



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113461670 A

(43)申请公布日 2021.10.01

(21)申请号 202010242796.7

A61K 31/496(2006.01)

(22)申请日 2020.03.31

A61K 31/4995(2006.01)

A61K 31/5377(2006.01)

(71)申请人 南京天印健华医药科技有限公司

A61K 31/444(2006.01)

地址 211100 江苏省南京市江宁区科学园
龙眠大道568号8号楼

A61P 35/00(2006.01)

(72)发明人 孔祥龙 周超 郑之祥

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001

代理人 王颖煜 杨骥

(51)Int.Cl.

C07D 401/14(2006.01)

C07D 471/04(2006.01)

C07D 519/00(2006.01)

A61K 31/4709(2006.01)

A61K 31/4545(2006.01)

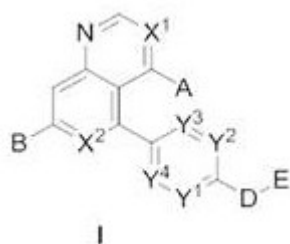
权利要求书27页 说明书147页

(54)发明名称

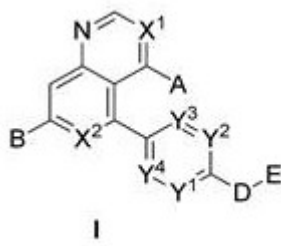
作为转染期间重排激酶抑制剂的新的化合物

(57)摘要

本发明涉及化合物、含有其的药物组合物以及它们的制备方法,和其作为转染期间重排(RET,Rearranged during transfection)激酶抑制剂的用途。所述化合物为式I所示的化合物,或其药学上可接受的盐、前药、异构体和稳定同位素衍生物。本发明还涉及所述化合物用于治疗或预防由RET激酶介导的相关疾病例如肿瘤的用途以及应用其治疗所述疾病的方法。



1. 根据式I的化合物,其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐:



其中:

X¹为CR¹或N; 优选为CH或N;

X²为CH或N;

条件是X¹、X²中至多有1个为N;

Y¹为CR²或N; 优选为CH或N; 最优选为N;

Y²为CR³或N; 优选为CH或N; 最优选为CH;

Y³为CR⁴或N; 优选为CH或N;

Y⁴为CR⁵或 N; 优选为CH或N; 最优选为CH;

条件是Y¹、Y²、Y³和Y⁴中至多有2个为N;

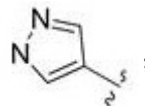
优选下列条件之一: Y¹-Y⁴都不为N; 仅Y¹或Y²为N; Y¹和Y²都为N; 或Y¹和Y³都为N;

进一步优选下列条件之一: 仅Y¹或Y²为N; 或Y¹和Y³都为N; 最优选下列条件之一: Y¹为N, Y²、Y³和Y⁴都为CH; 或Y¹和Y³为N, Y²和Y⁴为CH;

R¹-R⁵各自独立地选自氢、卤素、氰基、C1-C8烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、芳基、杂芳基、-OR⁶、-NR⁷R⁸、-OC(O)NR⁷R⁸、-C(O)OR⁶、-C(O)NR⁷R⁸、-NR⁹C(O)R⁶、-NR⁹C(O)NR⁷R⁸、-S(O)_mR⁶、-NR⁹S(O)_mR⁶、-SR⁶、-S(O)_mNR⁷R⁸或-NR⁹S(O)_mNR⁷R⁸, 其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、烯基或炔基任选被一个或多个选自卤素、氰基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、-OR¹⁰、-NR¹¹R¹², -OC(O)NR¹¹R¹²、-C(O)OR¹⁰、-C(O)NR¹¹R¹²、-NR¹¹C(O)R¹⁰、-NR¹³C(O)NR¹¹R¹²、-S(O)_mR¹⁰、-NR¹³S(O)_mR¹⁰、-SR¹⁰、-S(O)_mNR¹¹R¹²或-NR¹³S(O)_mNR¹¹R¹²的取代基所取代; 优选地, R¹-R⁵各自独立地选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、-OR⁶或-NR⁷R⁸; 进一步优选地, R¹-R⁵各自独立地选自氢、卤素或C1-C4烷基; 最优选地, R¹-R⁵都为氢;

A选自氢、卤素、氰基或C1-C8烷基; 优选地, A选自氢、卤素、氰基或C1-C6烷基; 进一步优选地, A选自氢、氰基或C1-C4烷基; 最优选地, A为氢;

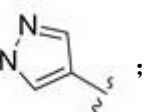
B选自氢、卤素、氰基、C1-C4烷基、-OR¹⁴或任选被取代的Ar¹; 优选地, B选自氢、卤素、-OR¹⁴或任选被取代的Ar¹; 最优选地, B选自氢、卤素、-OR¹⁴或R¹⁵



R¹⁴选自氢、C1-C8烷基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、芳基、杂芳基、烯基或炔基, 其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、烯基、炔基任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、C3-C8环烷基、任选被C1-C6烷基取代的4-8元杂环基的取代基所取代; 优选地, R¹⁴选自氢、C1-C6烷基、C3-C8环烷基或4-8元杂环基, 其中所述烷基、环烷基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、羟基、C3-C8环烷基、任选被C1-C6烷基取代的4-8元杂环基的取代基所取代; 进一步优选地, R¹⁴选自C1-C4烷基、C3-C6环烷基或4-6元杂环基, 其中所述烷基、环烷基、杂环基

任选被一个或多个选自卤素、羟基、任选被C1-C4烷基取代的4-6元杂环基的取代基所取代；
最优选地， R^{14} 为任选被1-甲基哌啶-4-基取代的C1-C4烷基；

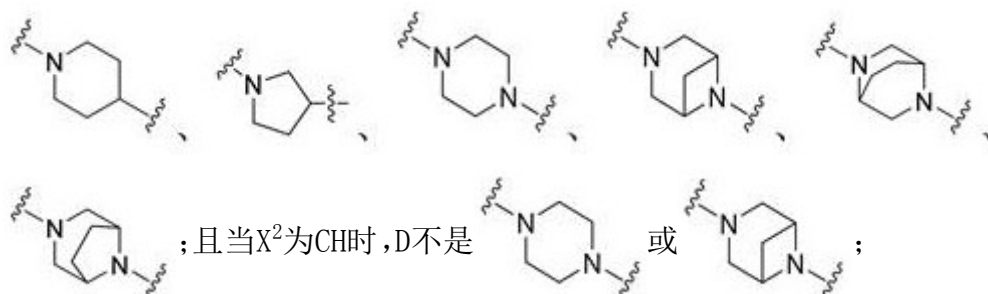
Ar^1 选自含有1-3个环上杂原子的5或6元杂芳基，其中所述杂原子各自独立地选自N、O、S；优选地， Ar^1 选自含有两个环上N原子的5或6元杂芳基；进一步优选地， Ar^1 选自含有两个环

上N原子的5元杂芳基；最优选地， Ar^1 为  ；

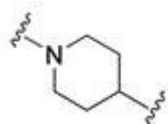
Ar^1 任选可被一个或多个取代基所取代，所述取代基各自独立地选自卤素、氰基、C1-C8烷基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、芳基、杂芳基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-OC(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^6$ 、 $-NR^9C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-NR^9S(O)_mR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)_mNR^7R^8$ 或 $-NR^9S(O)_mNR^7R^8$ ，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、烯基、炔基任选被一个或多个选自卤素、氰基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_mR^{10}$ 、 $-NR^{13}S(O)_mR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)_mNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{13}S(O)_mNR^{11}R^{12}$ 的取代基所取代；

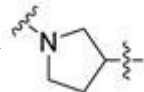
R^{15} 选自氢、C1-C8烷基、羟基C1-C8烷基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、芳基或杂芳基；优选地， R^{15} 选自氢、C1-C6烷基、羟基C1-C6烷基、C3-C8环烷基或4-8元杂环基；进一步优选地， R^{15} 选自氢、C1-C4烷基、羟基C1-C4烷基、C3-C6环烷基或含有1-2个选自N、O或S的杂原子的4-6元杂环基；最优选地， R^{15} 为C1-C4烷基；

D选自含有1-3个选自N、O的杂原子的4-8元亚杂环基、6-8元亚稠杂环基或7-11元亚螺杂环基；优选地，D选自含有1-2个N的4~6元亚杂环基或含有1-2个N的6~8元亚稠杂环基；最优选地，D选自：

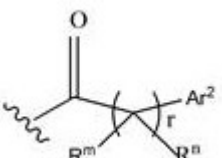


D任选被一个选自卤素、氰基、羟基、氨基或C1-C8烷基的取代基所取代，其中所述烷基任选被一个选自下列的取代基所取代：卤素、羟基、单或二(C1-C8烷基)氨基、 N -(C1-C8烷基)- N -(C1-C4烷基羰基)氨基、任选被卤素、羟基、(C1-C4烷基)羰基或C1-C8烷基取代的4-8元杂环基；优选地，D任选被一个选自卤素、氰基、羟基、氨基或C1-C6烷基的取代基所取代，其中所述烷基任选被一个选自下列的取代基所取代：卤素、羟基、单或二(C1-C6烷基)氨基、 N -(C1-C6烷基)- N -(C1-C4烷基羰基)氨基、任选被卤素、羟基、(C1-C4烷基)羰基或C1-C6烷基取代的4-6元杂环基；进一步优选地，D任选被一个选自羟基、氨基或C1-C6烷基的取代基所取代，其中所述烷基任选被一个选自下列的取代基所取代：羟基、单或二(C1-C4烷基)氨基、 N -(C1-C4烷基)- N -(C1-C4烷基羰基)氨基、任选被(C1-C4烷基)羰基或C1-C6烷基取代的4-6元杂环基；最优选地，D任选被一个选自羟基、氨基或C1-C4烷基的取代基取代，所述烷基任选被一个选自羟基、二(C1-C4烷基)氨基、 N -乙酰基- N -甲基氨基、吗啉-4-基、1-乙基哌

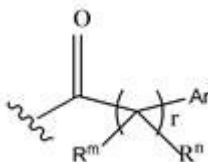
嗪-4-基或1-乙酰基哌嗪-4-基的取代基所取代;其中对于 , 若取代基为羟基,

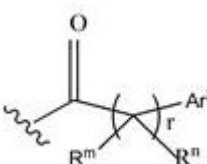
则在其3-位取代;若取代基为羟基以外的其它取代基,则在其4-位取代;对于 , 取

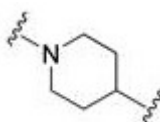
代基为羟基或氨基,在其4-位取代;

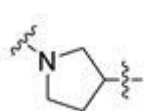
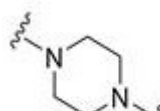
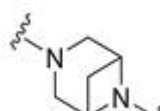
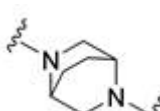
E选自氨基、 NHC(O)R^X 、 -C(O)R^Y 、、 -OR^6 、 $\text{-NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{-OC(O)NR}^7\text{R}^8$ 、 -C(O)

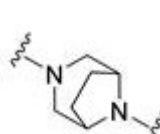
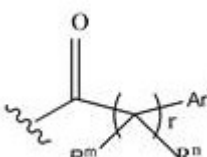
OR^6 、 $\text{-C(O)NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{-NR}^9\text{C(O)NR}^7\text{R}^8$ 、 -S(O)mR^6 、 $\text{-NR}^9\text{S(O)mR}^6$ 、 -SR^6 、 $\text{-S(O)mNR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{-NR}^9\text{S(O)mNR}^7\text{R}^8$ 、
或 $\text{-CH}_2\text{-Ar}^2$;优选地, E选自氨基、杂芳基氧基、 -NHC(O)R^X 、 $\text{-SO}_2\text{(C1-C8)烷基}$ 、 -C(O)R^Y 、

、或 $\text{-CH}_2\text{-Ar}^2$;进一步优选地, E选自氨基、吡啶氧基、 -NHC(O)R^X 、 $\text{-SO}_2\text{(C1-C6)}$

烷基、 -C(O)R^Y 、、或 $\text{-CH}_2\text{-Ar}^2$;

最优选地,当D为  时, E选自氨基、 -NHC(O)R^X 或 $\text{-SO}_2\text{(C1-C4)烷基}$;当D为

 时, E为吡啶-2-氧基;当D为 、、、

 时, E选自 -C(O)R^Y 、、 $\text{-SO}_2\text{(C1-C4)烷基}$ 、或 $\text{-CH}_2\text{-Ar}^2$;

R^X 选自C1-C8烷氧基、任选被取代的芳基、任选被取代的含有1或2个选自N、O、S的杂原子的杂芳基、任选被取代的C1-C8烷基、任选被取代的含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-8元杂环基、C3-C8环烷基或任选被C1-C8烷基取代的氨基;所述任选的取代基选自卤素、硝基、氰基、羟基、C1-C8烷氧基或C3-C8环烷基;优选地, R^X 选自C1-C6烷氧基、任选被取代的6元芳基、任选被取代的含有1或2个选自N、O的杂原子的5-6元杂芳基、任选被取代的C1-C6烷基、任选被取代的含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-6元杂环基、C3-C6环烷基或任选被C1-C6烷基取代的氨基;所述任选的取代基选自卤素、羟基、C1-C6烷氧基或C3-C6环烷基;最优选

地, R^X 选自C1-C4烷氧基、任选被单或二取代的苯基、任选被单或二取代的吡啶基、含有1或2个选自N、O的杂原子的5元杂芳基、任选被取代的C1-C4烷基、任选被取代的含有1或2个选自N、O的杂原子的4-6元杂环基、C3-C6环烷基或任选被C1-C4烷基取代的氨基;所述任选的取代基选自卤素、羟基、C1-C4烷氧基或C3-C6环烷基;

R^Y 选自任选被取代的氨基、C1-C8烷基、含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-8元杂环基、或C3-C8环烷基,所述取代基选自任选被芳基或杂芳基取代的C1-C8烷基;优选地, R^Y 选自任选被取代的氨基、C1-C6烷基、含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-6元杂环基、或C3-C6环烷基,所述取代基选自任选被芳基取代的C1-C6烷基;最优选地, R^Y 选自任选被C1-C4烷基或苄基取代的氨基、C1-C4烷基、含有1或2个选自N、O的杂原子的4-6元杂环基或C3-C6环烷基;

Ar^2 选自任选被取代的芳基或杂芳基,所述取代基选自卤素、羟基、氨基或C1-C8烷氧基;优选地, Ar^2 选自任选被单或二取代的5-6元芳基或杂芳基,所述取代基选自卤素、C1-C6烷氧基;最优选地, Ar^2 选自任选被单或二取代的苯基、任选被单或二取代的吡啶基,所述取代基选自卤素、C1-C4烷氧基;

R^m 、 R^n 各自独立地选自氢、羟基、C1-C8烷基或羟基C1-C8烷基,或 R^m 、 R^n 与其连接的碳原子一起形成C3-C8环烷基;优选地, R^m 、 R^n 各自独立地选自氢、羟基、C1-C6烷基或羟基C1-C6烷基,或 R^m 、 R^n 与其连接的碳原子一起形成C3-C6环烷基;最优选地, R^m 、 R^n 各自独立地选自氢、羟基或羟基C1-C4烷基,或 R^m 、 R^n 与其连接的碳原子一起形成环丙基;

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、C1-C8烷基、C1-C8烷氧基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、杂芳基、芳基、C2-C8烯基或C2-C8炔基;

r 选自0、1、2或3;优选地, r 选自0、1或2;

m 选自1或2。

2. 如权利要求1所述的式I化合物,其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐,其中

X^1 为CR¹或N;

X^2 为CH或N;

条件是 X^1 、 X^2 中至多有1个为N;

Y^1 为CR²或N;

Y^2 为CR³或N;

Y^3 为CR⁴或N;

Y^4 为CR⁵或 N;

且满足下列条件之一: Y^1 - Y^4 都不为N;仅 Y^1 或 Y^2 为N; Y^1 和 Y^2 都为N;或 Y^1 和 Y^3 都为N;

R^1 - R^5 各自独立地选自氢、卤素、氰基、C1-C8烷基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、芳基、杂芳基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-OC(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、

$-NR^9C(O)R^6$ 、 $-NR^9C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-NR^9S(O)_mR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)_mNR^7R^8$ 或 $-NR^9S(O)_mNR^7R^8$;

A选自氢、卤素、氰基或C1-C6烷基;

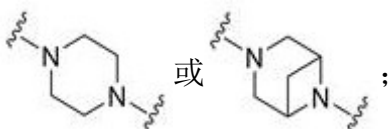
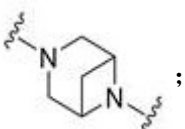
B选自氢、卤素、 $-OR^{14}$ 或任选被取代的 Ar^1 ;

R^{14} 选自氢、C1-C6烷基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、芳基、杂芳基、烯基或炔基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、烯基、炔基任选被一个或多个选自下列的取代基所取代:卤素、氰基、羟基、C3-C8环烷基、任选被C1-C6烷基取代的4-8元杂环基;

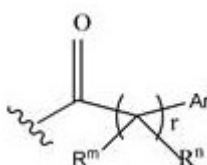
Ar¹选自含有1-3个环上杂原子的5或6元杂芳基,其中所述杂原子各自独立地选自N、O、S;

Ar¹任选可被一个或多个取代基所取代,所述取代基各自独立地选自卤素、氰基、C1-C8烷基、C3-C8环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、-OR⁶、-NR⁷R⁸、-OC(O)NR⁷R⁸、-C(O)OR⁶、-C(O)R⁶、-C(O)NR⁷R⁸、-NR⁹C(O)R⁶、-NR⁹C(O)NR⁷R⁸、-S(O)_mR⁶、-NR⁹S(O)_mR⁶、-SR⁶、-S(O)_mNR⁷R⁸或-NR⁹S(O)_mNR⁷R⁸;

D选自含有1-2个N的4~6元亚杂环基或含有1-2个N的6~8元亚稠杂环基,且当X²为CH

时,D不是  或  ;

D任选被一个选自卤素、氰基、羟基、氨基、或C1-C8烷基的取代基所取代,其中所述烷基任选被一个选自下列的取代基所取代:卤素、羟基、单或二(C1-C8烷基)氨基、N-(C1-C8烷基)-N-(C1-C4烷基羰基)氨基、任选被卤素、羟基、(C1-C4烷基)羰基或C1-C8烷基取代的4-8元杂环基;

E选自氨基、NHC(O)R^x、-C(O)R^y、、-OR⁶、-NR⁷R⁸、-OC(O)NR⁷R⁸、-C(O)OR⁶、-C(O)NR⁷R⁸、-NR⁹C(O)NR⁷R⁸、-S(O)_mR⁶、-NR⁹S(O)_mR⁶、-SR⁶、-S(O)_mNR⁷R⁸、-NR⁹S(O)_mNR⁷R⁸、或-CH₂-Ar²;

R^x选自C1-C8烷氧基、任选被取代的芳基、任选被取代的含有1或2个选自N、O、S的杂原子的杂芳基、任选被取代的C1-C8烷基、任选被取代的含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-8元杂环基、C3-C8环烷基或任选被C1-C8烷基取代的氨基;所述任选的取代基选自卤素、硝基、氰基、羟基、C1-C8烷氧基或C3-C8环烷基;

R^y选自任选被取代的氨基、C1-C8烷基、含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-8元杂环基、或C3-C8环烷基,所述取代基选自任选被芳基或杂芳基取代的C1-C8烷基;

Ar²选自任选被取代的芳基或杂芳基,所述取代基选自卤素、羟基、氨基或C1-C8烷氧基;

R^m、Rⁿ各自独立地选自氢、羟基、C1-C8烷基、羟基C1-C8烷基,或R^m、Rⁿ与其连接的碳原子一起形成C3-C8环烷基;

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、C1-C8烷基、C1-C8烷氧基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、杂芳基、芳基、C2-C8烯基或C2-C8炔基;

m为1或2;

r为0、1、2或3。

3. 如权利要求1所述的式I化合物,其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐, 其中

X¹为CR¹或N;

X²为CH或N;

条件是X¹、X²中至多有1个为N;

Y¹为CR²或N;

Y^2 为 CR^3 或N;

Y^3 为 CR^4 或N;

Y^4 为 CR^5 或N;

且满足下列条件之一: Y^1 - Y^4 都不为N;仅 Y^1 或 Y^2 为N; Y^1 和 Y^2 都为N;或 Y^1 和 Y^3 都为N;

R^1 - R^5 各自独立地选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、 $-OR^6$ 或 $-NR^7R^8$;

A选自氢、卤素、氰基或C1-C6烷基;

B选自氢、卤素、 $-OR^{14}$ 或任选被取代的 Ar^1 ;

R^{14} 选自氢、C1-C6烷基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、芳基、杂芳基、烯基或炔基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、烯基、炔基任选被一个或多个选自下列的取代基所取代:卤素、氰基、羟基、C3-C8环烷基、或任选被C1-C6烷基取代的4-8元杂环基;

Ar^1 选自含有两个环上N原子的5或6元杂芳基;

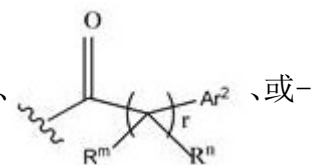
Ar^1 任选可被一个或多个取代基所取代,所述取代基各自独立地选自卤素、氰基、C1-C8烷基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、芳基、杂芳基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-OC(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^6$ 、 $-NR^9C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-NR^9S(O)_mR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)_mNR^7R^8$ 或 $-NR^9S(O)_mNR^7R^8$;

D选自含有1-2个N的4~6元亚杂环基或含有1-2个N的6~8元亚稠杂环基,且当 X^2 为CH

时,D不是  ;

