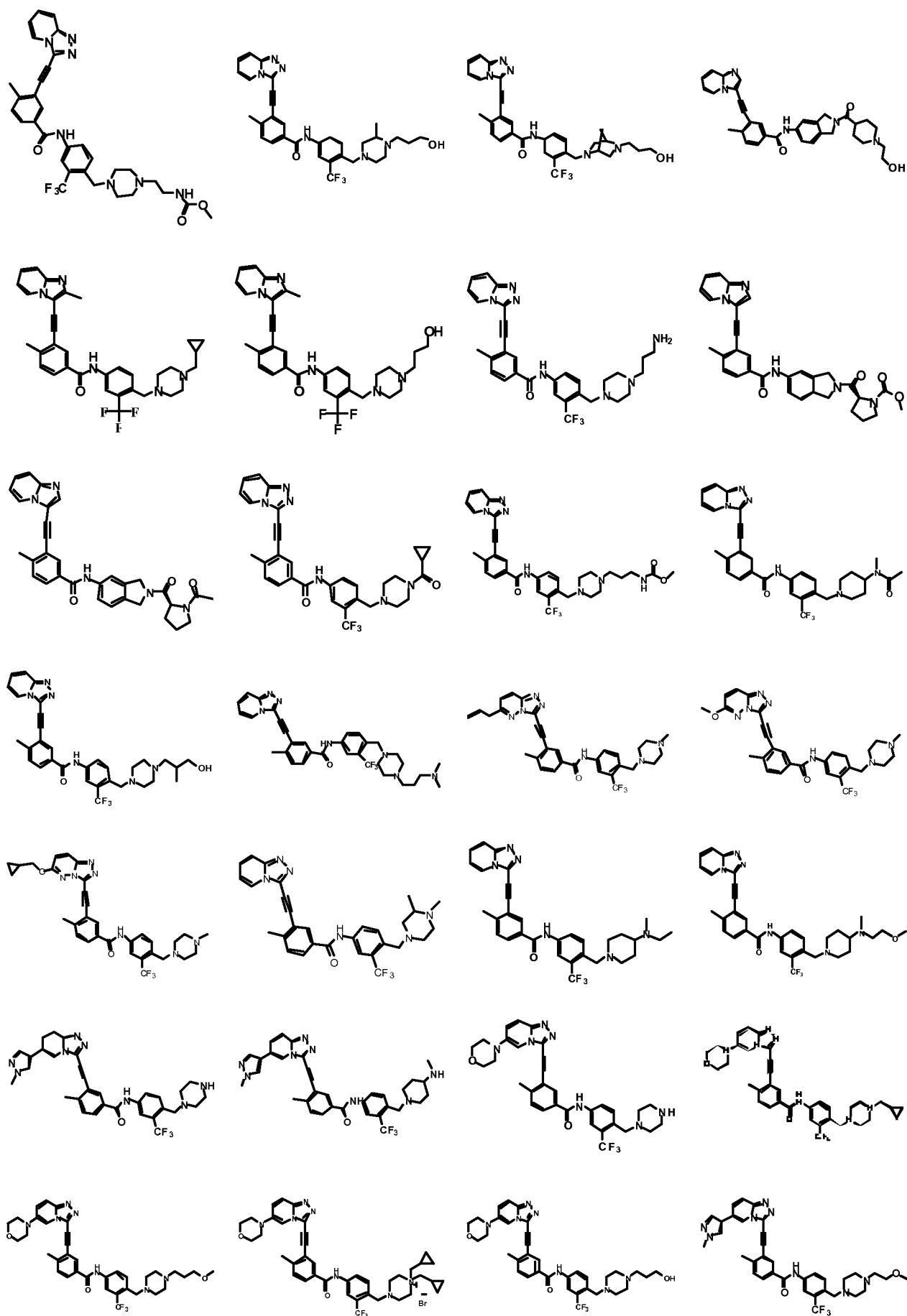


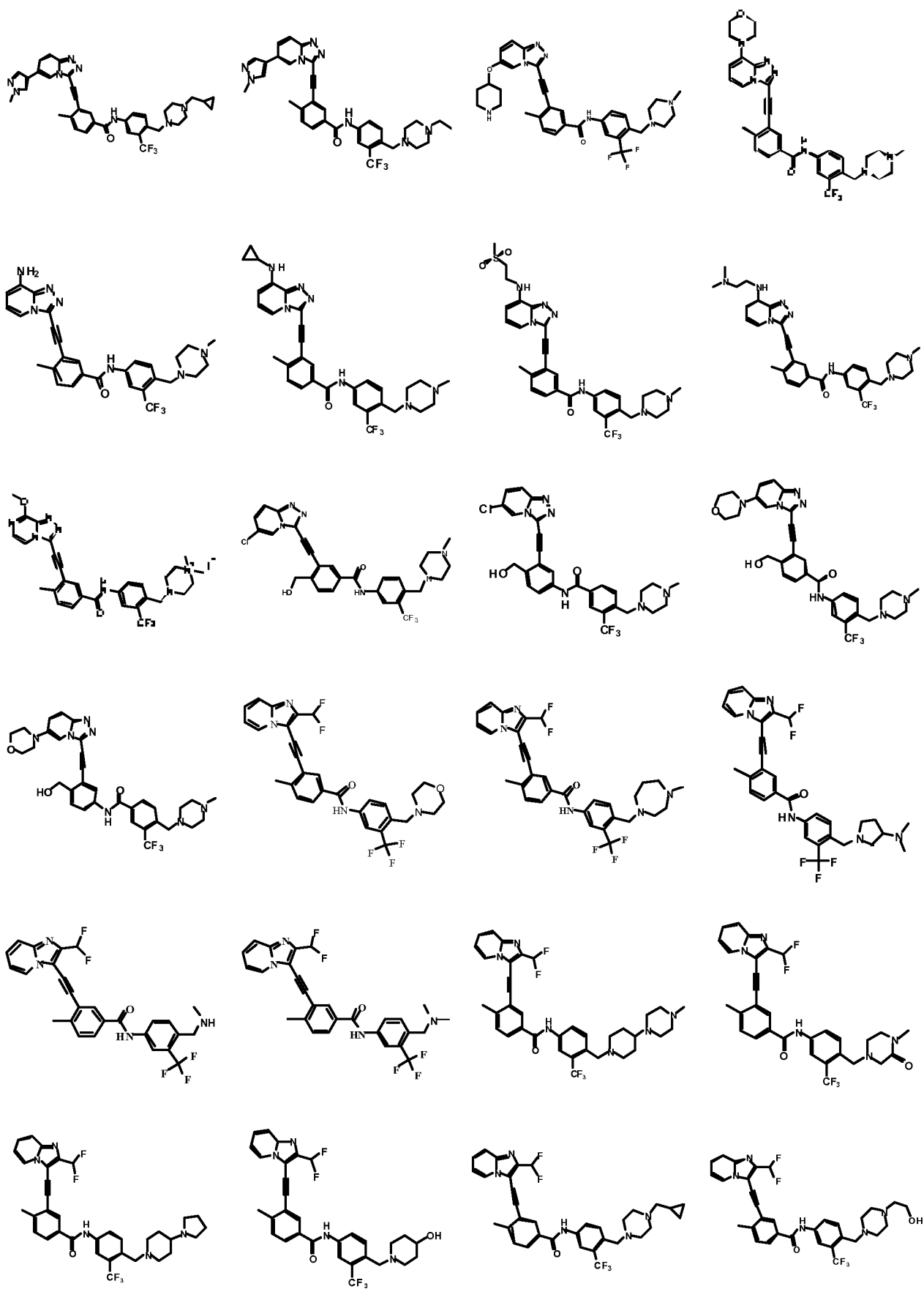


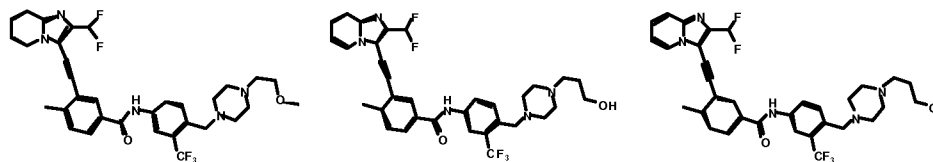












12、药物组合物，其包含权利要求 1-11 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药以及药学上可接受的载体。

5

13、权利要求 1-11 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、溶剂化物、多晶型物、互变异构体、代谢产物或前药或者权利要求 12 所述的药物组合物，其用于预防和/或治疗肿瘤。

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/075753

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D471/-; C07D487/-; C07D491/-; A61P35/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, REG, CAPLUS, ethynyl, aryl, phenyl, carboxamide, kinase, tumour, cancer, structure of formula (I)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007075869 A2 (ARIAD PHARM INC.) 05 July 2007 (05.07.2007) , see description, pages 2-12, 56-84 and 89-9	1-13
X	WO 2007133562 A2 (ARIAD PHARM INC.) 22 November 2007 (22.11.2007) ,, see description, pages 2-13, 55-63 and 68-70	1-13
X	HUANG,Wei-sheng et al. Discovery of 3-[2-(Imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)ethynyl]-4-methyl-N-[4-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]benzamide (AP24534), a Potent, Orally Active Pan-Inhibitor of Breakpoint Cluster Region-Abelson (BCR-ABL) Kinase Including the T315I Gatekeeper Mutant, Journal of Medicinal Chemistry (2010), Vol.53, No.12, pages 4701-4719, see tables 2-5	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&”document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 09 August 2013 (09.08.2013)	Date of mailing of the international search report 29 August 2013 (29.08.2013)
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer YANG, Yi Telephone No. (86-10) 62086352

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/075753

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010127152 A2 (IRM LLC) 04 November 2010 (04.11.2010) , see description, pages 135 and claim 16	1, 2, 10, 12, 13
X	ZHOU, Tianjun et al. Structural mechanism of the pan-BCR-ABL inhibitor ponatinib (AP24534): lessons for overcoming kinase inhibitor resistance, Chemical Biology & Drug Design (2010), Volume Date 2011, Vol.77, No.1, pages 1-11, see pages 2 and 3	1-6, 10, 13
X	THOMAS, Mathew et al. Discovery of 5-(arenethynyl) hetero-monocyclic derivatives as potent inhibitors of BCR-ABL including the T315I gatekeeper mutant, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2011), Vol.21, No.12, pages 3743-3748, see table 1	1-6, 10, 13
PX	WO 2012139027 A1 (ARIAD PHARM INC.) 11 October 2012 (11.10.2012) , see description, pages 21-38 and 53-92	1-13
PX	WO 2012173521 A2 (OBSCHESTVO S OGRANICHENNOY OTVETSTVENNOSTYOU "FUSION PHARMA") 20 December 2012 (20.12.2012), see description, pages 167-169, 177-195 and 207-228 and the claims	1-13
PX	DESAI, Bimbisar et al. Rapid Discovery of a Novel Series of Abl Kinase Inhibitors by Application of an Integrated Microfluidic Synthesis and Screening Platform, Journal of Medicinal Chemistry (26 February 2013), Vol.56, No.7, pages 3033-3047, see pages 3035, 3037-3040 and table 4	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/075753