D任选被一个选自卤素、氰基、羟基、氨基、C1-C8烷基的取代基所取代,其中所述烷基任选被一个选自下列的取代基所取代:卤素、羟基、单或二(C1-C8烷基)氨基、 N -(C1-C8烷基)- N -(C1-C4烷基羰基)氨基、任选被卤素、羟基、(C1-C4烷基)羰基或C1-C8烷基取代的4-8元杂环基;

E选自氨基、杂芳基氧基、 $-NHC(O)R^X$ 、 $-SO_2$ (C1-C8)烷基、 $-C(O)R^Y$ 、



CH_2-Ar^2 ;

R^X 选自C1-C8烷氧基、任选被取代的芳基、任选被取代的含有1或2个选自N、O、S的杂原子的杂芳基、任选被取代的C1-C8烷基、任选被取代的含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-8元杂环基、C3-C8环烷基或任选被C1-C8烷基取代的氨基;所述任选的取代基选自卤素、硝基、氰基、羟基、C1-C8烷氧基或C3-C8环烷基;

R^Y 选自任选被取代的氨基、C1-C8烷基、含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-8元杂环基、或C3-C8环烷基,所述取代基选自任选被芳基或杂芳基取代的C1-C8烷基;

Ar^2 选自任选被取代的芳基或杂芳基,所述取代基选自卤素、羟基、氨基、C1-C8烷氧基;

R^m 、 R^n 各自独立地选自氢、羟基、C1-C8烷基、羟基C1-C8烷基,或 R^m 、 R^n 与其连接的碳原子一起形成C3-C8环烷基;

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、C1-C8烷基、C1-C8烷氧基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、杂芳基、芳基、C2-C8烯基或C2-C8炔基;

m为1或2;

r为0、1、2或3。

4. 如权利要求1所述的式I化合物,其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐,其中

X^1 为 CR^1 或N;

X^2 为CH或N;

条件是 X^1 、 X^2 中至多有1个为N;

Y^1 为 CR^2 或N;

Y^2 为 CR^3 或N;

Y^3 为 CR^4 或N;

Y^4 为 CR^5 或 N;

且满足下列条件之一: Y^1 - Y^4 都不为N;仅 Y^1 或 Y^2 为N;或 Y^1 和 Y^3 都为N;

R^1 - R^5 各自独立地选自氢、卤素或C1-C4烷基;

A选自氢、氰基或C1-C4烷基;

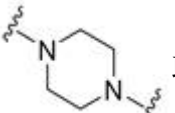
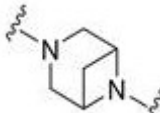
B选自氢、卤素、 $-OR^{14}$ 或任选被取代的 Ar^1 ;

R^{14} 选自氢、C1-C6烷基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、芳基、杂芳基、烯基或炔基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基、烯基、炔基任选被一个或多个选自下列的取代基所取代:卤素、氰基、羟基、C3-C8环烷基、任选被C1-C6烷基取代的4-8元杂环基;

Ar^1 选自含有两个环上N原子的5元杂芳基;

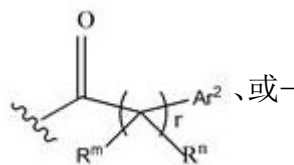
Ar^1 任选可被一个或多个取代基所取代,所述取代基各自独立地选自卤素、氰基、C1-C8烷基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、芳基、杂芳基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-OC(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^6$ 、 $-NR^9C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-NR^9S(O)_mR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)_mNR^7R^8$ 、 $-NR^9S(O)_mNR^7R^8$;

D选自含有1-2个N的4~6元亚杂环基或含有1-2个N的6~8元亚稠杂环基,且当 X^2 为CH

时,D不是  或  ;

D任选被一个选自卤素、氰基、羟基、氨基、C1-C6烷基的取代基所取代,其中所述烷基任选被一个选自下列的取代基所取代:卤素、羟基、单或二(C1-C6烷基)氨基、*N*-(C1-C6烷基)-*N*-(C1-C4烷基羰基)氨基、任选被卤素、羟基、(C1-C4烷基)羰基或C1-C6烷基取代的4-6元杂环基;

E选自氨基、杂芳基氧基、 $-NHC(O)R^X$ 、 $-SO_2$ (C1-C8)烷基、 $-C(O)R^Y$ 、



CH_2-Ar^2 ;

R^X 选自C1-C8烷氧基、任选被取代的芳基、任选被取代的含有1或2个选自N、O、S的杂原子的杂芳基、任选被取代的C1-C8烷基、任选被取代的含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-8元杂环基、C3-C8环烷基或任选被C1-C8烷基取代的氨基;所述任选的取代基选自卤素、硝基、

氰基、羟基、C1-C8烷氧基或C3-C8环烷基；

R^y 选自任选被取代的氨基、C1-C8烷基、含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-8元杂环基、或C3-C8环烷基，所述取代基选自任选被芳基或杂芳基取代的C1-C8烷基；

Ar^2 选自任选被取代的芳基或杂芳基，所述取代基选自卤素、羟基、氨基、C1-C8烷氧基；

R^m 、 R^n 各自独立地选自氢、羟基、C1-C8烷基、羟基C1-C8烷基，或 R^m 、 R^n 与其连接的碳原子一起形成C3-C8环烷基；

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、C1-C8烷基、C1-C8烷氧基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、杂芳基、芳基、C2-C8烯基或C2-C8炔基；

m 为1或2；

r 为0、1、2或3。

5. 如权利要求1所述的式I化合物，其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，其中

X^1 为CH或N；

X^2 为CH或N；

条件是 X^1 、 X^2 中至多有1个为N；

Y^1 为CH或N；

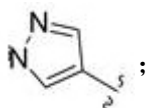
Y^2 为CH或N；

Y^3 为CH或N；

Y^4 为CH或N；

且满足下列条件之一： Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 都为CH；仅 Y^1 或 Y^2 为N；或 Y^1 和 Y^3 都为N；

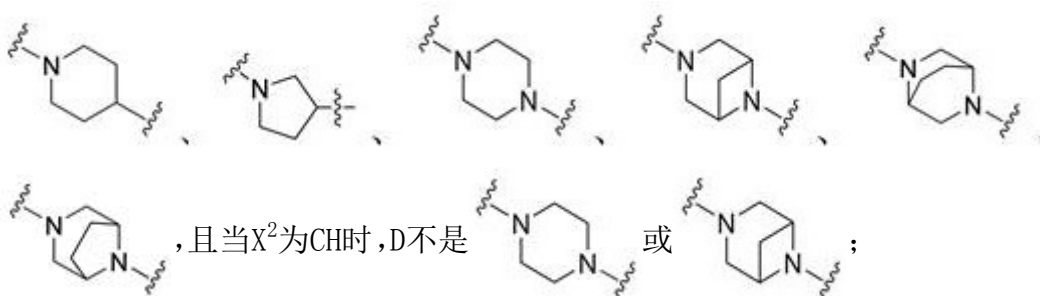
A为氢；

B选自氢、卤素、 $-OR^{14}$ 或 R^{15} ；

R^{14} 选自氢、C1-C6烷基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、芳基、杂芳基、烯基或炔基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、烯基或炔基任选被一个或多个选自下列的取代基所取代：卤素、氰基、羟基、C3-C8环烷基、任选被C1-C6烷基取代的4-8元杂环基；

R^{15} 选自氢、C1-C8烷基、羟基C1-C8烷基、C3-C8环烷基、含有1-2个选自N、O、S的杂原子的4-8元杂环基、芳基或杂芳基；

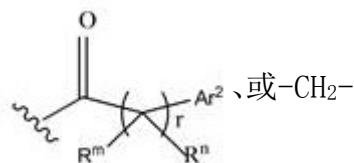
D选自：



D任选被一个选自卤素、氰基、羟基、氨基或C1-C6烷基的取代基所取代，其中所述烷基任选被一个选自下列的取代基所取代：卤素、羟基、单或二(C1-C6烷基)氨基、N-(C1-C6烷

基)-N-(C1-C4烷基羰基)氨基、任选被卤素、羟基、(C1-C4烷基)羰基或C1-C6烷基取代的4-6元杂环基；

E选自氨基、吡啶氧基、-NHC(O)R^x、SO₂(C1-C6)烷基、-C(O)R^y、



Ar²；

R^x选自C1-C8烷氧基、任选被取代的芳基、任选被取代的含有1或2个选自N、O、S的杂原子的杂芳基、任选被取代的C1-C8烷基、任选被取代的含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-8元杂环基、C3-C8环烷基或任选被C1-C8烷基取代的氨基；所述任选的取代基选自卤素、硝基、氰基、羟基、C1-C8烷氧基或C3-C8环烷基；

R^y选自任选被取代的氨基、C1-C8烷基、含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-8元杂环基、或C3-C8环烷基，所述取代基选自任选被芳基或杂芳基取代的C1-C8烷基；

Ar²选自任选被取代的芳基或杂芳基，所述取代基选自卤素、羟基、氨基或C1-C8烷氧基；

R^m、Rⁿ各自独立地选自氢、羟基、C1-C8烷基、羟基C1-C8烷基，或R^m、Rⁿ与其连接的碳原子一起形成C3-C8环烷基；

r为0、1、2或3。

6. 如权利要求1所述的式I化合物，其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐，其中

X¹为CH或N；

X²为CH或N；

条件是X¹、X²中至多有1个为N；

Y¹为CH或N；

Y²为CH或N；

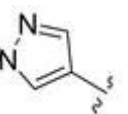
Y³为CH或N；

Y⁴为CH或N；

且满足下列条件之一：Y¹、Y²、Y³和Y⁴都为CH；仅Y¹或Y²为N；或Y¹和Y³都为N；

A为氢；

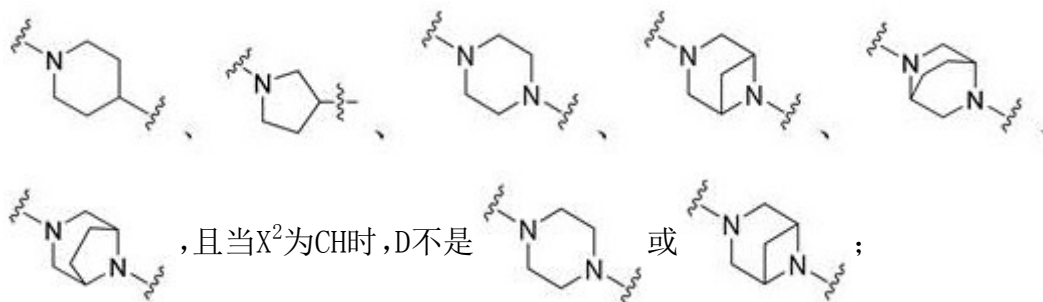
B选自氢、卤素、-OR¹⁴或R¹⁵；



R¹⁴选自氢、C1-C6烷基、C3-C8环烷基或4-8元杂环基，其中所述烷基、环烷基、杂环基任选被一个或多个选自下列的取代基所取代：卤素、羟基、C3-C8环烷基、任选被C1-C6烷基取代的4-8元杂环基；

R¹⁵选自氢、C1-C6烷基、羟基C1-C6烷基、C3-C8环烷基、或含有1-2个选自N、O、S的杂原子的4-8元杂环基；

D选自：



D任选被一个选自羟基、氨基或C1-C6烷基的取代基所取代,其中所述烷基任选被一个选自下列的取代基所取代:单或二(C1-C6烷基)氨基、N-(C1-C6烷基)-N-(C1-C4烷基)羰基氨基、任选被C1-C6烷基、乙酰基取代的4-6元杂环基;

E选自氨基、吡啶氧基、 $-NHC(O)R^X$ 、 SO_2 (C1-C6)烷基、 $-C(O)R^Y$ 、、或 $-CH_2-$

Ar^2 ;

R^X 选自C1-C6烷氧基、任选被取代的6元芳基、任选被取代的含有1或2个选自N、O的杂原子的5-6元杂芳基、任选被取代的C1-C6烷基、任选被取代的含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-6元杂环基、C3-C6环烷基或任选被C1-C6烷基取代的氨基;所述任选的取代基选自卤素、羟基、C1-C6烷氧基或C3-C6环烷基;

R^Y 选自任选被取代的氨基、C1-C6烷基、含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-6元杂环基、或C3-C6环烷基,所述取代基选自任选被芳基取代的C1-C6烷基;

Ar^2 选自任选被单或二取代的5-6元芳基或杂芳基,所述取代基选自卤素或C1-C6烷氧基;

R^m 、 R^n 各自独立地选自氢、羟基、C1-C6烷基或羟基C1-C6烷基,或 R^m 、 R^n 与其连接的碳原子一起形成C3-C6环烷基;

r为0、1、2或3。

7.如权利要求1所述的式I化合物,其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐,其中

X^1 为CH或N;

X^2 为CH或N;

条件是 X^1 、 X^2 中至多有1个为N;

Y^1 为N, Y^2 、 Y^3 和 Y^4 都为CH;或 Y^1 和 Y^3 为N, Y^2 和 Y^4 为CH;

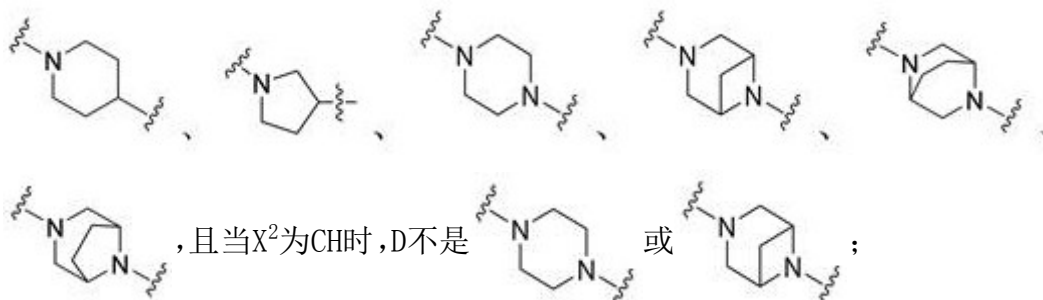
A为氢;

B选自氢、卤素、 $-OR^{14}$ 或 R^{15} ;

R^{14} 选自C1-C4烷基、C3-C6环烷基或4-6元杂环基,其中所述烷基、环烷基或杂环基任选被一个或多个选自下列的取代基所取代:卤素、羟基、任选被C1-C4烷基取代的4-6元杂环基;

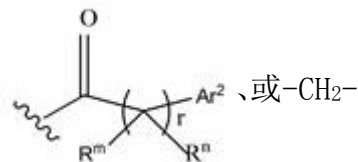
R^{15} 选自氢、C1-C4烷基、羟基C1-C4烷基、C3-C6环烷基或含有1-2个各自独立地选自N、O或S的杂原子的4-6元杂环基；

D选自：



D任选被一个选自羟基、氨基或C1-C4烷基的取代基所取代,所述烷基任选被一个选自羟基、二(C1-C4烷基)氨基、*N*-乙酰基-*N*-甲基氨基、吗啉-4-基、1-乙基哌嗪-4-基或1-乙酰基哌嗪-4-基的取代基所取代；

E选自氨基、吡啶氧基、 $-NHC(O)R^X$ 、 SO_2 (C1-C6)烷基、 $-C(O)R^Y$ 、



Ar^2 ；

R^X 选自C1-C4烷氧基、任选被单或二取代的苯基、任选被单或二取代的吡啶基、含有1或2个选自N、O的杂原子的5元杂芳基、任选被取代的C1-C4烷基、任选被取代的含有1或2个选自N、O的杂原子的4-6元杂环基、C3-C6环烷基或任选被C1-C4烷基取代的氨基；所述任选的取代基选自卤素、羟基、C1-C4烷氧基或C3-C6环烷基；

R^Y 选自任选被C1-C4烷基或苄基取代的氨基、C1-C4烷基、含有1或2个选自N、O的杂原子的4-6元杂环基或C3-C6环烷基；

Ar^2 选自任选被单或二取代的苯基、任选被单或二取代的吡啶基,所述取代基选自卤素或C1-C4烷氧基；

R^m 、 R^n 各自独立地选自氢、羟基、羟基C1-C4烷基,或 R^m 、 R^n 与其连接的碳原子一起形成环丙基；

r 为0、1或2。

8. 如权利要求1所述的式I化合物,其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐,其中

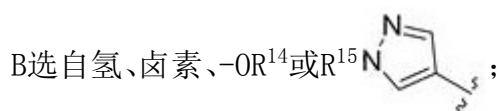
X^1 为CH或N；

X^2 为CH或N；

条件是 X^1 、 X^2 中至多有1个为N；

Y^1 为N, Y^2 、 Y^3 和 Y^4 都为CH；或 Y^1 和 Y^3 为N, Y^2 和 Y^4 为CH；

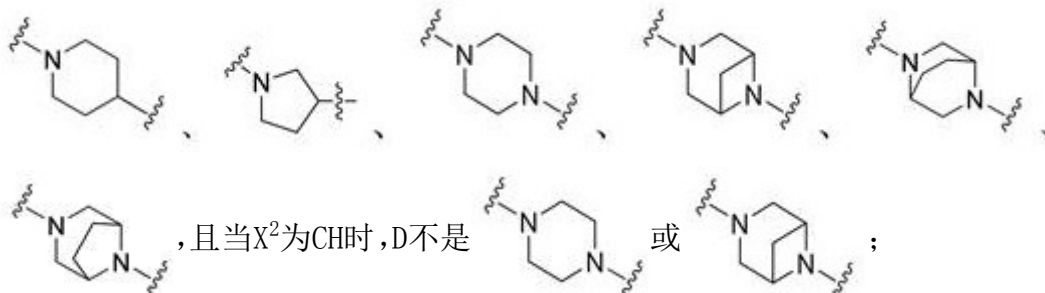
A为氢；



R^{14} 选自任选被1-甲基哌啶-4-基取代的C1-C4烷基；

R^{15} 为 C1-C4烷基；

D选自



D任选被一个选自羟基、氨基或C1-C4烷基的取代基取代,所述烷基任选被一个选自羟基、二(C1-C4烷基)氨基、*N*-乙酰基-*N*-甲基氨基、吗啉-4-基、1-乙基哌嗪-4-基或1-乙酰基哌嗪-4-基的取代基所取代；

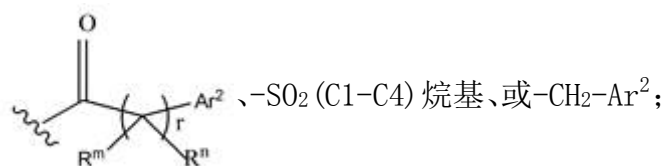
其中对于 ,若取代基为羟基,则在其3-位取代;若取代基为羟基以外的其它

取代基,则在其4-位取代;对于 ,取代基为羟基或氨基,在其4-位取代;

当D为 时,E选自氨基、-NHC(O) R^x 或-SO₂(C1-C4)烷基；

当D为 时,E为吡啶-2-氧基；

当D为 , , 或 时,E选自-C(O) R^y 、



R^x 选自C1-C4烷氧基、任选被单或二取代的苯基、任选被单或二取代的吡啶基、含有1或2个选自N、O的杂原子的5元杂芳基、任选被取代的C1-C4烷基、任选被取代的含有1或2个选自N、O的杂原子的4-6元杂环基、C3-C6环烷基或任选被C1-C4烷基取代的氨基；所述任选的取代基选自卤素、羟基、C1-C4烷氧基或C3-C6环烷基；

R^y 选自任选被C1-C4烷基或苄基取代的氨基、C1-C4烷基、含有1或2个选自N、O的杂原子的4-6元杂环基或C3-C6环烷基；

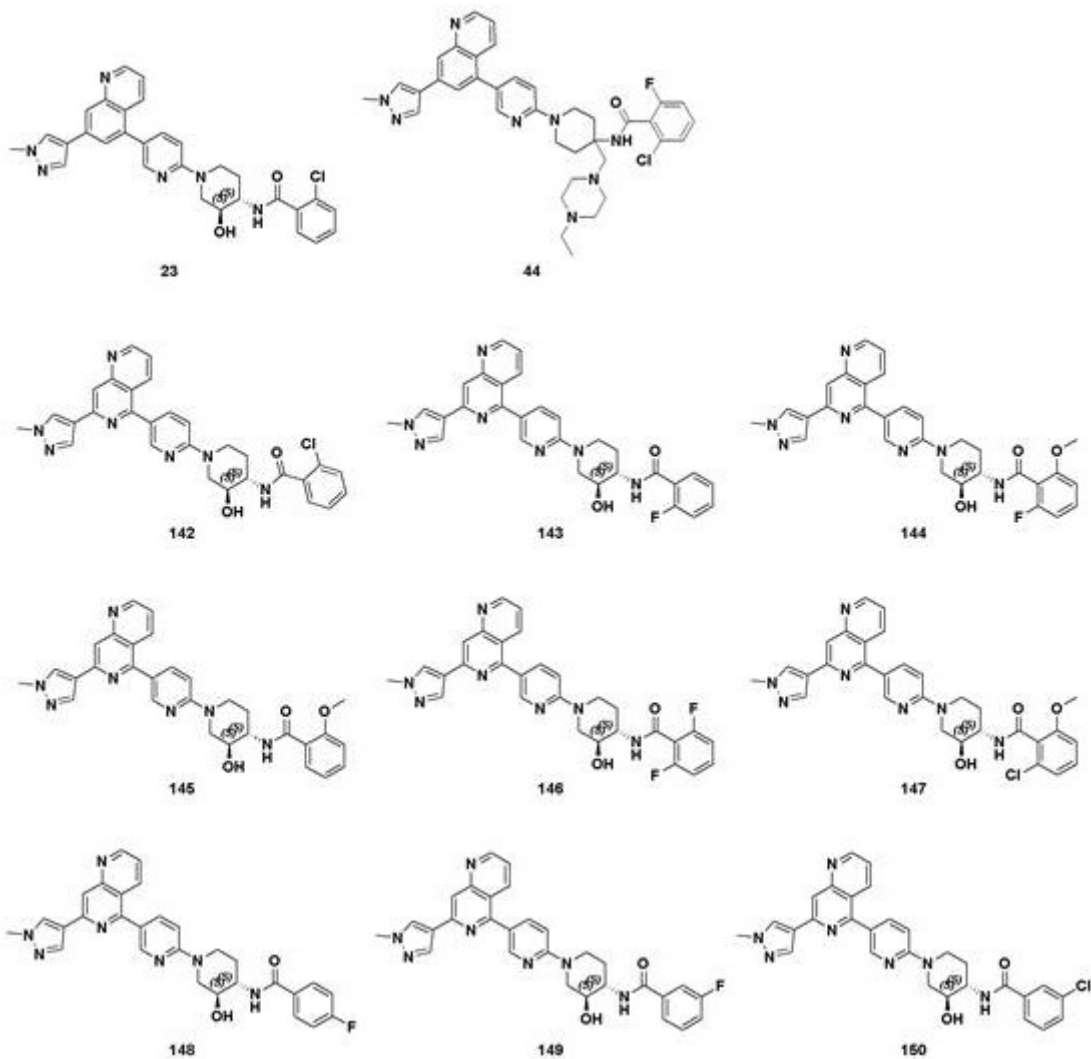
Ar²选自任选被单或二取代的苯基、任选被单或二取代的吡啶基,所述取代基选自卤素、