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2007075869 A2	05.07.2007	CA 2634923 A	05.07.2007
		AU 2006331673 A	05.07.2007
		AU 2006331673 BB	28.02.2013
		US 2007191376 A	16.08.2007
		US 8114874 B	14.02.2012
		AU 2007249926 A	22.11.2007
		AU 2007249924 A	22.11.2007
		WO 2007133562 A	22.11.2007
		WO 2007133560 A	22.11.2007
		CA 2651822 A	22.11.2007
		CA 2650273 A	22.11.2007
		KR 20080081191 A	08.09.2008
		MX 2008008152 A	12.09.2008
		EP 1973545 A	01.10.2008
		MX 2008014289 A	26.11.2008
		MX 2008014290 A	26.11.2008
		EP 2023933 A	18.02.2009
		EP 2024366 A	18.02.2009
		KR 20090018104 A	19.02.2009
		KR 20090018942 A	24.02.2009
		CN 101389338 A	18.03.2009
		EA 200870514 A	28.04.2009
		JP 2009521462 A	04.06.2009
		US 2009149471 A	11.06.2009
		US 8278307 B	02.10.2012
		EA 200870515 A	30.06.2009
		US 2009176781 A	09.07.2009
		CN 101489558 A	22.07.2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/075753

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2007133562 A2	22.11.2007	CN 101490053 A	22.07.2009
		JP 2009536650 A	15.10.2009
		JP 2009536652 A	15.10.2009
		EA 200870116 A	30.10.2009
		BRPI 0710328 A	09.08.2011
		BRPI 0710331 A	20.03.2012
		US 2012135986 A	31.05.2012
		EP 2495016 A	05.09.2012
		US 2013005738 A	03.01.2013
		US 2013018046 A	17.01.2013
		PT 1973545 EE	11.02.2013
		DK 1973545 TT	25.02.2013
		BRPI 0621098 A	02.04.2013
		JP 2013064004 A	11.04.2013
		CN 103044432 A	17.04.2013
		SI 1973545 TT	30.04.2013
		ES 2403206 TT	16.05.2013
		CA 2634923 A	05.07.2007
		AU 2006331673 A	05.07.2007
		AU 2006331673 BB	28.02.2013
		US 2007191376 A	16.08.2007
		US 8114874 B	14.02.2012
		AU 2007249926 A	22.11.2007
		AU 2007249924 A	22.11.2007
		WO 2007133562 A	22.11.2007
		WO 2007133560 A	22.11.2007
		CA 2651822 A	22.11.2007
		CA 2650273 A	22.11.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/075753

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		KR 20080081191 A	08.09.2008
		MX 2008008152 A	12.09.2008
		EP 1973545 AB	01.10.2008
		MX 2008014289 A	26.11.2008
		MX 2008014290 A	26.11.2008
		EP 2023933 A	18.02.2009
		EP 20070756231	08.05.2007
		EP 2024366 A	18.02.2009
		KR 20090018104 A	19.02.2009
		KR 20090018942 A	24.02.2009
		EA 200870514 A	28.04.2009
		US 2009149471 A	11.06.2009
		US 8278307 B	02.10.2012
		EA 200870515 A	30.06.2009
		US 2009176781 A	09.07.2009
		CN 101490053 A	22.07.2009
		CN 101489558 A	22.07.2009
		EA 200870116 A	30.10.2009
		BRPI 0710328 A	09.08.2011
		BRPI 0710331 A	20.03.2012
		US 2012135986 A	31.05.2012
		EP 2495016 A	05.09.2012
		US 2013005738 A	03.01.2013
		US 2013018046 A	17.01.2013
		PT 1973545 EE	11.02.2013
		DK 1973545 TT	25.02.2013
		BRPI 0621098 A	02.04.2013
		ES 2403206T T	16.05.2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/075753

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		US 2013196979 A	01.08.2013
WO 2010127152 A2	04.11.2010	None	
WO 2012139027 A1	11.10.2012	WO 2013101281 A	04.07.2013
WO 2012173521 A2	20.12.2012	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/075753

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

C07D 471/04 (2006.01) i
C07D 471/10 (2006.01) i
C07D 487/04 (2006.01) i
C07D 487/08 (2006.01) i
C07D 491/10 (2006.01) i
A61K 31/437 (2006.01) i
A61K 31/438 (2006.01) i
A61K 31/444 (2006.01) i
A61K 31/4545 (2006.01) i
A61K 31/496 (2006.01) i
A61K 31/501 (2006.01) i
A61K 31/5377 (2006.01) i
A61K 31/541 (2006.01) i
A61K 31/5513 (2006.01) i
A61P 35/00 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2013/075753