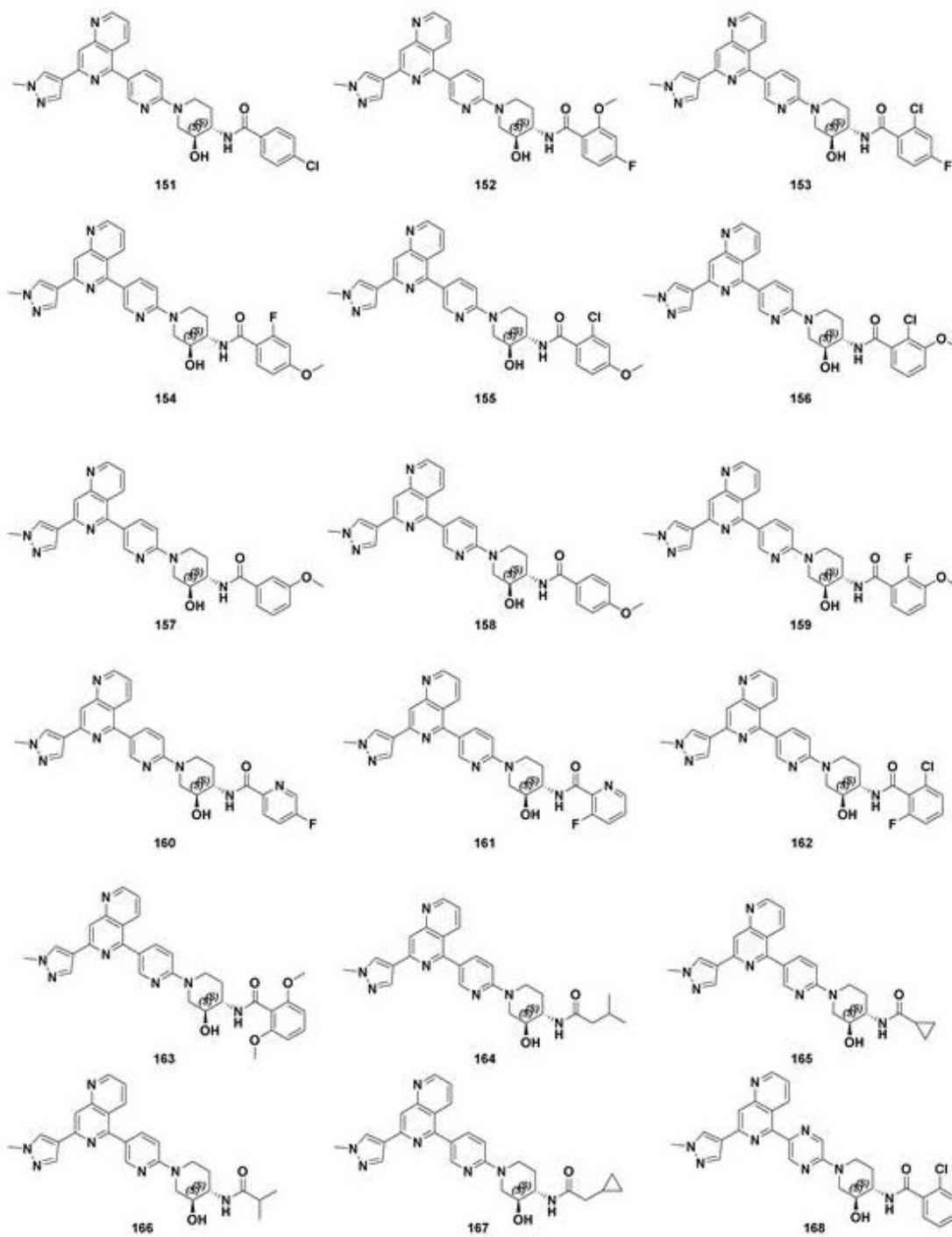
C1-C4烷氧基；

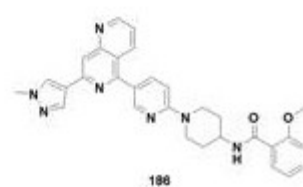
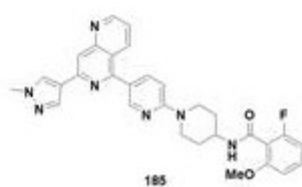
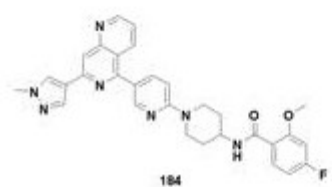
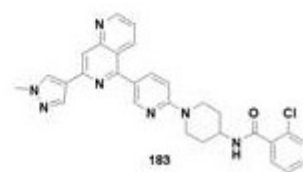
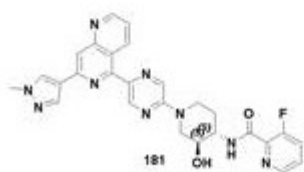
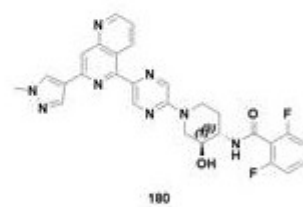
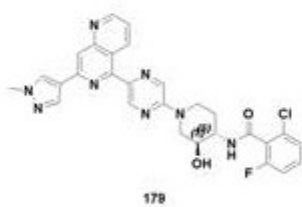
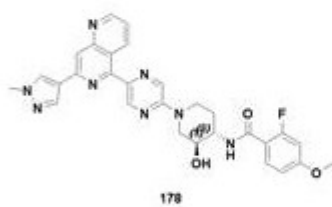
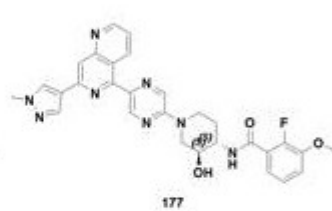
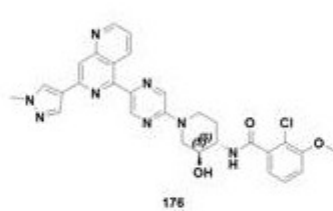
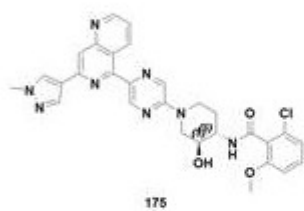
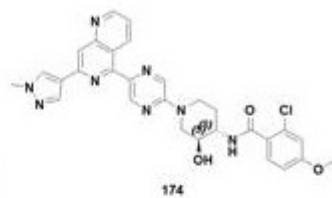
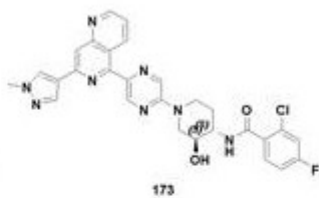
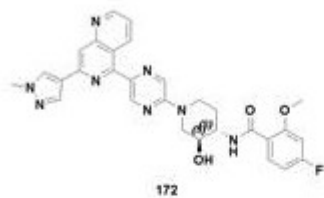
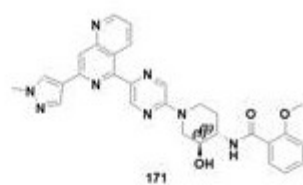
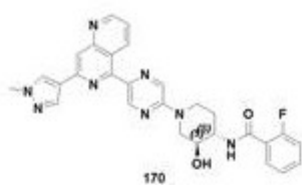
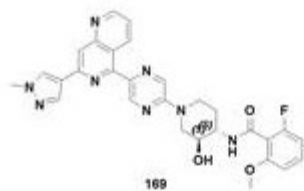
R^m 、 R^n 各自独立地选自氢、羟基、羟基C1-C4烷基,或 R^m 、 R^n 与其连接的碳原子一起形成环丙基;

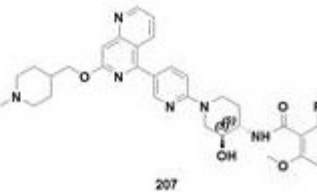
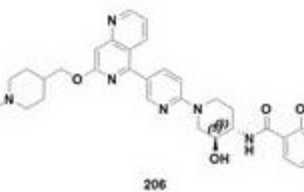
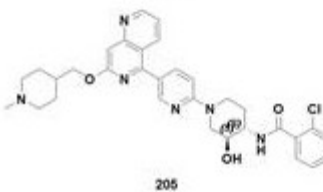
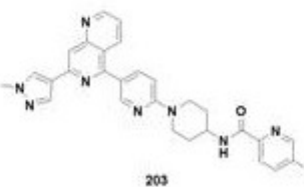
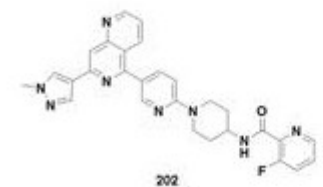
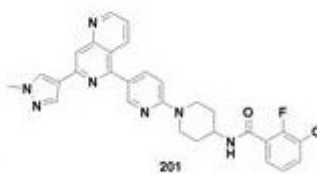
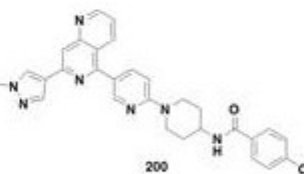
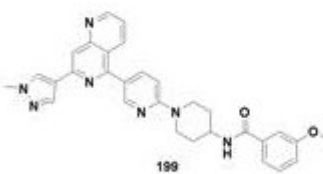
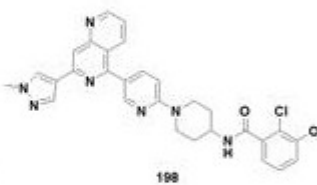
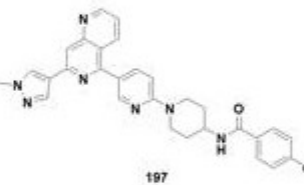
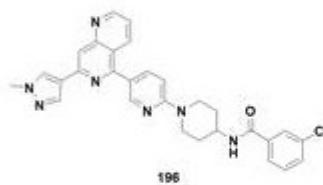
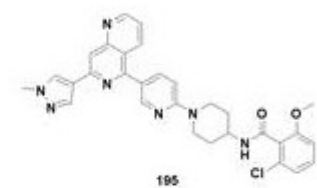
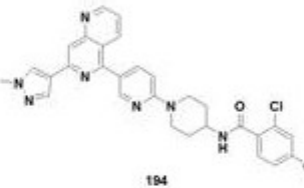
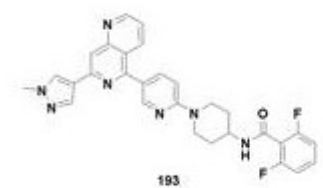
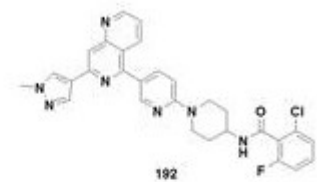
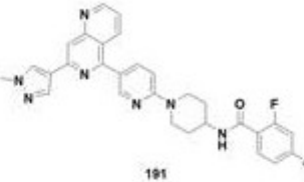
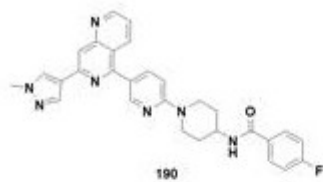
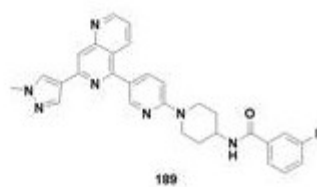
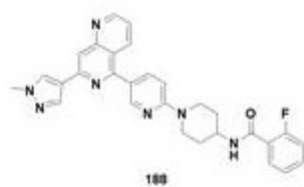
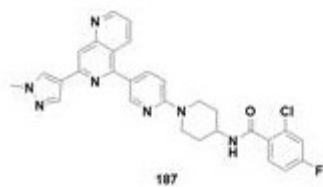
r为0、1或2。

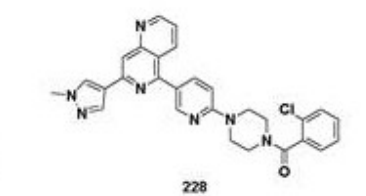
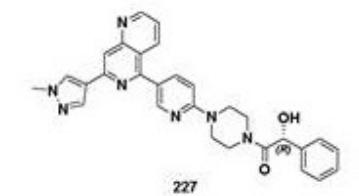
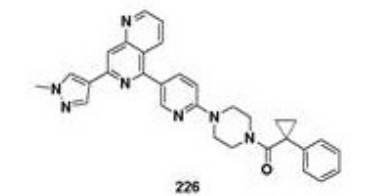
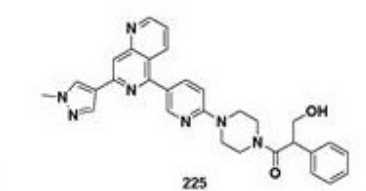
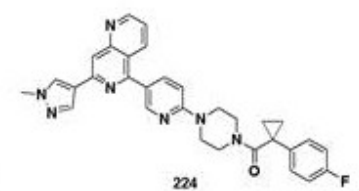
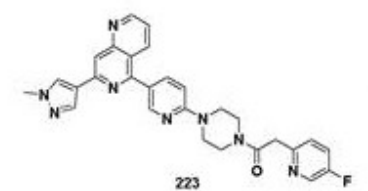
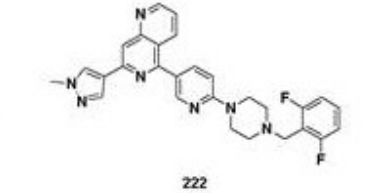
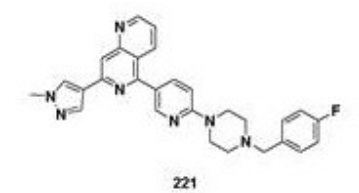
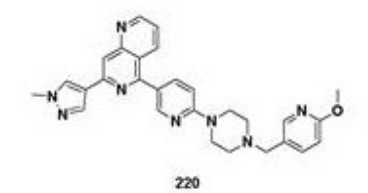
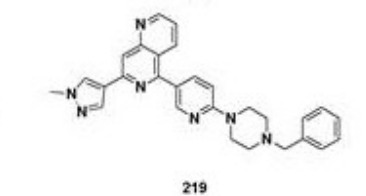
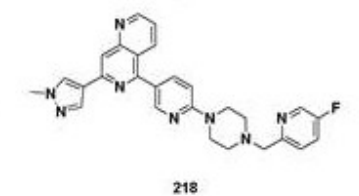
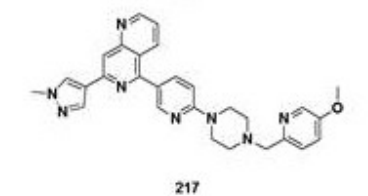
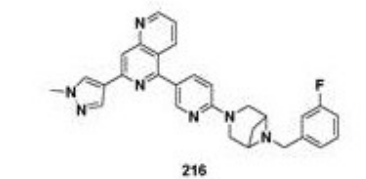
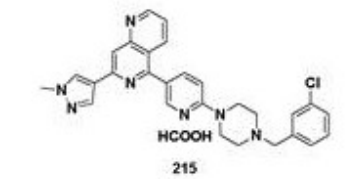
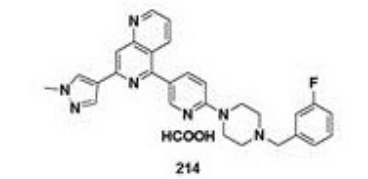
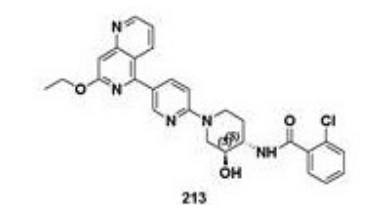
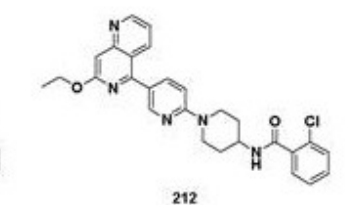
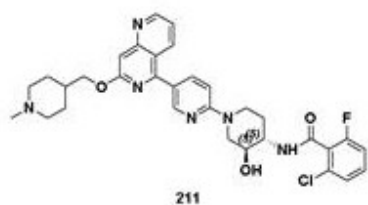
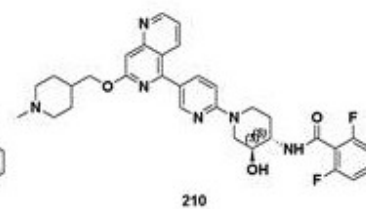
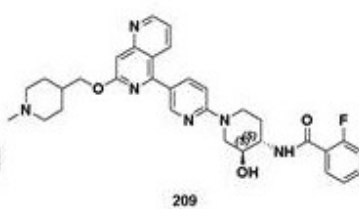
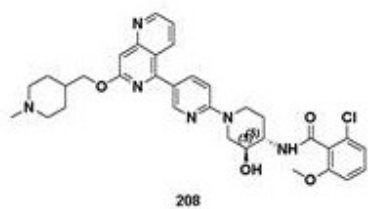
9. 如权利要求1所述的式I化合物,其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐,其中该化合物为

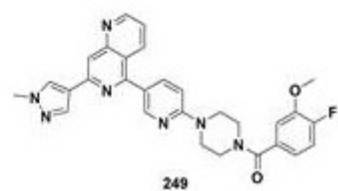
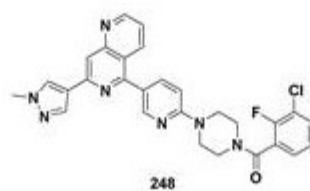
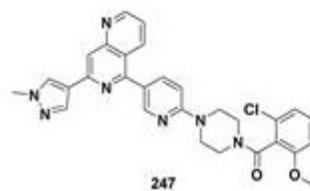
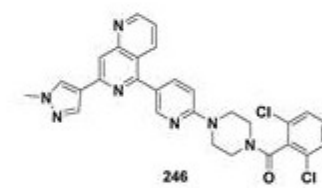
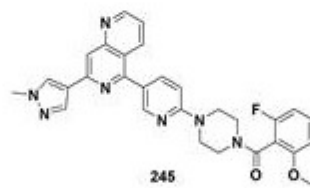
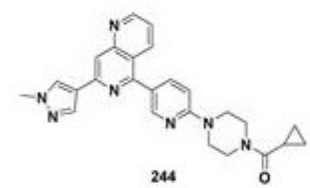
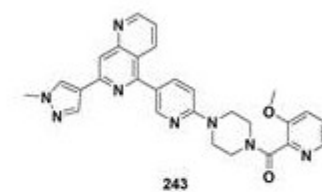
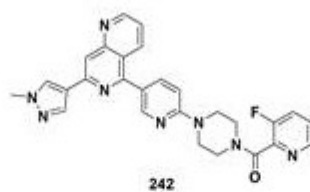
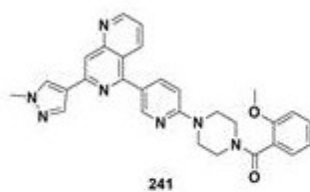
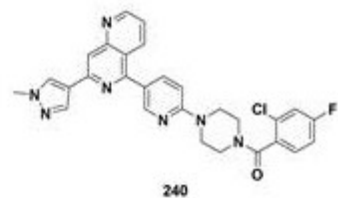
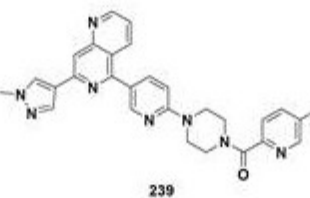
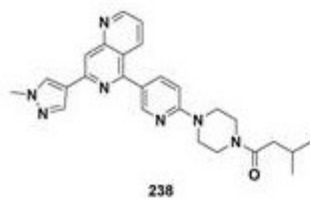
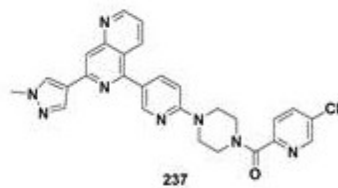
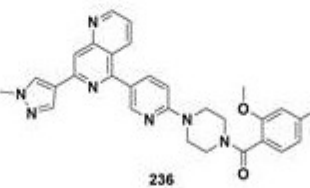
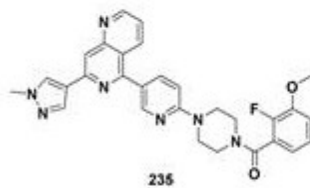
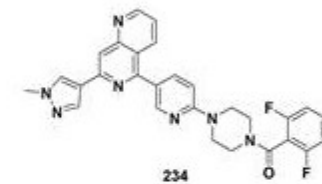
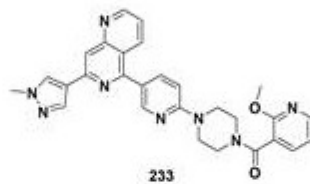
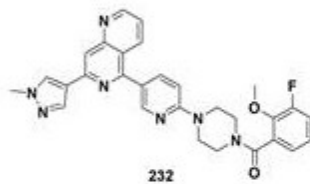
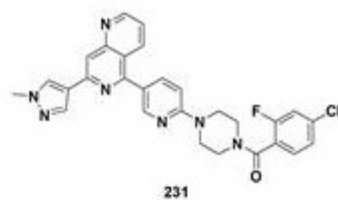
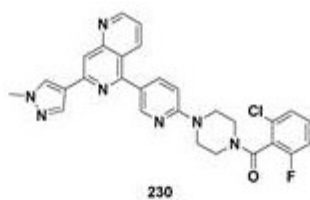
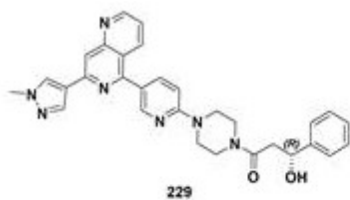


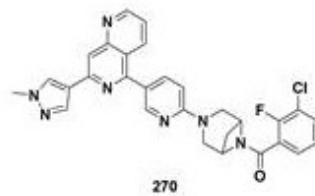
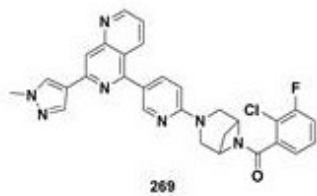
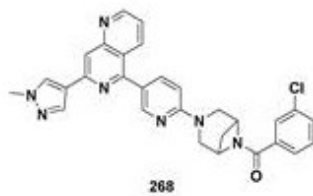
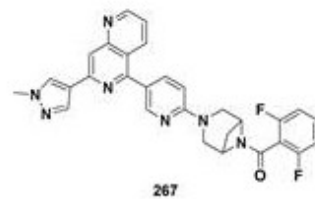
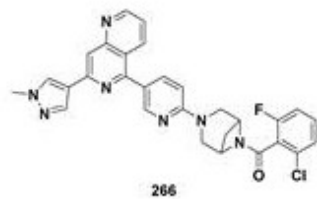
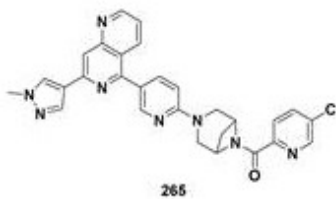
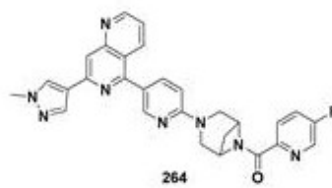
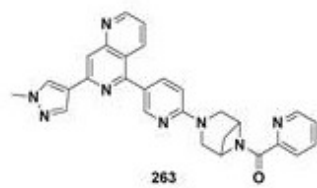
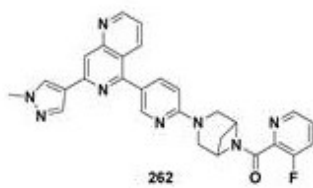
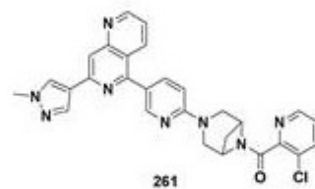
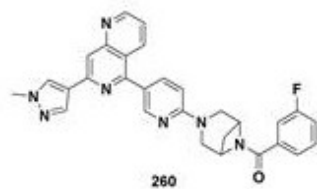
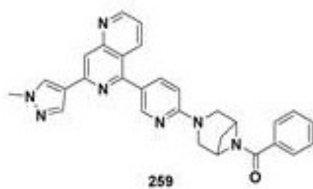
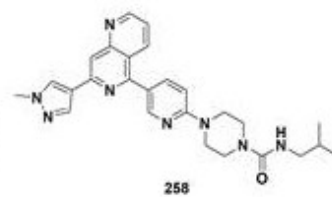
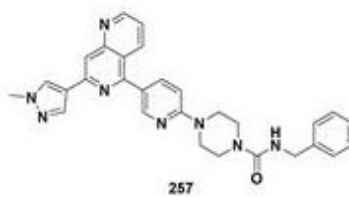
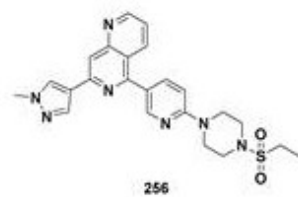
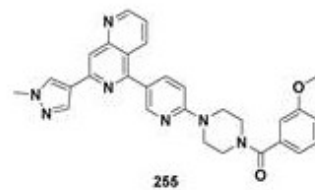
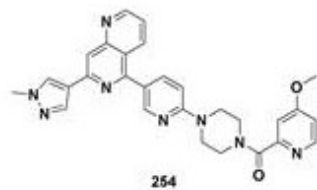
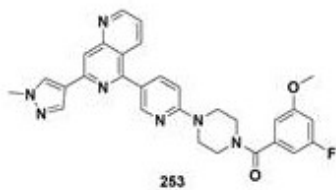
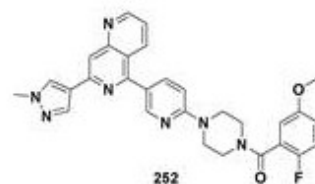
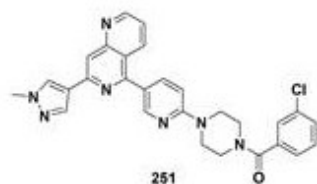
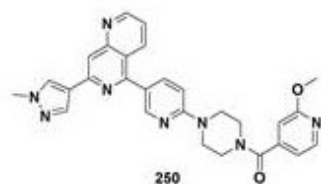


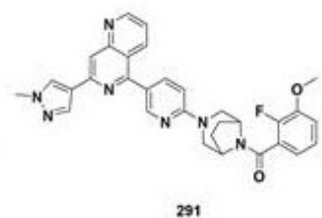
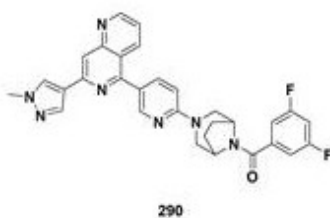
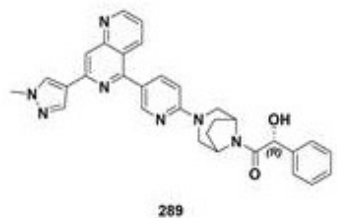
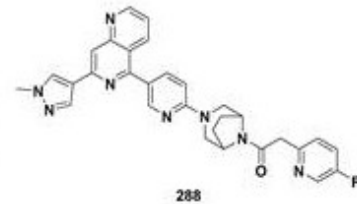
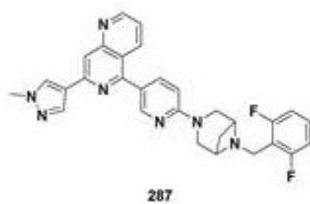
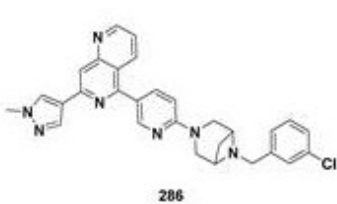
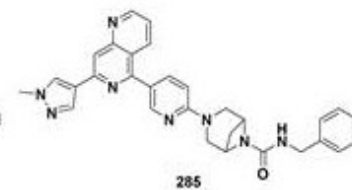
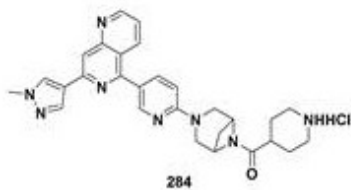
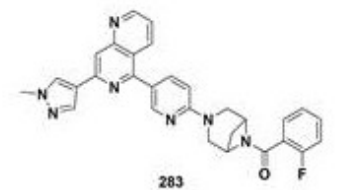
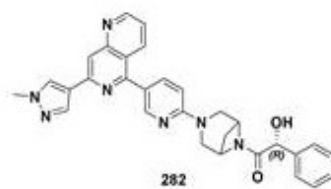
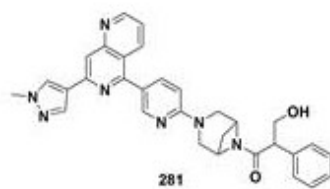
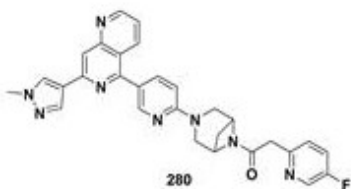
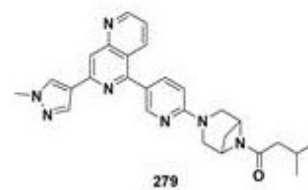
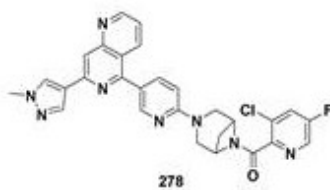
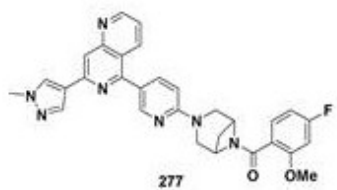
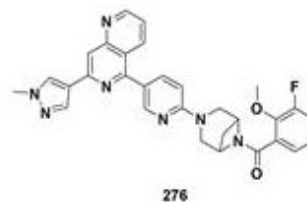
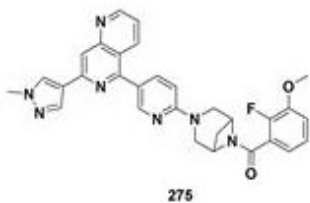
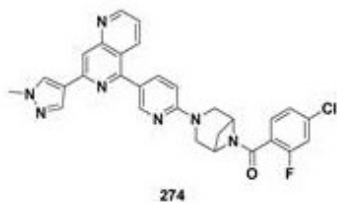
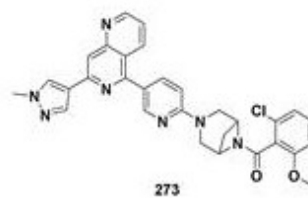
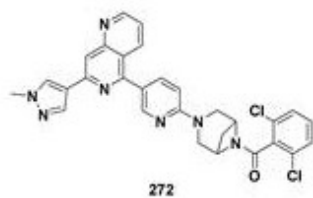
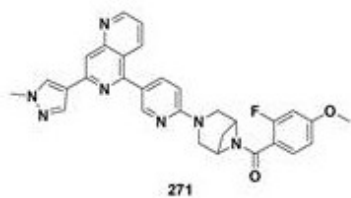


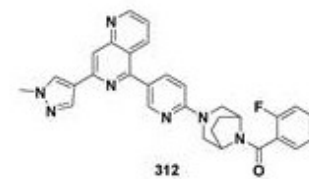
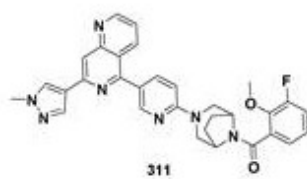
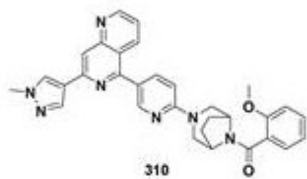
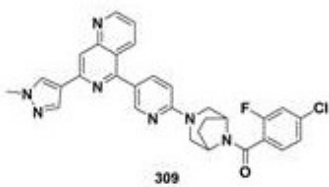
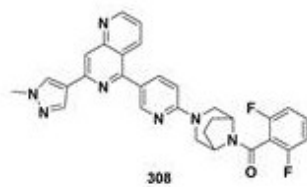
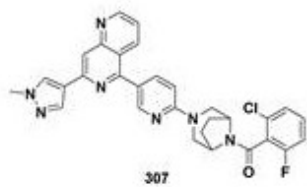
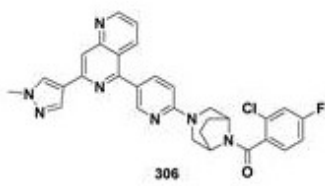
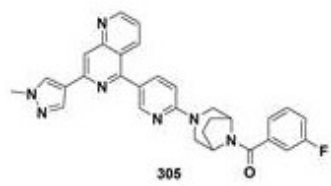
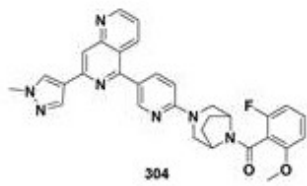
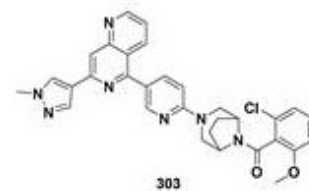
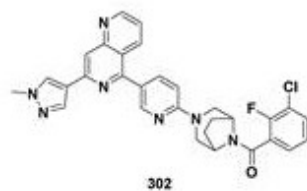
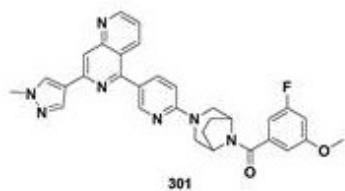
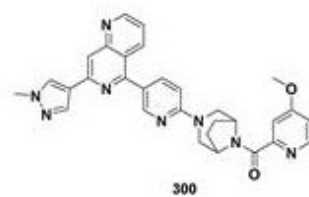
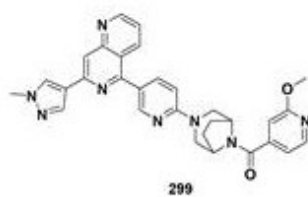
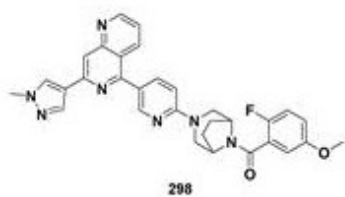
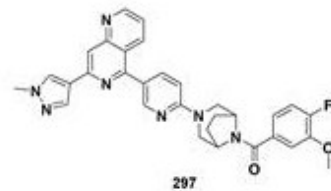
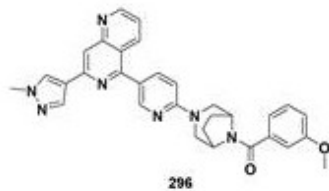
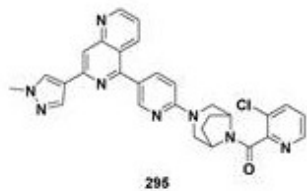
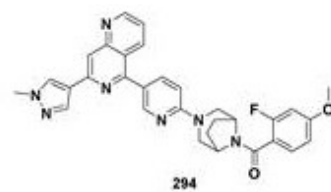
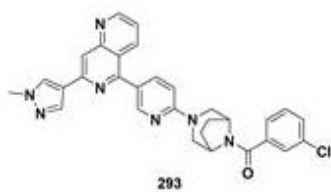
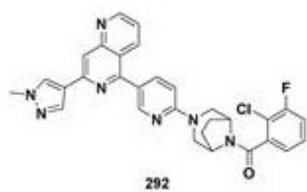


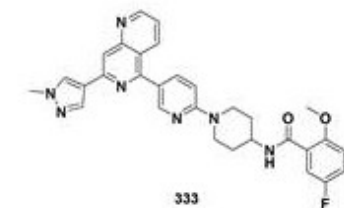
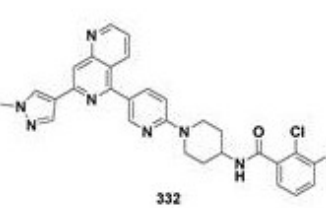
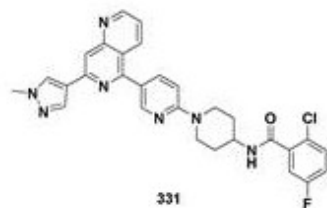
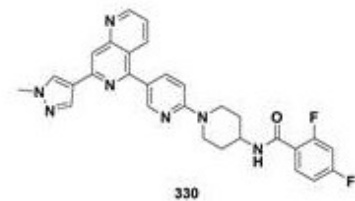
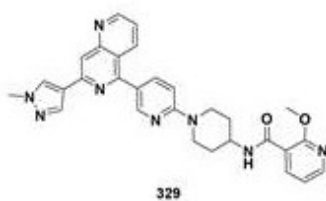
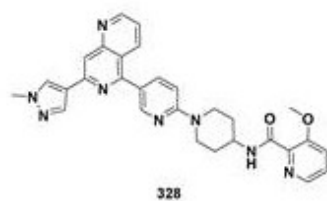
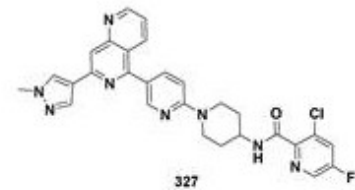
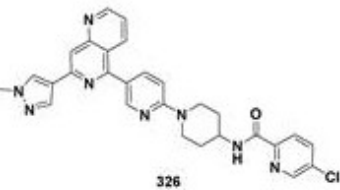
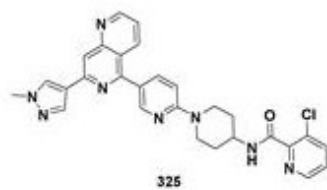
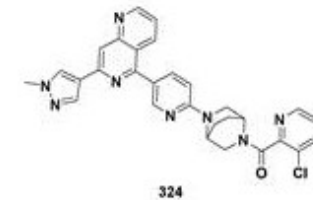
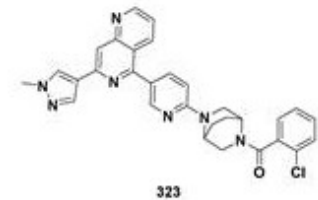
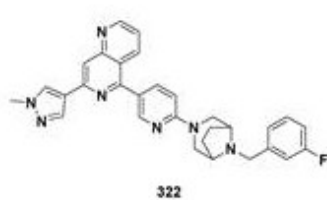
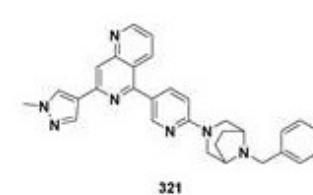
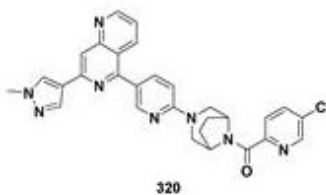
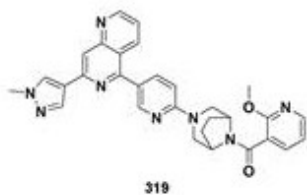
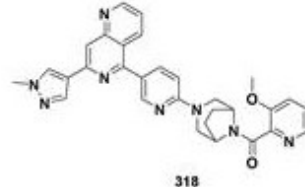
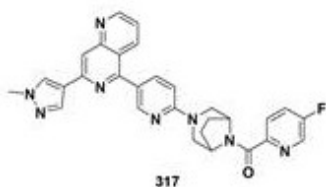
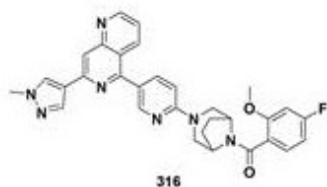
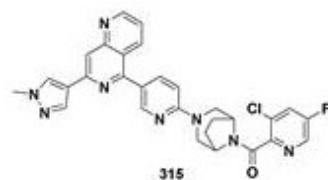
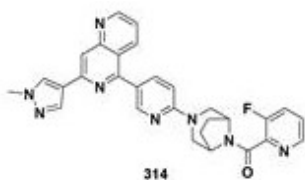
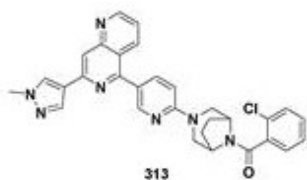