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D471/-, C07D487/-, C07D491/-, A61P35/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, REG, CAPLUS, 乙炔, 芳香环, 苯基, 激酶, 肿瘤, 癌, ethynyl, aryl, phenyl, carboxamide, kinase, tumour, cancer, 式(I)的结构式

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2007075869 A2 (ARIAD PHARM INC), 05. 7 月 2007 (05.07.2007), 参见说明书第 2-12、56-84、89-91 页	1-13
X	WO 2007133562 A2 (ARIAD PHARM INC), 22. 11 月 2007 (22.11.2007), 参见说明书第 2-13、55-63、68-70 页	1-13
X	HUANG, Wei-sheng 等, Discovery of 3-[2-(Imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)ethynyl]-4-methyl-N-[4-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]benzamide (AP24534), a Potent, Orally Active Pan-Inhibitor of Breakpoint Cluster Region-Abelson (BCR-ABL) Kinase Including the T315I Gatekeeper Mutant, Journal of Medicinal Chemistry (2010), 第 53 卷, 第 12 期, 第 4701-4719 页, 参见表 2-5	1-13

☒ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期
09. 8 月 2013 (09.08.2013)

国际检索报告邮寄日期
29.8 月 2013 (29.08.2013)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:
中华人民共和国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088
传真号: (86-10)62019451

受权官员

杨轶
电话号码: (86-10) 62086352

C(续). 相关文件

类 型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2010127152 A2 (IRM LLC), 04. 11 月 2010 (04.11.2010), 参见说明书第 135 页和权利要求 16	1、2、10、12、13
X	ZHOU, Tianjun 等, Structural mechanism of the pan-BCR-ABL inhibitor ponatinib (AP24534): lessons for overcoming kinase inhibitor resistance, Chemical Biology & Drug Design (2010), Volume Date 2011, 第 77 卷, 第 1 期, 第 1-11 页, 参见 2-3 页	1-6、10、13
X	THOMAS, Mathew 等, Discovery of 5-(arenethynyl) hetero-monocyclic derivatives as potent inhibitors of BCR-ABL including the T315I gatekeeper mutant, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2011), 第 21 卷, 第 12 期, 第 3743-3748 页, 参见表 1	1-6、10、13
PX	WO2012139027A1 (ARIAD PHARM INC), 11. 10 月 2012 (11.10.2012), 参见说明书第 21-38、53-92 页	1-13
PX	WO2012173521A2 (OBSCHESTVO S OGRANICHENNOY OTVETSTVENNOSTYOU “FUSION PHARMA”), 20. 12 月 2012 (20.12.2012), 参见说明书第 167-169、177-195、207-228 页和权利要求书	1-13
PX	DESAI, Bimbisar 等, Rapid Discovery of a Novel Series of Abl Kinase Inhibitors by Application of an Integrated Microfluidic Synthesis and Screening Platform, Journal of Medicinal Chemistry (26. 2 月 2013), 第 56 卷, 第 7 期, 第 3033-3047, 参见第 3035、3037-3040 页和表 4	1-13

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/075753

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO 2007075869 A2	05.07.2007	CA 2634923 A	05.07.2007
		AU 2006331673 A	05.07.2007
		AU 2006331673B B	28.02.2013
		US 2007191376 A	16.08.2007
		US 8114874 B	14.02.2012
		AU 2007249926 A	22.11.2007
		AU 2007249924 A	22.11.2007
		WO 2007133562 A	22.11.2007
		WO 2007133560 A	22.11.2007
		CA 2651822 A	22.11.2007
		CA 2650273 A	22.11.2007
		KR 20080081191 A	08.09.2008
		MX 2008008152 A	12.09.2008
		EP 1973545 A	01.10.2008
		MX 2008014289 A	26.11.2008
		MX 2008014290 A	26.11.2008
		EP 2023933 A	18.02.2009
		EP 2024366 A	18.02.2009
		KR 20090018104 A	19.02.2009
		KR 20090018942 A	24.02.2009
		CN 101389338 A	18.03.2009
		EA 200870514 A	28.04.2009
		JP 2009521462 A	04.06.2009
		US 2009149471 A	11.06.2009
		US 8278307 B	02.10.2012
		EA 200870515 A	30.06.2009
		US 2009176781 A	09.07.2009
		CN 101489558 A	22.07.2009
		CN 101490053 A	22.07.2009
		JP 2009536650 A	15.10.2009
		JP 2009536652 A	15.10.2009
		EA200870116 A	30.10.2009
		BRPI 0710328 A	09.08.2011
		BRPI 0710331 A	20.03.2012
		US 2012135986 A	31.05.2012
		EP 2495016 A	05.09.2012
		US 2013005738 A	03.01.2013