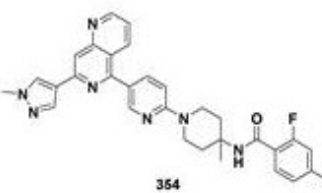
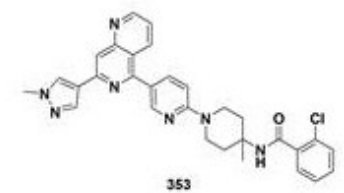
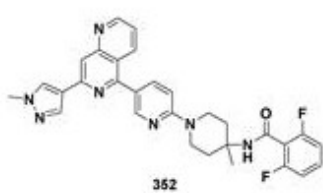
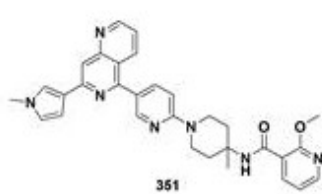
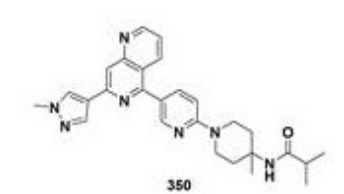
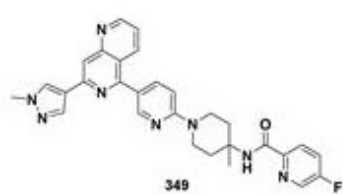
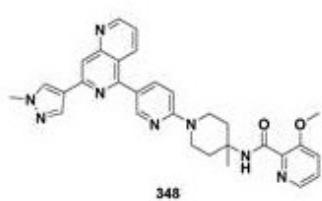
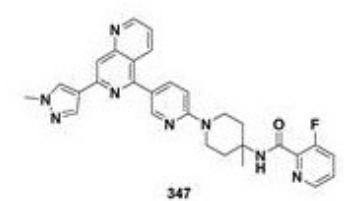
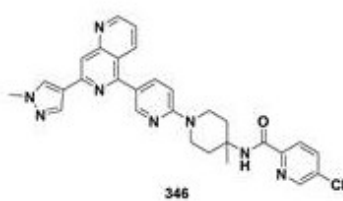
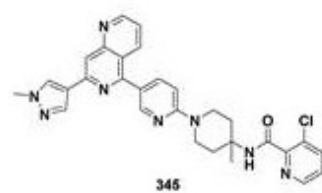
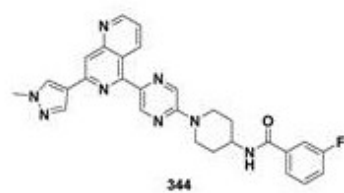
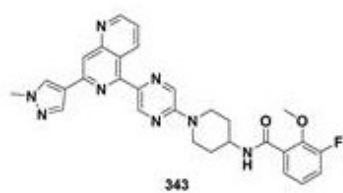
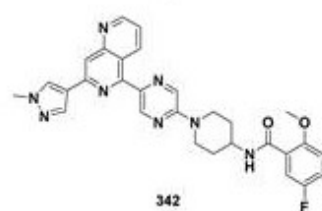
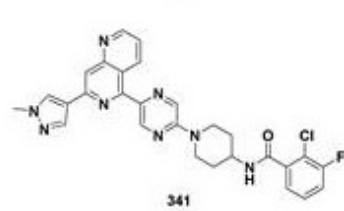
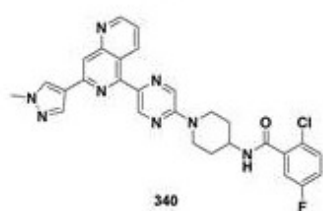
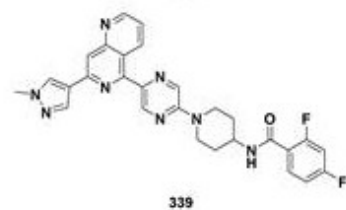
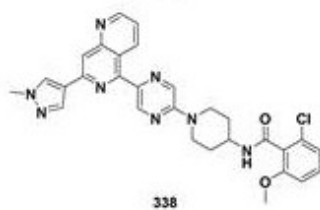
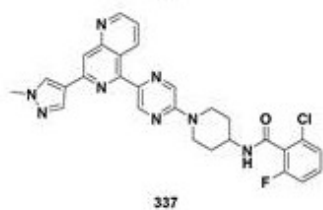
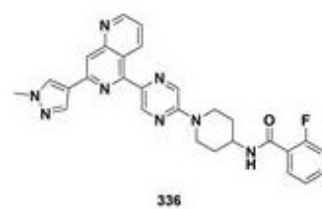
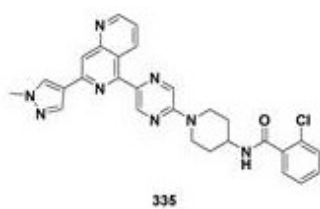
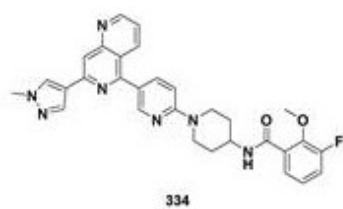


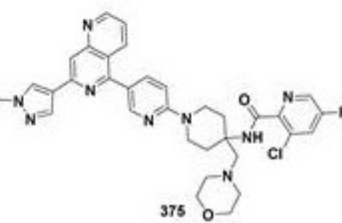
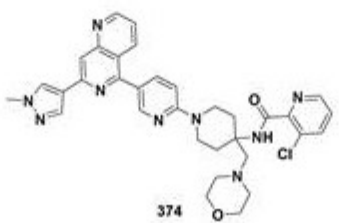
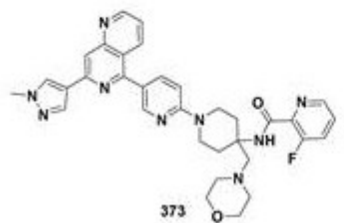
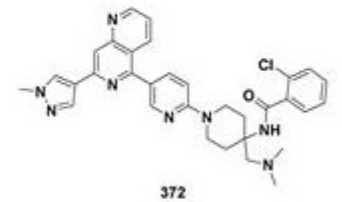
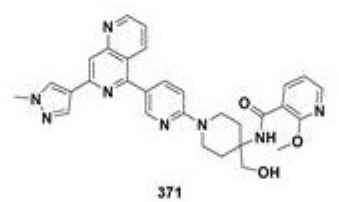
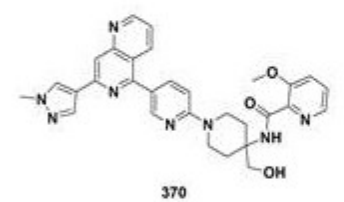
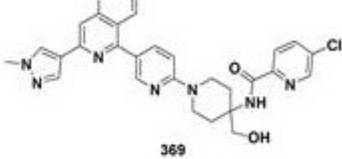
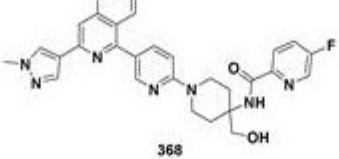
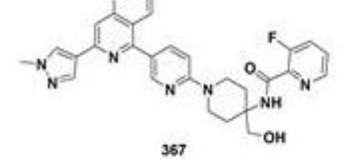
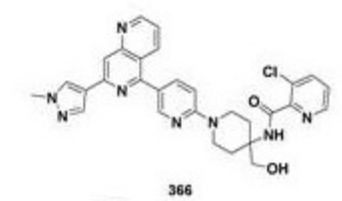
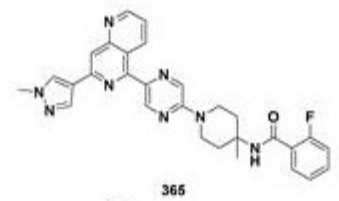
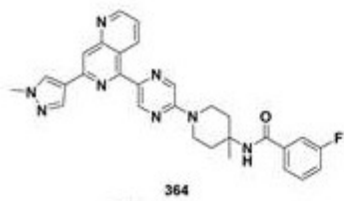
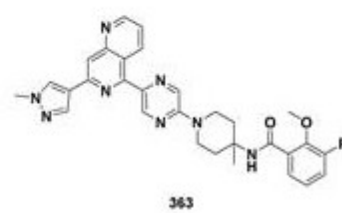
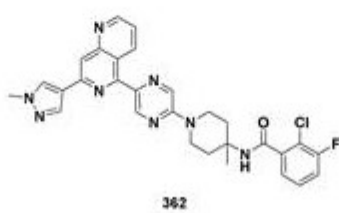
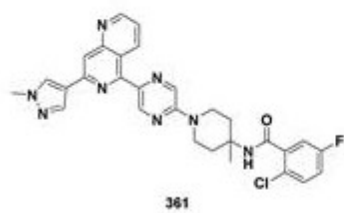
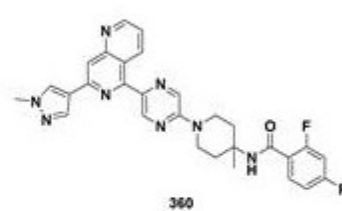
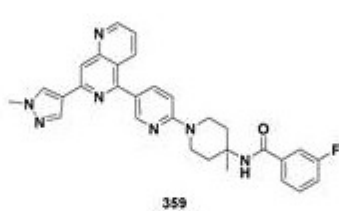
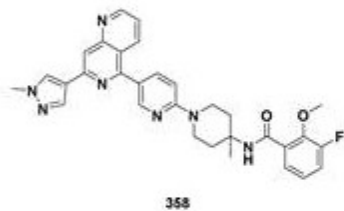
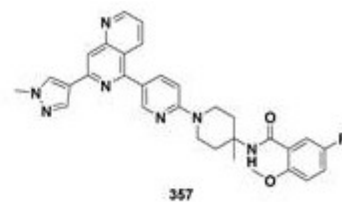
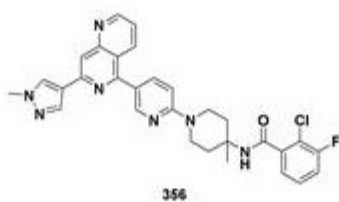
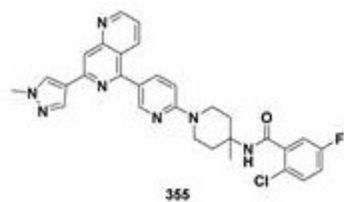


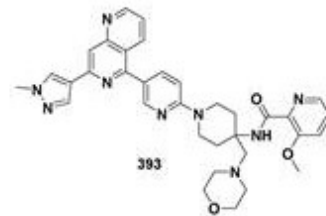
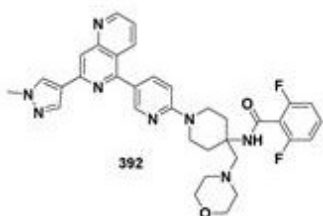
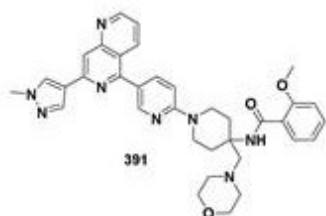
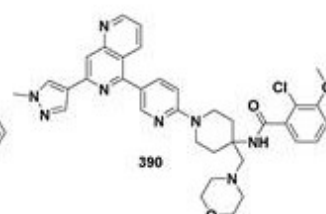
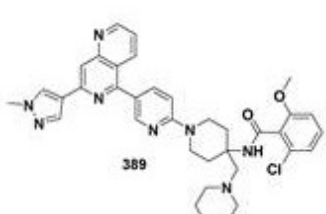
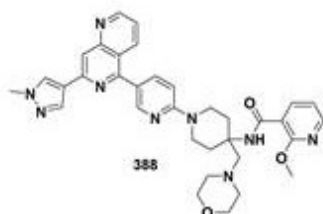
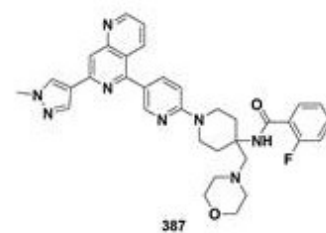
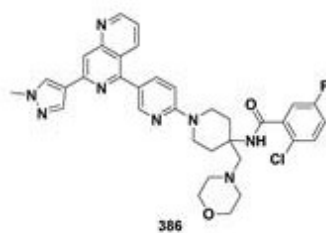
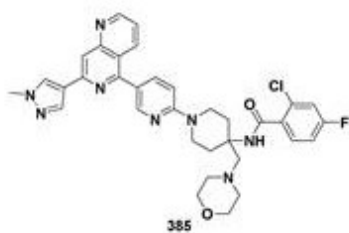
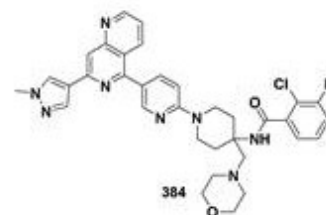
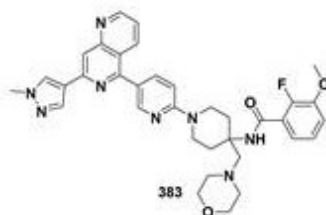
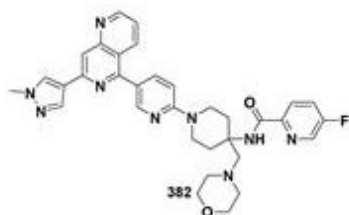
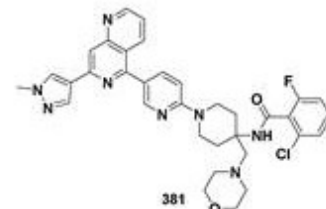
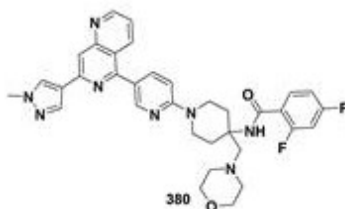
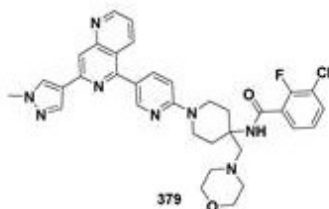
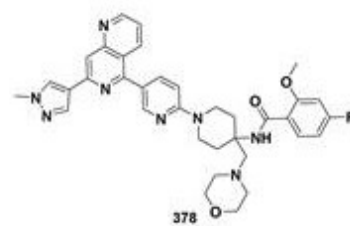
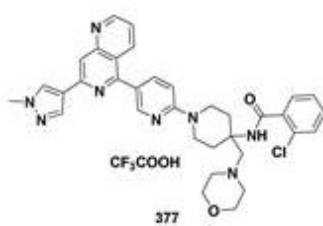
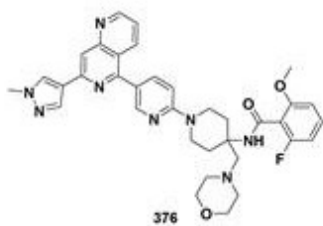


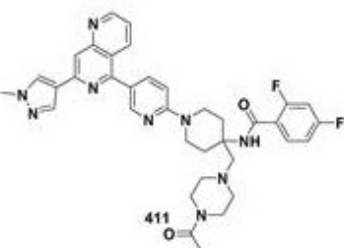
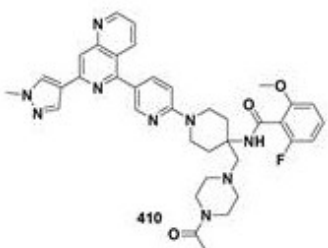
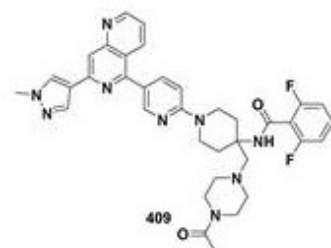
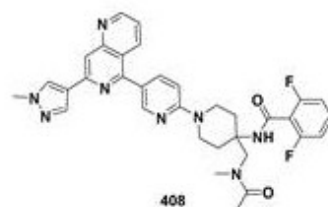
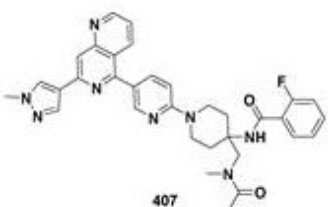
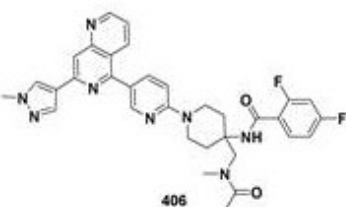
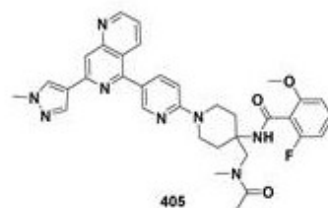
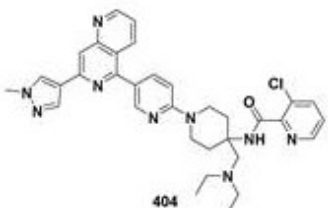
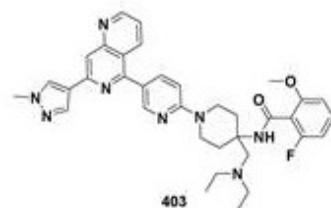
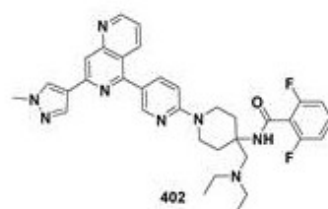
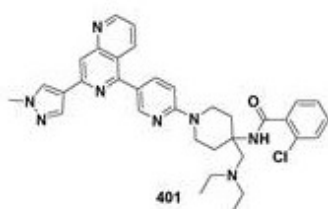
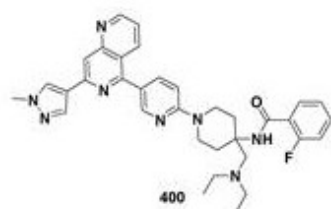
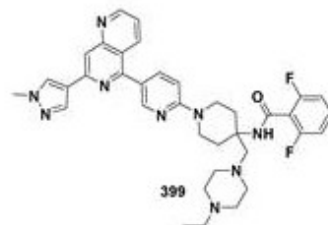
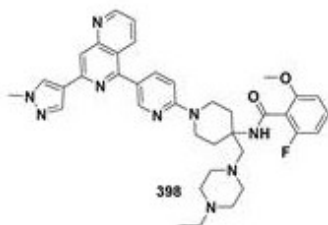
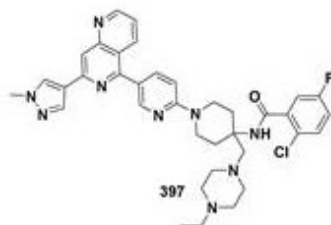
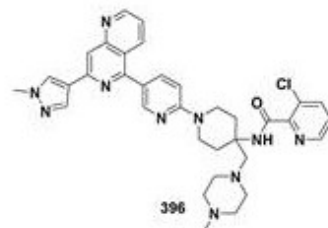
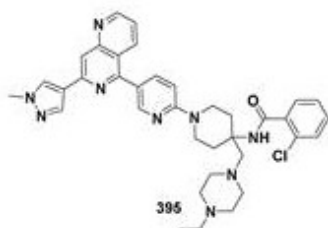
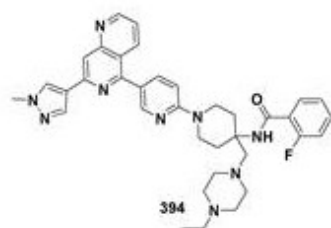


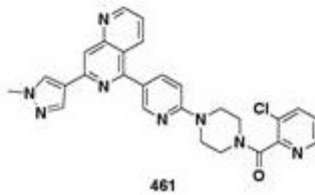
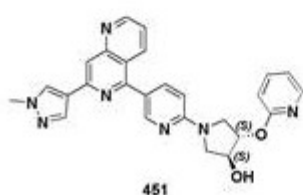
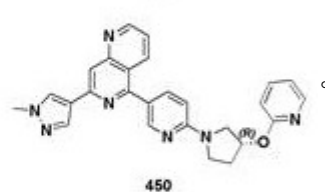
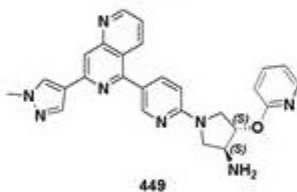
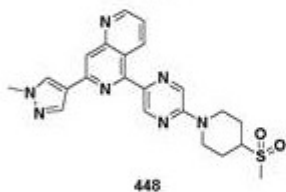
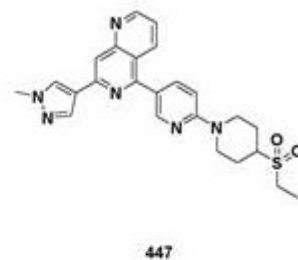
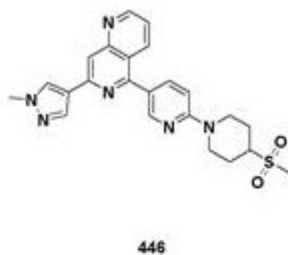
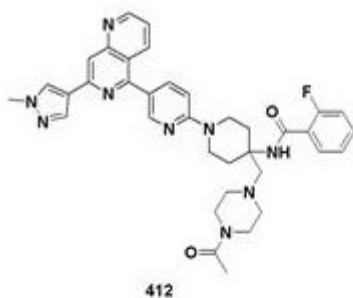












10. 根据权利要求1-9任一项的式I化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐在制备用作RET激酶抑制剂的药物中的用途。

11. 根据权利要求1-9任一项的式I化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防由RET激酶介导的相关疾病的药物中的用途,所述相关疾病例如肿瘤,所述肿瘤选自恶性血液病、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、脑胶质瘤。

12. 药物组合物,其含有根据权利要求1-9任一项的式I化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐,任选地一种或多种其它RET激酶抑制剂,以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂。

作为转染期间重排激酶抑制剂的新的化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及化合物、含有其的药物组合物和其作为转染期间重排 (RET, Rearranged during transfection) 激酶抑制剂的用途。更具体说, 本发明提供了新的作为 RET 激酶抑制剂的化合物、含有这种化合物的药物组合物和应用所述化合物治疗或预防由 RET 激酶介导的相关疾病的方法, 所述相关疾病例如肿瘤。本发明还涉及制备下文所描述的化合物的方法。

背景技术

[0002] RET (Rearranged during transfection) 基因编码膜受体酪氨酸激酶 RET 蛋白, 属于钙粘素超家族, 在神经嵴来源和泌尿生殖系统的细胞中表达, 并在神经嵴发育过程中发挥至关重要的作用。RET 激酶通过与四个神经胶质细胞源性的神经营养因子 (GDNF) 家族受体 α (GFR α) 蛋白之一结合以形成复合体, 该复合体使 RET 激酶同源二聚化、磷酸化并激活其酪氨酸激酶活性, 激活 Ras/MAPK、PI3K/Akt、JNK、p38 和 PLC γ 通路信号级联反应 (Mulligan, L.M. Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186)。

[0003] RET 基因的致癌、激活突变 (主要是细胞遗传水平的重排或融合) 可以在不依赖配体结合的情况下放大信号级联反应, 同时还可激活其他信号级联 (如 STAT3 和 STAT1) 反应, 促进肿瘤发生。RET 是一个癌症驱动基因, 突变会导致 RET 信号通路的过度活跃, 引起不受控的细胞增长, 进而引发肿瘤的形成。

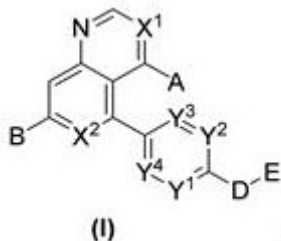
[0004] RET 蛋白变异类型主要包括与 KIF5B、TRIM33、CCDC6 和 NCOA4 等基因的融合突变, 以及 M918T 等位点的点突变, 人们常见的 RET 突变主要发生在甲状腺癌、非小细胞肺癌等多种癌症类型里, 虽然其在非小细胞肺癌中的发病率只有 2%, 但是我国的患者基数非常大, 临床治疗中这类患者并不少见, 而 RET 融合在年轻患者中更为常见, 特别是年轻的非吸烟肺腺癌患者, 发生率高达 7%-17%。

[0005] 在既往的 RET 阳性患者的治疗中, 靶向药物往往会选择卡博替尼或凡德他尼, 这两种药物作为多靶点的酪氨酸激酶抑制剂, 对于 RET 的选择性并不强。对卡博替尼在 RET 治疗上曾做过 26 例小样本的研究, 主要终点 ORR 为 28%, PFS 的中位时间是 5.5 个月, 而治疗中有 19 例患者因为不良反应而调整了剂量, 毒性反应非常明显。开发选择性 RET 激酶抑制剂有可能降低由脱靶点引起的不良反应, 提高治疗效果。目前, 已开发的选择性 RET 激酶抑制剂主要有 Blu-667 (US20170121312A1, Subbiah, V.; Gainor, J.F.; *et al.* Cancer Discovery. 2018, 8 (7), 836-849.) 和 Loxo-292 (W02018071454A1, W02018071447A1, W02017011776A1, Subbiah, V.; Busaidy, N.L.; *et al.* Annals Oncology, 2018, 29 (8), 1869-1876.)。仍需要新的能够降低由脱靶点引起的不良反应, 并提高治疗效果的选择性 RET 激酶抑制剂。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种可用作选择性 RET 激酶抑制剂的如式 (I) 所示的化合

物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或其药学上可接受的盐：



其中：

X^1 为 CR^1 或N；优选为CH或N；

X^2 为CH或N；

条件是 X^1 、 X^2 中至多有1个为N；

Y^1 为 CR^2 或N；优选为CH或N；最优选为N；

Y^2 为 CR^3 或N；优选为CH或N；最优选为CH；

Y^3 为 CR^4 或N；优选为CH或N；

Y^4 为 CR^5 或N；优选为CH或N；最优选为CH；

条件是 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 中至多有2个为N；

优选下列条件之一： Y^1 - Y^4 都不为N；仅 Y^1 或 Y^2 为N； Y^1 和 Y^2 都为N；或 Y^1 和 Y^3 都为N；

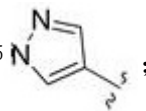
进一步优选下列条件之一：仅 Y^1 或 Y^2 为N；或 Y^1 和 Y^3 都为N；最优选下列条件之一： Y^1 为N， Y^2 、 Y^3 和 Y^4 都为CH；或 Y^1 和 Y^3

为N， Y^2 和 Y^4 为CH；

R^1 - R^5 各自独立地选自氢、卤素、氰基、C1-C8烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-OC(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^6$ 、 $-NR^9C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-NR^9S(O)_mR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)_mNR^7R^8$ 或 $-NR^9S(O)_mNR^7R^8$ ，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、烯基或炔基任选被一个或多个选自卤素、氰基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_mR^{10}$ 、 $-NR^{13}S(O)_mR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)_mNR^{11}R^{12}$ 或 $-NR^{13}S(O)_mNR^{11}R^{12}$ 的取代基所取代；优选地， R^1 - R^5 各自独立地选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、 $-OR^6$ 或 $-NR^7R^8$ ；进一步优选地， R^1 - R^5 各自独立地选自氢、卤素或C1-C4烷基；最优选地， R^1 - R^5 都为氢；

A选自氢、卤素、氰基或C1-C8烷基；优选地，A选自氢、卤素、氰基或C1-C6烷基；进一步优选地，A选自氢、氰基或C1-C4烷基；最优选地，A为氢；

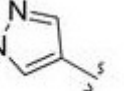
B选自氢、卤素、氰基、C1-C4烷基、 $-OR^{14}$ 或任选被取代的 Ar^1 ；优选地，B选自氢、卤素、 $-OR^{14}$ 或任选被取代的 Ar^1 ；最优选地，B选自氢、卤素、 $-OR^{14}$ 或 R^{15} ；



R^{14} 选自氢、C1-C8烷基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、芳基、杂芳基、烯基或炔基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、烯基、炔基任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、C3-C8环烷基、任选被C1-C6烷基取代的4-8元杂环基的取代基所取代；优选地， R^{14} 选自氢、C1-C6烷基、C3-C8环烷基或4-8元杂环基，其中所述烷基、环烷基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、羟基、C3-C8环烷基、任选被C1-C6烷基取代的4-8元杂环基的取代基所取代；进一

步优选地, R^{14} 选自C1-C4烷基、C3-C6环烷基或4-6元杂环基, 其中所述烷基、环烷基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、羟基、任选被C1-C4烷基取代的4-6元杂环基的取代基所取代; 最优选地, R^{14} 为任选被1-甲基哌啶-4-基取代的C1-C4烷基;

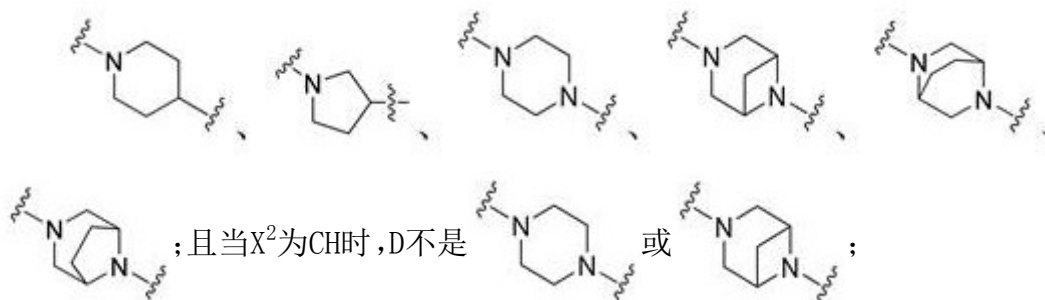
Ar^1 选自含有1-3个环上杂原子的5或6元杂芳基, 其中所述杂原子各自独立地选自N、O、S; 优选地, Ar^1 选自含有两个环上N原子的5或6元杂芳基; 进一步优选地, Ar^1 选自含有两个环

上N原子的5元杂芳基; 最优选地, Ar^1 为 R^{15}  ;

Ar^1 任选可被一个或多个取代基所取代, 所述取代基各自独立地选自卤素、氰基、C1-C8烷基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、芳基、杂芳基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-OC(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^6$ 、 $-NR^9C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-NR^9S(O)_mR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)_mNR^7R^8$ 或 $-NR^9S(O)_mNR^7R^8$, 其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、烯基、炔基任选被一个或多个选自卤素、氰基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{10}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_mR^{10}$ 、 $-NR^{13}S(O)_mR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)_mNR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{13}S(O)_mNR^{11}R^{12}$ 的取代基所取代;

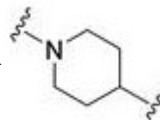
R^{15} 选自氢、C1-C8烷基、羟基C1-C8烷基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、芳基或杂芳基; 优选地, R^{15} 选自氢、C1-C6烷基、羟基C1-C6烷基、C3-C8环烷基或4-8元杂环基; 进一步优选地, R^{15} 选自氢、C1-C4烷基、羟基C1-C4烷基、C3-C6环烷基或含有1-2个选自N、O或S的杂原子的4-6元杂环基; 最优选地, R^{15} 为C1-C4烷基;

D选自含有1-3个选自N、O的杂原子的4-8元亚杂环基、6-8元亚稠杂环基或7-11元亚螺杂环基; 优选地, D选自含有1-2个N的4~6元亚杂环基或含有1-2个N的6~8元亚稠杂环基; 最优选地, D选自:

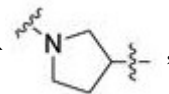


D任选被一个选自卤素、氰基、羟基、氨基或C1-C8烷基的取代基所取代, 其中所述烷基任选被一个选自下列的取代基所取代: 卤素、羟基、单或二(C1-C8烷基)氨基、 N -(C1-C8烷基)- N -(C1-C4烷基羰基)氨基、任选被卤素、羟基、(C1-C4烷基)羰基或C1-C8烷基取代的4-8元杂环基; 优选地, D任选被一个选自卤素、氰基、羟基、氨基或C1-C6烷基的取代基所取代, 其中所述烷基任选被一个选自下列的取代基所取代: 卤素、羟基、单或二(C1-C6烷基)氨基、 N -(C1-C6烷基)- N -(C1-C4烷基羰基)氨基、任选被卤素、羟基、(C1-C4烷基)羰基或C1-C6烷基取代的4-6元杂环基; 进一步优选地, D任选被一个选自羟基、氨基或C1-C6烷基的取代基所取代, 其中所述烷基任选被一个选自下列的取代基所取代: 羟基、单或二(C1-C4烷基)氨基、 N -(C1-C4烷基)- N -(C1-C4烷基羰基)氨基、任选被(C1-C4烷基)羰基或C1-C6烷基取代的4-6元杂环基; 最优选地, D任选被一个选自羟基、氨基或C1-C4烷基的取代基取代, 所述烷基

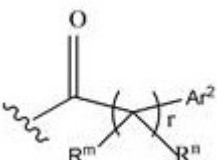
任选被一个选自羟基、二(C1-C4烷基)氨基、*N*-乙酰基-*N*-甲基氨基、吗啉-4-基、1-乙基哌嗪-4-基或1-乙酰基哌嗪-4-基的取代基所取代；其中对于



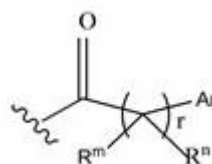
，若取代基为羟基，则在其3-位取代；若取代基为羟基以外的其它取代基，则在其4-位取代；对于



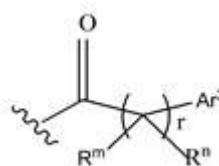
取代基为羟基或氨基，在其4-位取代；

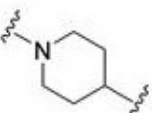
E选自氨基、 NHC(O)R^x 、 -C(O)R^y 、、 -OR^6 、 $\text{-NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{-OC(O)NR}^7\text{R}^8$ 、 -C(O)

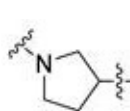
OR^6 、 $\text{-C(O)NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{-NR}^9\text{C(O)NR}^7\text{R}^8$ 、 -S(O)mR^6 、 $\text{-NR}^9\text{S(O)mR}^6$ 、 -SR^6 、 $\text{-S(O)mNR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{-NR}^9\text{S(O)mNR}^7\text{R}^8$ 、或 $\text{-CH}_2\text{-Ar}^2$ ；优选地，E选自氨基、杂芳基氧基、 -NHC(O)R^x 、 $\text{-SO}_2\text{(C1-C8)烷基}$ 、 -C(O)R^y 、



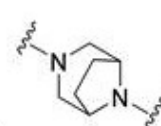
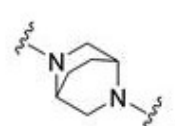
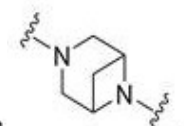
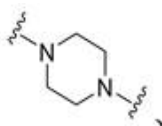
、或 $\text{-CH}_2\text{-Ar}^2$ ；进一步优选地，E选自氨基、吡啶氧基、 -NHC(O)R^x 、 $\text{-SO}_2\text{(C1-C6)}$

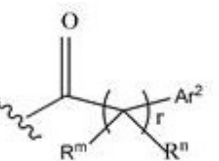
烷基、 -C(O)R^y 、、或 $\text{-CH}_2\text{-Ar}^2$ ；

最优选地，当D为时，E选自氨基、 -NHC(O)R^x 或 $\text{-SO}_2\text{(C1-C4)烷基}$ ；当D为



时，E为吡啶-2-氧基；当D为



时，E选自 -C(O)R^y 、、 $\text{-SO}_2\text{(C1-C4)烷基}$ 、或 $\text{-CH}_2\text{-Ar}^2$ ；

R^x 选自C1-C8烷氧基、任选被取代的芳基、任选被取代的含有1或2个选自N、O、S的杂原子的杂芳基、任选被取代的C1-C8烷基、任选被取代的含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-8元杂环基、C3-C8环烷基或任选被C1-C8烷基取代的氨基；所述任选的取代基选自卤素、硝基、氰基、羟基、C1-C8烷氧基或C3-C8环烷基；优选地， R^x 选自C1-C6烷氧基、任选被取代的6元芳基、任选被取代的含有1或2个选自N、O的杂原子的5-6元杂芳基、任选被取代的C1-C6烷基、任选被取代的含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-6元杂环基、C3-C6环烷基或任选被

C1-C6烷基取代的氨基；所述任选的取代基选自卤素、羟基、C1-C6烷氧基或C3-C6环烷基；最优选地， R^X 选自C1-C4烷氧基、任选被单或二取代的苯基、任选被单或二取代的吡啶基、含有1或2个选自N、O的杂原子的5元杂芳基、任选被取代的C1-C4烷基、任选被取代的含有1或2个选自N、O的杂原子的4-6元杂环基、C3-C6环烷基或任选被C1-C4烷基取代的氨基；所述任选的取代基选自卤素、羟基、C1-C4烷氧基或C3-C6环烷基；

R^Y 选自任选被取代的氨基、C1-C8烷基、含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-8元杂环基、或C3-C8环烷基，所述取代基选自任选被芳基或杂芳基取代的C1-C8烷基；优选地， R^Y 选自任选被取代的氨基、C1-C6烷基、含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-6元杂环基、或C3-C6环烷基，所述取代基选自任选被芳基取代的C1-C6烷基；最优选地， R^Y 选自任选被C1-C4烷基或苄基取代的氨基、C1-C4烷基、含有1或2个选自N、O的杂原子的4-6元杂环基或C3-C6环烷基；

Ar^2 选自任选被取代的芳基或杂芳基，所述取代基选自卤素、羟基、氨基或C1-C8烷氧基；优选地， Ar^2 选自任选被单或二取代的5-6元芳基或杂芳基，所述取代基选自卤素、C1-C6烷氧基；最优选地， Ar^2 选自任选被单或二取代的苯基、任选被单或二取代的吡啶基，所述取代基选自卤素、C1-C4烷氧基；

R^m 、 R^n 各自独立地选自氢、羟基、C1-C8烷基或羟基C1-C8烷基，或 R^m 、 R^n 与其连接的碳原子一起形成C3-C8环烷基；优选地， R^m 、 R^n 各自独立地选自氢、羟基、C1-C6烷基或羟基C1-C6烷基，或 R^m 、 R^n 与其连接的碳原子一起形成C3-C6环烷基；最优选地， R^m 、 R^n 各自独立地选自氢、羟基或羟基C1-C4烷基，或 R^m 、 R^n 与其连接的碳原子一起形成环丙基；

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、C1-C8烷基、C1-C8烷氧基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、杂芳基、芳基、C2-C8烯基或C2-C8炔基；

r 选自0、1、2或3；优选地， r 选自0、1或2；

m 选自1或2。

[0007] 优选地，本发明提供一种如前文所述的可用作选择性RET激酶抑制剂的如式(I)所示的化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或其药学上可接受的盐，其中

X^1 为 CR^1 或N；

X^2 为CH或N；

条件是 X^1 、 X^2 中至多有1个为N；

Y^1 为 CR^2 或N；

Y^2 为 CR^3 或N；

Y^3 为 CR^4 或N；

Y^4 为 CR^5 或N；

且满足下列条件之一： Y^1 - Y^4 都不为N；仅 Y^1 或 Y^2 为N； Y^1 和 Y^2 都为N；或 Y^1 和 Y^3 都为N；

R^1 - R^5 各自独立地选自氢、卤素、氰基、C1-C8烷基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、芳基、杂芳基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-OC(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、

$-NR^9C(O)R^6$ 、 $-NR^9C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-NR^9S(O)_mR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)_mNR^7R^8$ 或 $-NR^9S(O)_mNR^7R^8$ ；

A选自氢、卤素、氰基或C1-C6烷基；

B选自氢、卤素、 $-OR^{14}$ 或任选被取代的 Ar^1 ；

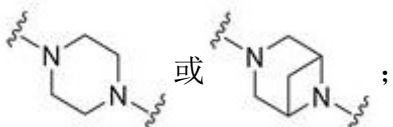
R^{14} 选自氢、C1-C6烷基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、芳基、杂芳基、烯基或炔基，其中所

述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、烯基、炔基任选被一个或多个选自下列的取代基所取代：卤素、氰基、羟基、C3-C8环烷基、任选被C1-C6烷基取代的4-8元杂环基；

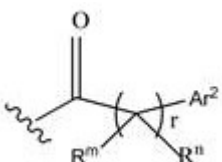
Ar^1 选自含有1-3个环上杂原子的5或6元杂芳基，其中所述杂原子各自独立地选自N、O、S；

Ar^1 任选可被一个或多个取代基所取代，所述取代基各自独立地选自卤素、氰基、C1-C8烷基、C3-C8环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{m}}\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_{\text{m}}\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{m}}\text{NR}^7\text{R}^8$ 或 $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_{\text{m}}\text{NR}^7\text{R}^8$ ；

D选自含有1-2个N的4~6元亚杂环基或含有1-2个N的6~8元亚稠杂环基，且当 X^2 为CH

时，D不是  ；

D任选被一个选自卤素、氰基、羟基、氨基、或C1-C8烷基的取代基所取代，其中所述烷基任选被一个选自下列的取代基所取代：卤素、羟基、单或二(C1-C8烷基)氨基、*N*-(C1-C8烷基)-*N*-(C1-C4烷基羰基)氨基、任选被卤素、羟基、(C1-C4烷基)羰基或C1-C8烷基取代的4-8元杂环基；

E选自氨基、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^y$ 、、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})$

OR^6 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{m}}\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_{\text{m}}\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{m}}\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_{\text{m}}\text{NR}^7\text{R}^8$ 、或 $-\text{CH}_2-\text{Ar}^2$ ；

R^x 选自C1-C8烷氧基、任选被取代的芳基、任选被取代的含有1或2个选自N、O、S的杂原子的杂芳基、任选被取代的C1-C8烷基、任选被取代的含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-8元杂环基、C3-C8环烷基或任选被C1-C8烷基取代的氨基；所述任选的取代基选自卤素、硝基、氰基、羟基、C1-C8烷氧基或C3-C8环烷基；

R^y 选自任选被取代的氨基、C1-C8烷基、含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-8元杂环基、或C3-C8环烷基，所述取代基选自任选被芳基或杂芳基取代的C1-C8烷基；

Ar^2 选自任选被取代的芳基或杂芳基，所述取代基选自卤素、羟基、氨基或C1-C8烷氧基；

R^m 、 R^n 各自独立地选自氢、羟基、C1-C8烷基、羟基C1-C8烷基，或 R^m 、 R^n 与其连接的碳原子一起形成C3-C8环烷基；

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、C1-C8烷基、C1-C8烷氧基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、杂芳基、芳基、C2-C8烯基或C2-C8炔基；

m 为1或2；

r 为0、1、2或3。

[0008] 进一步优选地，本发明提供一种如前文所述的可用作选择性RET激酶抑制剂的如式(I)所示的化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或其药学上可接受的盐，其中 X^1 为 CR^1 或N；

X^2 为CH或N;

条件是 X^1 、 X^2 中至多有1个为N;

Y^1 为 CR^2 或N;

Y^2 为 CR^3 或N;

Y^3 为 CR^4 或N;

Y^4 为 CR^5 或N;

且满足下列条件之一: Y^1 - Y^4 都不为N;仅 Y^1 或 Y^2 为N; Y^1 和 Y^2 都为N;或 Y^1 和 Y^3 都为N;

R^1 - R^5 各自独立地选自氢、卤素、氰基、C1-C6烷基、-OR⁶或-NR⁷R⁸;

A选自氢、卤素、氰基或C1-C6烷基;

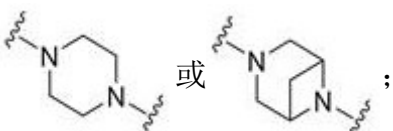
B选自氢、卤素、-OR¹⁴或任选被取代的Ar¹;

R^{14} 选自氢、C1-C6烷基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、芳基、杂芳基、烯基或炔基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、烯基、炔基任选被一个或多个选自下列的取代基所取代:卤素、氰基、羟基、C3-C8环烷基、或任选被C1-C6烷基取代的4-8元杂环基;

Ar¹选自含有两个环上N原子的5或6元杂芳基;

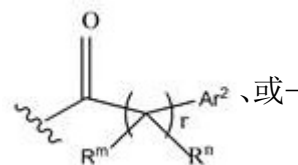
Ar¹任选可被一个或多个取代基所取代,所述取代基各自独立地选自卤素、氰基、C1-C8烷基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、芳基、杂芳基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、-OR⁶、-NR⁷R⁸、-OC(O)NR⁷R⁸、-C(O)OR⁶、-C(O)R⁶、-C(O)NR⁷R⁸、-NR⁹C(O)R⁶、-NR⁹C(O)NR⁷R⁸、-S(O)_mR⁶、-NR⁹S(O)_mR⁶、-SR⁶、-S(O)_mNR⁷R⁸或-NR⁹S(O)_mNR⁷R⁸;

D选自含有1-2个N的4~6元亚杂环基或含有1-2个N的6~8元亚稠杂环基,且当 X^2 为CH

时,D不是  ;

D任选被一个选自卤素、氰基、羟基、氨基、C1-C8烷基的取代基所取代,其中所述烷基任选被一个选自下列的取代基所取代:卤素、羟基、单或二(C1-C8烷基)氨基、N-(C1-C8烷基)-N-(C1-C4烷基羰基)氨基、任选被卤素、羟基、(C1-C4烷基)羰基或C1-C8烷基取代的4-8元杂环基;

E选自氨基、杂芳基氧基、-NHC(O)R^x、-SO₂(C1-C8)烷基、-C(O)R^y、



CH₂-Ar²;