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/075753

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO 2007133562 A2	22.11.2007	US 2013018046 A	17.01.2013
		PT 1973545E E	11.02.2013
		DK 1973545T T	25.02.2013
		BRPI 0621098 A	02.04.2013
		JP 2013064004 A	11.04.2013
		CN 103044432 A	17.04.2013
		SI 1973545T T	30.04.2013
		ES 2403206T T	16.05.2013
		CA2634923 A	05.07.2007
		AU2006331673 A	05.07.2007
		AU2006331673B B	28.02.2013
		US2007191376 A	16.08.2007
		US8114874 B	14.02.2012
		AU2007249926 A	22.11.2007
		AU2007249924 A	22.11.2007
		WO2007133562 A	22.11.2007
		WO2007133560 A	22.11.2007
		CA2651822 A	22.11.2007
		CA2650273 A	22.11.2007
		KR20080081191 A	08.09.2008
		MX2008008152 A	12.09.2008
		EP1973545 AB	01.10.2008
		MX2008014289 A	26.11.2008
		MX2008014290 A	26.11.2008
		EP2023933 A	18.02.2009
		EP20070756231	08.05.2007
		EP2024366 A	18.02.2009
		KR20090018104 A	19.02.2009
		KR20090018942 A	24.02.2009
		EA200870514 A	28.04.2009
		US2009149471 A	11.06.2009
		US8278307 B	02.10.2012
		EA200870515 A	30.06.2009
		US2009176781 A	09.07.2009
		CN101490053 A	22.07.2009
		CN101489558 A	22.07.2009
		EA200870116 A	30.10.2009

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/075753

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		BRPI0710328 A	09.08.2011
		BRPI0710331 A	20.03.2012
		US2012135986 A	31.05.2012
		EP2495016 A	05.09.2012
		US2013005738 A	03.01.2013
		US2013018046 A	17.01.2013
		PT1973545E E	11.02.2013
		DK1973545T T	25.02.2013
		BRPI0621098 A	02.04.2013
		ES2403206T T	16.05.2013
		US2013196979 A	01.08.2013
WO 2010127152 A2	04.11.2010	无	
WO 2012139027 A1	11.10.2012	WO2013101281A	04.07.2013
WO 2012173521 A2	20.12.2012	无	

A. 主题的分类

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

C07D 471/04 (2006.01)i

C07D 471/10 (2006.01)i

C07D 487/04 (2006.01)i

C07D 487/08 (2006.01)i

C07D 491/10 (2006.01)i

A61K 31/437 (2006.01)i

A61K 31/438 (2006.01)i

A61K 31/444 (2006.01)i

A61K 31/4545 (2006.01)i

A61K 31/496 (2006.01)i

A61K 31/501 (2006.01)i

A61K 31/5377 (2006.01)i

A61K 31/541 (2006.01)i

A61K 31/5513 (2006.01)i

A61P 35/00 (2006.01)i

摘要

本发明涉及具有通式 I 的芳香环二取代乙炔衍生物，包含该化合物的药物组合物，以及该化合物和药物组合物用于治疗 and/或预防肿瘤的用途，其中 A、B、T、M、Ra、Rb、
 5 Rt、m、n 和 p 如本文所定义。