R^x选自C1-C8烷氧基、任选被取代的芳基、任选被取代的含有1或2个选自N、O、S的杂原子的杂芳基、任选被取代的C1-C8烷基、任选被取代的含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-8元杂环基、C3-C8环烷基或任选被C1-C8烷基取代的氨基;所述任选的取代基选自卤素、硝基、氰基、羟基、C1-C8烷氧基或C3-C8环烷基;

R^y选自任选被取代的氨基、C1-C8烷基、含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-8元杂环基、或C3-C8环烷基,所述取代基选自任选被芳基或杂芳基取代的C1-C8烷基;

Ar²选自任选被取代的芳基或杂芳基,所述取代基选自卤素、羟基、氨基、C1-C8烷氧基;

R^m、Rⁿ各自独立地选自氢、羟基、C1-C8烷基、羟基C1-C8烷基,或R^m、Rⁿ与其连接的碳原子

一起形成C3-C8环烷基；

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、C1-C8烷基、C1-C8烷氧基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、杂芳基、芳基、C2-C8烯基或C2-C8炔基；

m 为1或2；

r 为0、1、2或3。

[0009] 更进一步优选地，本发明提供一种如前文所述的可用作选择性RET激酶抑制剂的如式(I)所示的化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或其药学上可接受的盐，其中

X^1 为 CR^1 或N；

X^2 为CH或N；

条件是 X^1 、 X^2 中至多有1个为N；

Y^1 为 CR^2 或N；

Y^2 为 CR^3 或N；

Y^3 为 CR^4 或N；

Y^4 为 CR^5 或N；

且满足下列条件之一： Y^1 - Y^4 都不为N；仅 Y^1 或 Y^2 为N；或 Y^1 和 Y^3 都为N；

R^1 - R^5 各自独立地选自氢、卤素或C1-C4烷基；

A选自氢、氰基或C1-C4烷基；

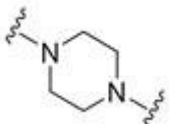
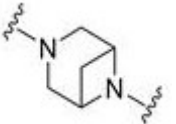
B选自氢、卤素、 $-OR^{14}$ 或任选被取代的 Ar^1 ；

R^{14} 选自氢、C1-C6烷基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、芳基、杂芳基、烯基或炔基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基、烯基、炔基任选被一个或多个选自下列的取代基所取代：卤素、氰基、羟基、C3-C8环烷基、任选被C1-C6烷基取代的4-8元杂环基；

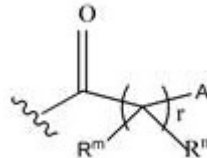
Ar^1 选自含有两个环上N原子的5元杂芳基；

Ar^1 任选可被一个或多个取代基所取代，所述取代基各自独立地选自卤素、氰基、C1-C8烷基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、芳基、杂芳基、C2-C8烯基、C2-C8炔基、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-OC(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^9C(O)R^6$ 、 $-NR^9C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^6$ 、 $-NR^9S(O)_mR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)_mNR^7R^8$ 、 $-NR^9S(O)_mNR^7R^8$ ；

D选自含有1-2个N的4~6元亚杂环基或含有1-2个N的6~8元亚稠杂环基，且当 X^2 为CH

时，D不是  或  ；

D任选被一个选自卤素、氰基、羟基、氨基、C1-C6烷基的取代基所取代，其中所述烷基任选被一个选自下列的取代基所取代：卤素、羟基、单或二(C1-C6烷基)氨基、 N -(C1-C6烷基)- N -(C1-C4烷基羰基)氨基、任选被卤素、羟基、(C1-C4烷基)羰基或C1-C6烷基取代的4-6元杂环基；

E选自氨基、杂芳基氧基、 $-NHC(O)R^X$ 、 $-SO_2$ (C1-C8)烷基、 $-C(O)R^Y$ 、、或-

$\text{CH}_2\text{-Ar}^2$;

R^x 选自C1-C8烷氧基、任选被取代的芳基、任选被取代的含有1或2个选自N、O、S的杂原子的杂芳基、任选被取代的C1-C8烷基、任选被取代的含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-8元杂环基、C3-C8环烷基或任选被C1-C8烷基取代的氨基;所述任选的取代基选自卤素、硝基、氰基、羟基、C1-C8烷氧基或C3-C8环烷基;

R^y 选自任选被取代的氨基、C1-C8烷基、含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-8元杂环基、或C3-C8环烷基,所述取代基选自任选被芳基或杂芳基取代的C1-C8烷基;

Ar^2 选自任选被取代的芳基或杂芳基,所述取代基选自卤素、羟基、氨基、C1-C8烷氧基;

R^m 、 R^n 各自独立地选自氢、羟基、C1-C8烷基、羟基C1-C8烷基,或 R^m 、 R^n 与其连接的碳原子一起形成C3-C8环烷基;

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、C1-C8烷基、C1-C8烷氧基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、杂芳基、芳基、C2-C8烯基或C2-C8炔基;

m为1或2;

r为0、1、2或3。

[0010] 再进一步优选地,本发明提供一种如前文所述的可用作选择性RET激酶抑制剂的如式(I)所示的化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或其药学上可接受的盐,其中

X^1 为CH或N;

X^2 为CH或N;

条件是 X^1 、 X^2 中至多有1个为N;

Y^1 为CH或N;

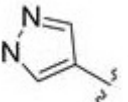
Y^2 为CH或N ;

Y^3 为CH或N ;

Y^4 为CH或N ;

且满足下列条件之一: Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 都为CH;仅 Y^1 或 Y^2 为N;或 Y^1 和 Y^3 都为N;

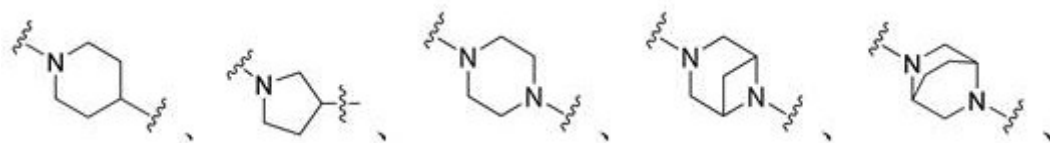
A为氢;

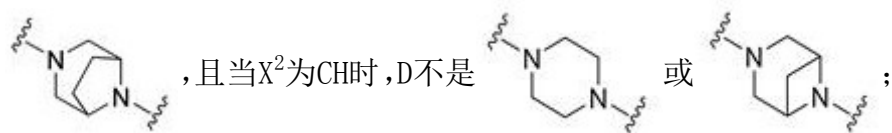
B选自氢、卤素、 $-\text{OR}^{14}$ 或 R^{15} ;

R^{14} 选自氢、C1-C6烷基、C3-C8环烷基、4-8元杂环基、芳基、杂芳基、烯基或炔基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、烯基或炔基任选被一个或多个选自下列的取代基所取代:卤素、氰基、羟基、C3-C8环烷基、任选被C1-C6烷基取代的4-8元杂环基;

R^{15} 选自氢、C1-C8烷基、羟基C1-C8烷基、C3-C8环烷基、含有1-2个选自N、O、S的杂原子的4-8元杂环基、芳基或杂芳基;

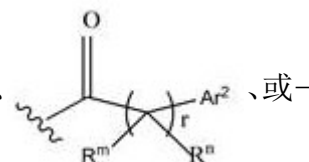
D选自:





D任选被一个选自卤素、氰基、羟基、氨基或C1-C6烷基的取代基所取代, 其中所述烷基任选被一个选自下列的取代基所取代: 卤素、羟基、单或二(C1-C6烷基)氨基、N-(C1-C6烷基)-N-(C1-C4烷基羰基)氨基、任选被卤素、羟基、(C1-C4烷基)羰基或C1-C6烷基取代的4-6元杂环基;

E选自氨基、吡啶氧基、-NHC(O)R^x、SO₂(C1-C6)烷基、-C(O)R^y、



CH₂-Ar²;

R^x选自C1-C8烷氧基、任选被取代的芳基、任选被取代的含有1或2个选自N、O、S的杂原子的杂芳基、任选被取代的C1-C8烷基、任选被取代的含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-8元杂环基、C3-C8环烷基或任选被C1-C8烷基取代的氨基; 所述任选的取代基选自卤素、硝基、氰基、羟基、C1-C8烷氧基或C3-C8环烷基;

R^y选自任选被取代的氨基、C1-C8烷基、含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-8元杂环基、或C3-C8环烷基, 所述取代基选自任选被芳基或杂芳基取代的C1-C8烷基;

Ar²选自任选被取代的芳基或杂芳基, 所述取代基选自卤素、羟基、氨基或C1-C8烷氧基;

R^m、Rⁿ各自独立地选自氢、羟基、C1-C8烷基、羟基C1-C8烷基, 或R^m、Rⁿ与其连接的碳原子一起形成C3-C8环烷基;

r为0、1、2或3。

[0011] 又进一步优选地, 本发明提供一种如前文所述的可用作选择性RET激酶抑制剂的如式(I)所示的化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或其药学上可接受的盐, 其中

X¹为CH或N;

X²为CH或N;

条件是X¹、X²中至多有1个为N;

Y¹为CH或N;

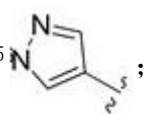
Y²为CH或N ;

Y³为CH或N ;

Y⁴为CH或N ;

且满足下列条件之一: Y¹、Y²、Y³和Y⁴都为CH; 仅Y¹或Y²为N; 或Y¹和Y³都为N;

A为氢;

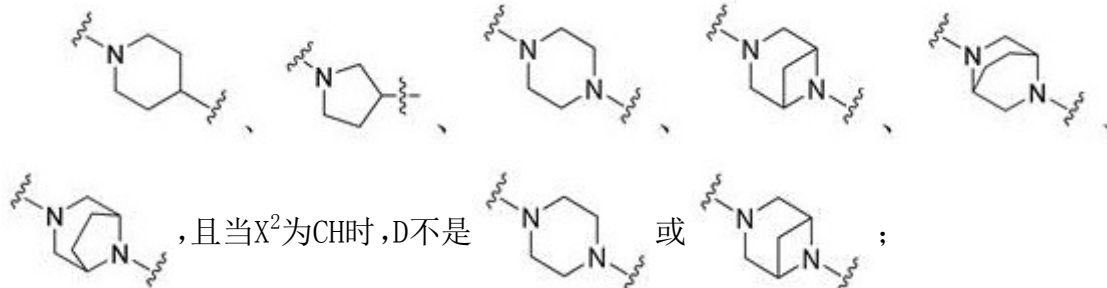
B选自氢、卤素、-OR¹⁴或R¹⁵  ;

R¹⁴选自氢、C1-C6烷基、C3-C8环烷基或4-8元杂环基, 其中所述烷基、环烷基、杂环基任

选被一个或多个选自下列的取代基所取代：卤素、羟基、C3-C8环烷基、任选被C1-C6烷基取代的4-8元杂环基；

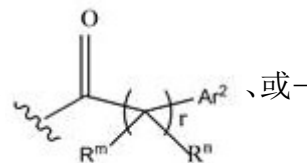
R^{15} 选自氢、C1-C6烷基、羟基C1-C6烷基、C3-C8环烷基、或含有1-2个选自N、O、S的杂原子的4-8元杂环基；

D选自：



D任选被一个选自羟基、氨基或C1-C6烷基的取代基所取代，其中所述烷基任选被一个选自下列的取代基所取代：单或二(C1-C6烷基)氨基、*N*-(C1-C6烷基)-*N*-(C1-C4烷基)羰基氨基、任选被C1-C6烷基、乙酰基取代的4-6元杂环基；

E选自氨基、吡啶氧基、 $-NHC(O)R^x$ 、 SO_2 (C1-C6)烷基、 $-C(O)R^y$ 、



CH_2-Ar^2 ；

R^x 选自C1-C6烷氧基、任选被取代的6元芳基、任选被取代的含有1或2个选自N、O的杂原子的5-6元杂芳基、任选被取代的C1-C6烷基、任选被取代的含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-6元杂环基、C3-C6环烷基或任选被C1-C6烷基取代的氨基；所述任选的取代基选自卤素、羟基、C1-C6烷氧基或C3-C6环烷基；

R^y 选自任选被取代的氨基、C1-C6烷基、含有1或2个选自N、O、S的杂原子的4-6元杂环基、或C3-C6环烷基，所述取代基选自任选被芳基取代的C1-C6烷基；

Ar^2 选自任选被单或二取代的5-6元芳基或杂芳基，所述取代基选自卤素或C1-C6烷氧基；

R^m 、 R^n 各自独立地选自氢、羟基、C1-C6烷基或羟基C1-C6烷基，或 R^m 、 R^n 与其连接的碳原子一起形成C3-C6环烷基；

r 为0、1、2或3。

[0012] 又进一步优选地，本发明提供一种如前文所述的可用作选择性RET激酶抑制剂的如式(I)所示的化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或其药学上可接受的盐，其中

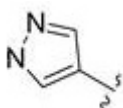
X^1 为CH或N；

X^2 为CH或N；

条件是 X^1 、 X^2 中至多有1个为N；

Y^1 为N， Y^2 、 Y^3 和 Y^4 都为CH；或 Y^1 和 Y^3 为N， Y^2 和 Y^4 为CH；

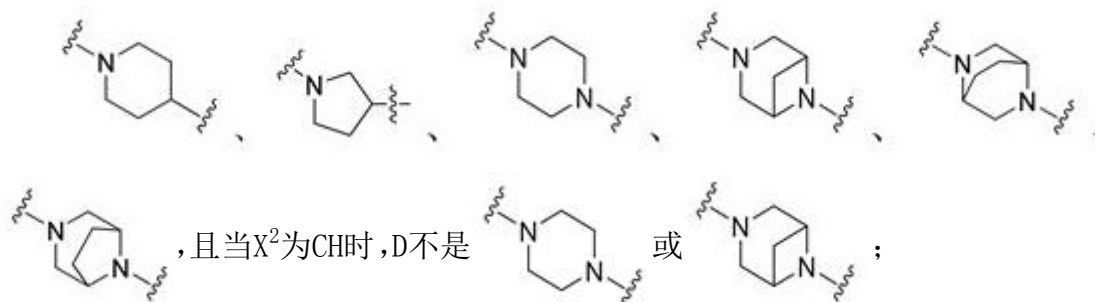
A为氢；

B选自氢、卤素、 $-OR^{14}$ 或 R^{15}  ;

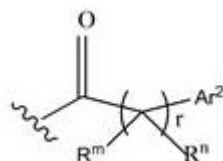
R^{14} 选自C1-C4烷基、C3-C6环烷基或4-6元杂环基,其中所述烷基、环烷基或杂环基任选被一个或多个选自下列的取代基所取代:卤素、羟基、任选被C1-C4烷基取代的4-6元杂环基;

R^{15} 选自氢、C1-C4烷基、羟基C1-C4烷基、C3-C6环烷基或含有1-2个各自独立地选自N、O或S的杂原子的4-6元杂环基;

D选自:



D任选被一个选自羟基、氨基或C1-C4烷基的取代基所取代,所述烷基任选被一个选自羟基、二(C1-C4烷基)氨基、*N*-乙酰基-*N*-甲基氨基、吗啉-4-基、1-乙基哌嗪-4-基或1-乙酰基哌嗪-4-基的取代基所取代;

E选自氨基、吡啶氧基、 $-NHC(O)R^X$ 、 SO_2 (C1-C6)烷基、 $-C(O)R^Y$ 、、或-

CH_2-Ar^2 ;

R^X 选自C1-C4烷氧基、任选被单或二取代的苯基、任选被单或二取代的吡啶基、含有1或2个选自N、O的杂原子的5元杂芳基、任选被取代的C1-C4烷基、任选被取代的含有1或2个选自N、O的杂原子的4-6元杂环基、C3-C6环烷基或任选被C1-C4烷基取代的氨基;所述任选的取代基选自卤素、羟基、C1-C4烷氧基或C3-C6环烷基;

R^Y 选自任选被C1-C4烷基或苄基取代的氨基、C1-C4烷基、含有1或2个选自N、O的杂原子的4-6元杂环基或C3-C6环烷基;

Ar^2 选自任选被单或二取代的苯基、任选被单或二取代的吡啶基,所述取代基选自卤素或C1-C4烷氧基;

R^m 、 R^n 各自独立地选自氢、羟基、羟基C1-C4烷基,或 R^m 、 R^n 与其连接的碳原子一起形成环丙基;

r 为0、1或2。

[0013] 又进一步优选地,本发明提供一种如前文所述的可用作选择性RET激酶抑制剂的如式(I)所示的化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或其药学上可接受的盐,其中

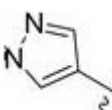
X^1 为CH或N;

X^2 为CH或N;

条件是 X^1 、 X^2 中至多有1个为N;

Y^1 为N, Y^2 、 Y^3 和 Y^4 都为CH;或 Y^1 和 Y^3 为N, Y^2 和 Y^4 为CH;

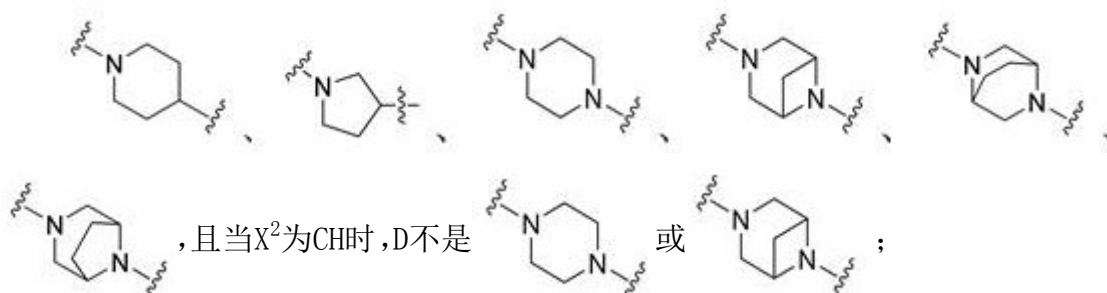
A为氢;

B选自氢、卤素、 $-OR^{14}$ 或 R^{15}  ;

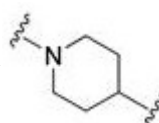
R^{14} 选自任选被1-甲基哌啶-4-基取代的C1-C4烷基;

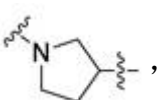
R^{15} 为 C1-C4烷基;

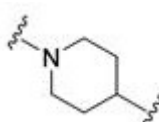
D选自

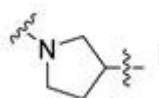


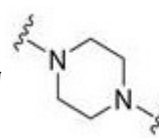
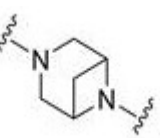
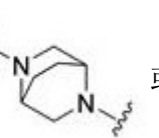
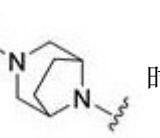
D任选被一个选自羟基、氨基或C1-C4烷基的取代基取代, 所述烷基任选被一个选自羟基、二(C1-C4烷基)氨基、*N*-乙酰基-*N*-甲基氨基、吗啉-4-基、1-乙基哌嗪-4-基或1-乙酰基哌嗪-4-基的取代基所取代;

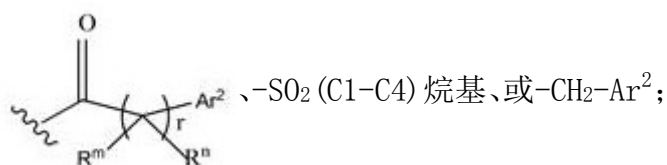
其中对于  , 若取代基为羟基, 则在其3-位取代; 若取代基为羟基以外的其

它取代基, 则在其4-位取代; 对于  , 取代基为羟基或氨基, 在其4-位取代;

当D为  时, E选自氨基、 $-NHC(O)R^X$ 或 $-SO_2$ (C1-C4)烷基;

当D为  时, E为吡啶-2-氧基;

当D为  或  或  或  时, E选自 $-C(O)R^Y$ 、



R^X 选自C1-C4烷氧基、任选被单或二取代的苯基、任选被单或二取代的吡啶基、含有1或

2个选自N、O的杂原子的5元杂芳基、任选被取代的C1-C4烷基、任选被取代的含有1或2个选自N、O的杂原子的4-6元杂环基、C3-C6环烷基或任选被C1-C4烷基取代的氨基；所述任选的取代基选自卤素、羟基、C1-C4烷氧基或C3-C6环烷基；

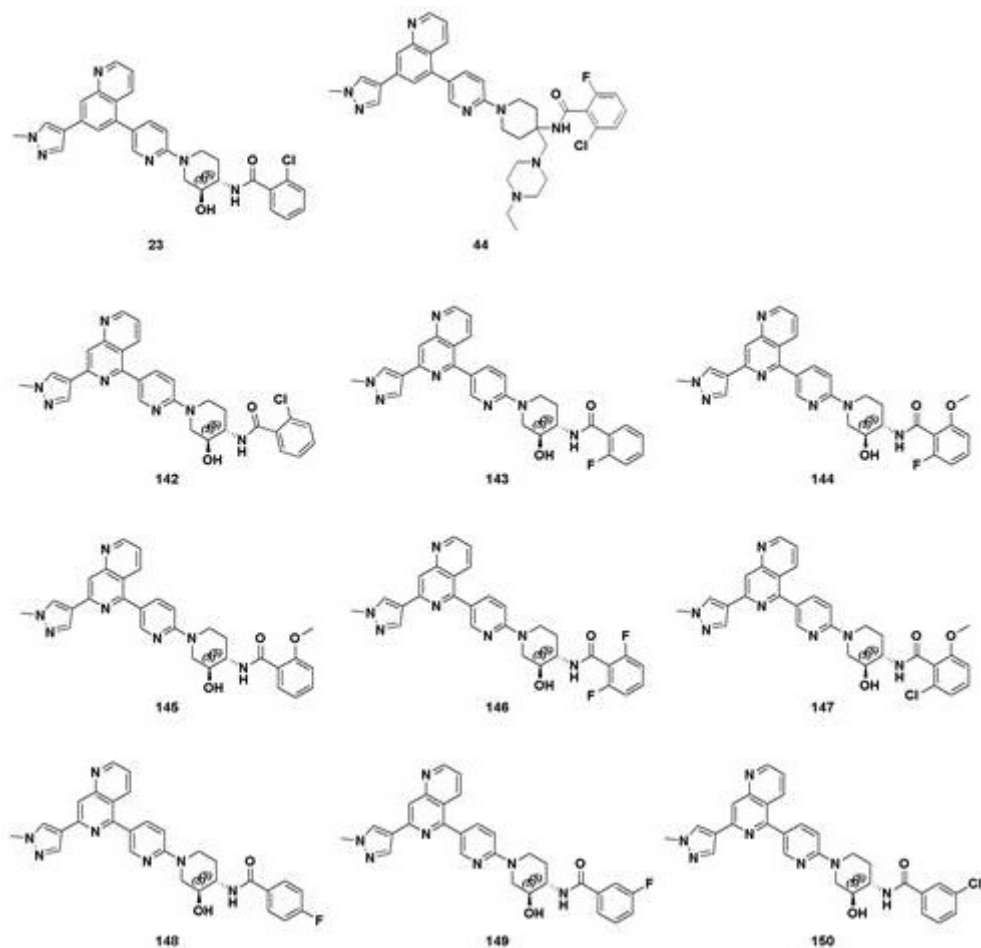
R^y 选自任选被C1-C4烷基或苄基取代的氨基、C1-C4烷基、含有1或2个选自N、O的杂原子的4-6元杂环基或C3-C6环烷基；

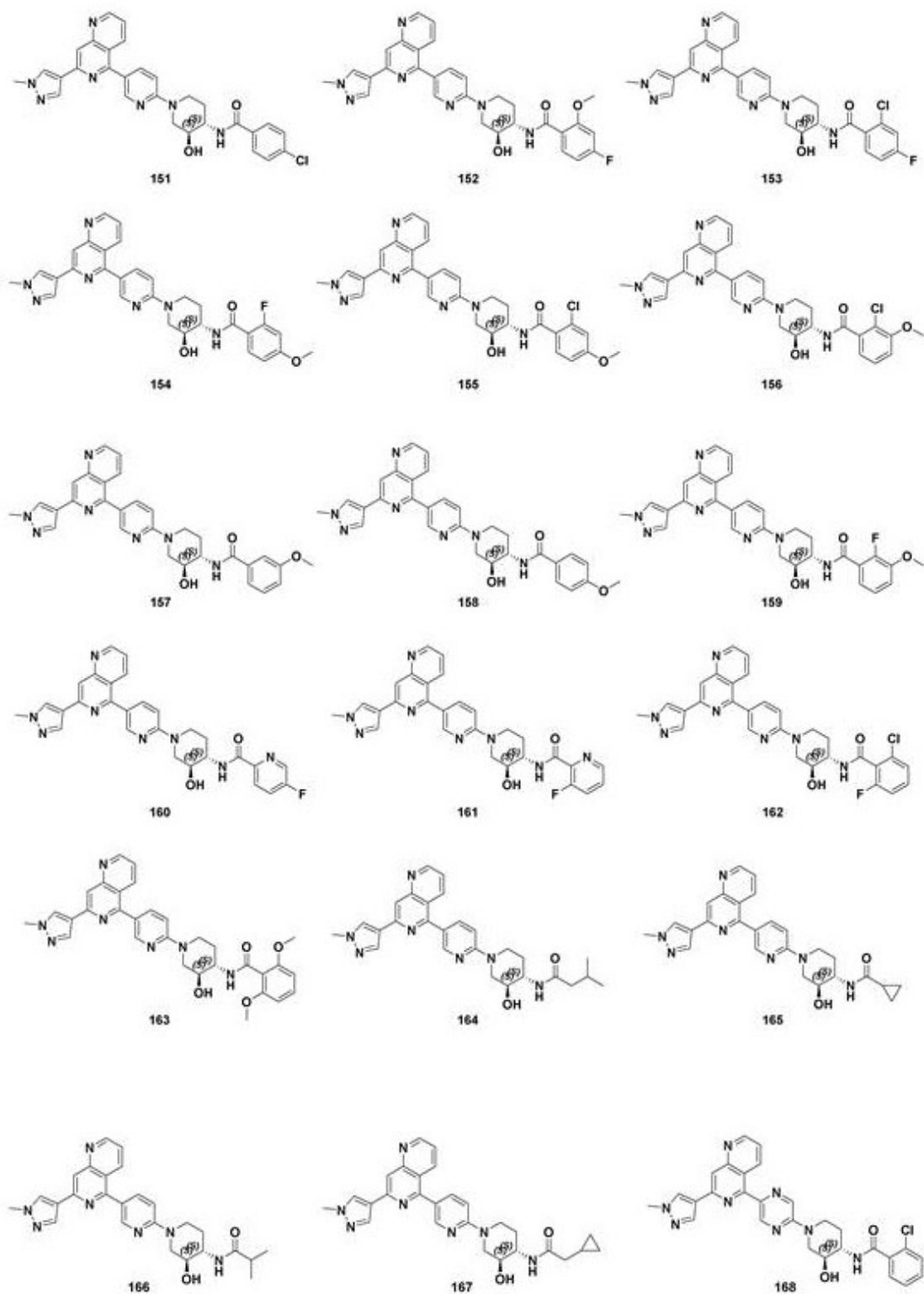
Ar^2 选自任选被单或二取代的苯基、任选被单或二取代的吡啶基，所述取代基选自卤素、C1-C4烷氧基；

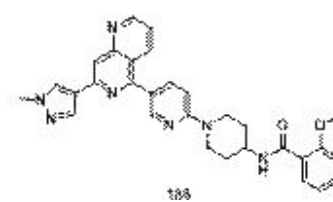
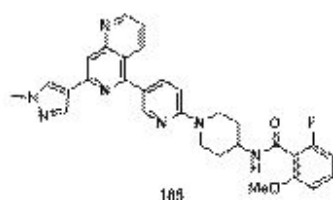
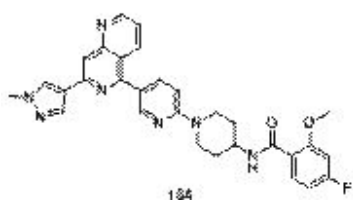
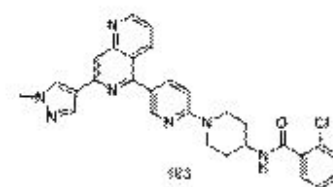
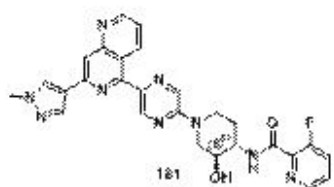
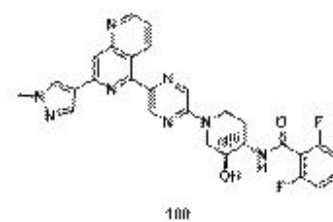
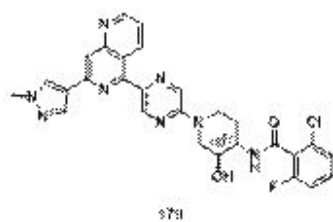
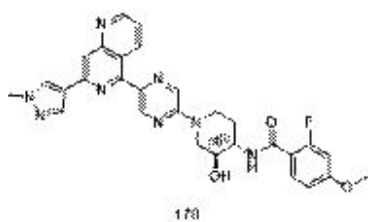
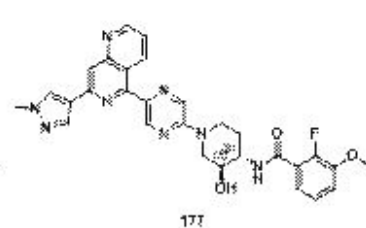
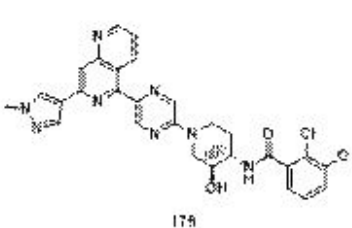
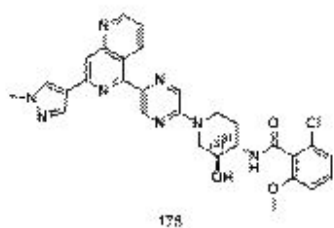
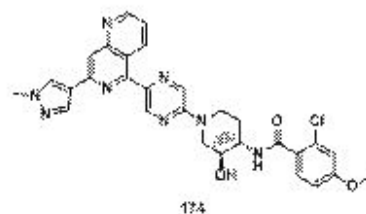
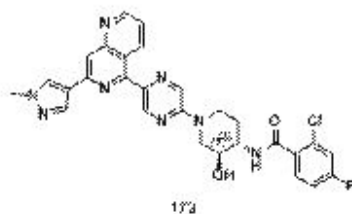
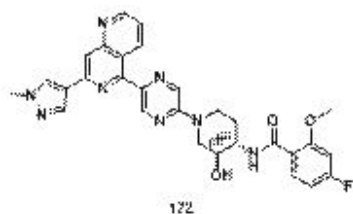
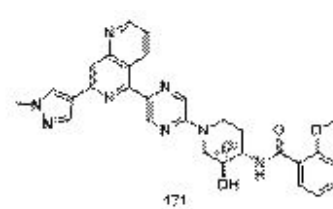
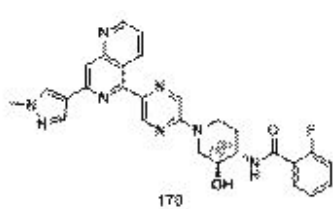
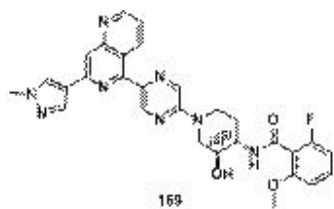
R^m 、 R^n 各自独立地选自氢、羟基、羟基C1-C4烷基，或 R^m 、 R^n 与其连接的碳原子一起形成环丙基；

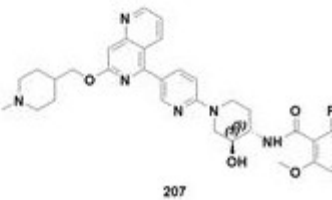
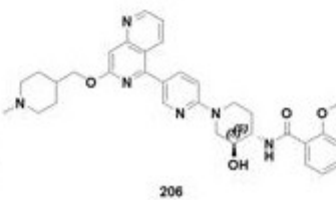
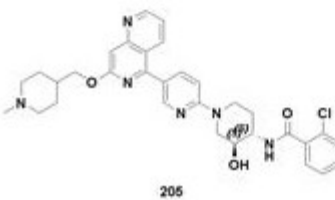
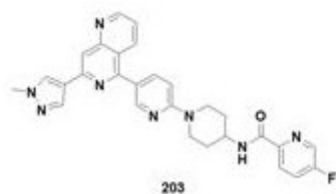
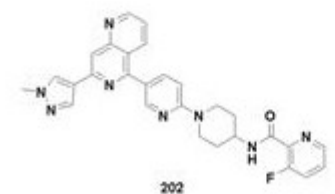
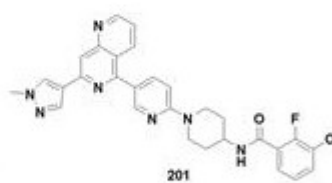
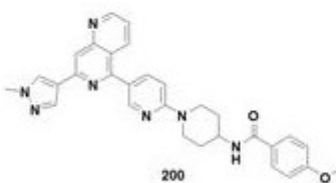
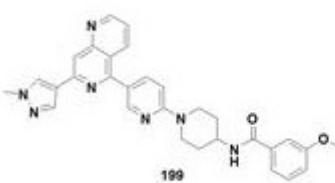
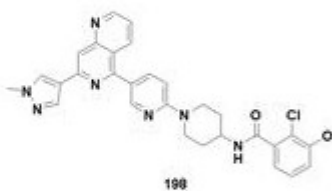
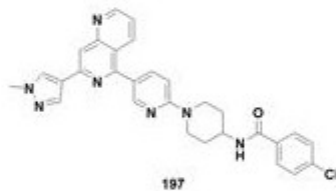
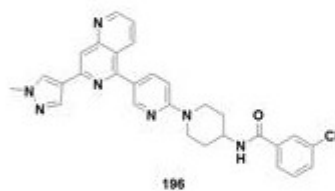
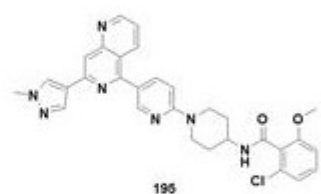
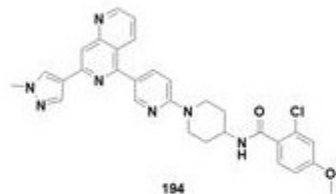
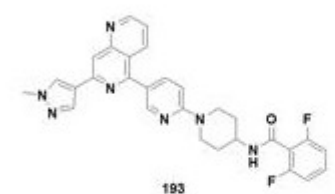
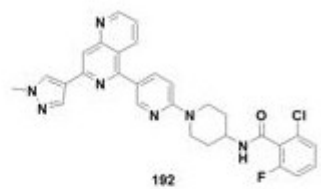
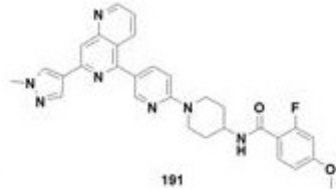
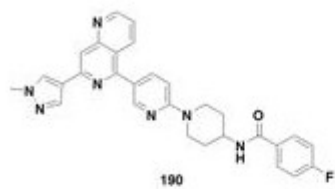
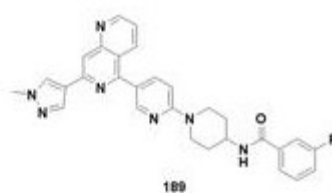
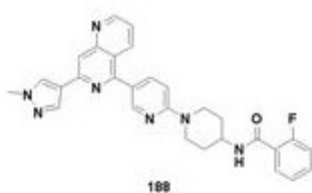
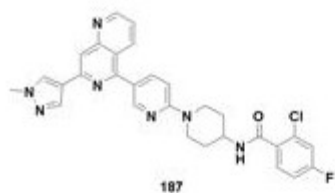
r 为0、1或2。

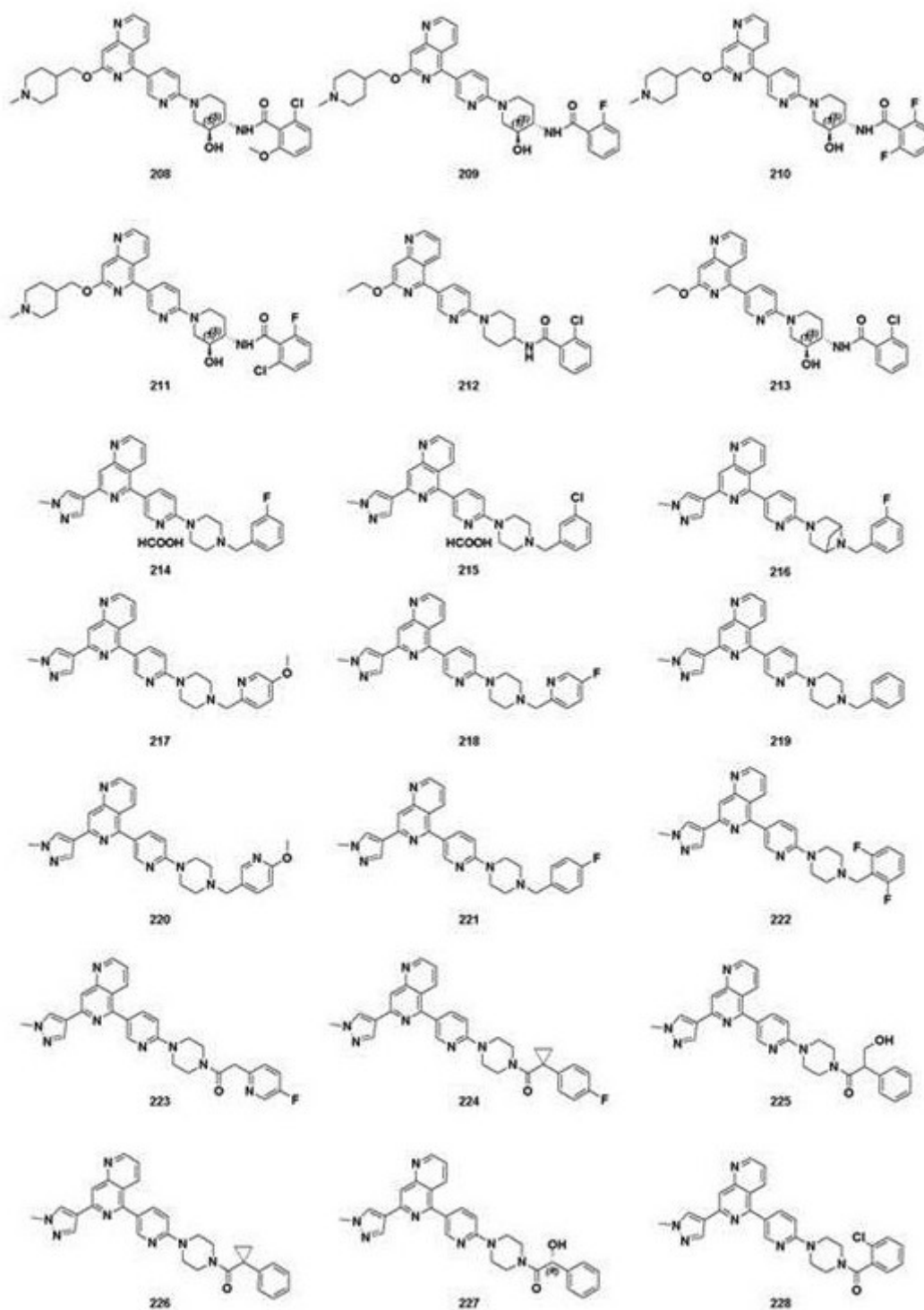
[0014] 又更进一步优选地，本发明提供一种如前文所述的可用作选择性RET激酶抑制剂的如式(I)所示的化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物为：

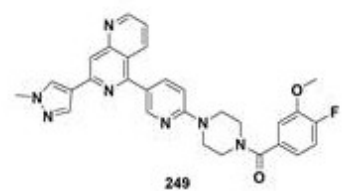
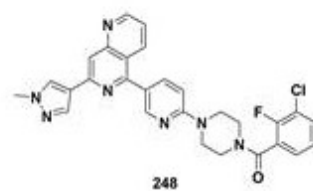
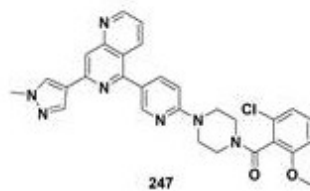
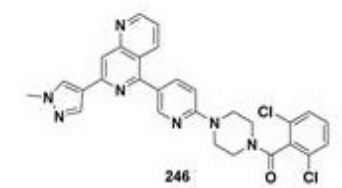
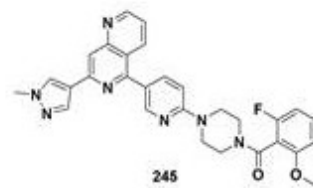
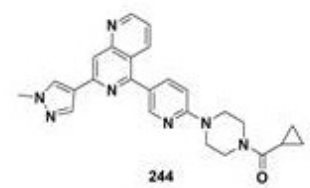
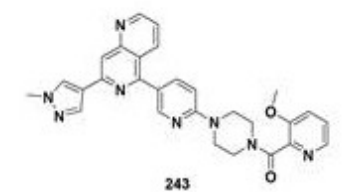
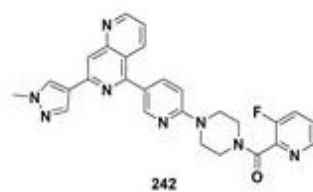
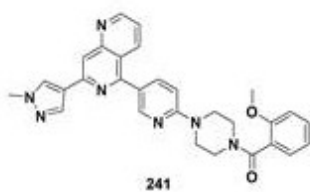
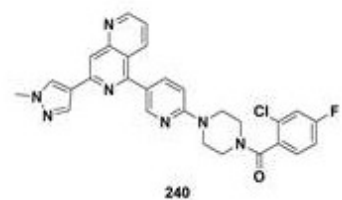
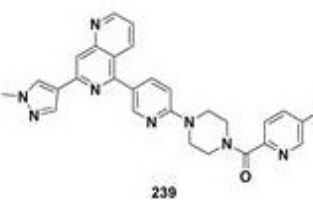
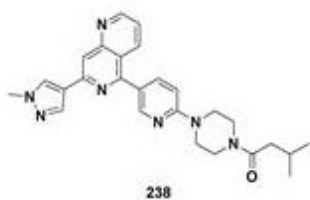
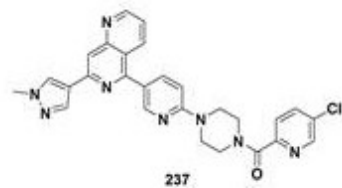
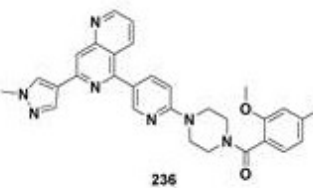
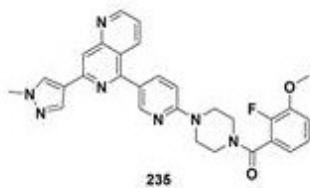
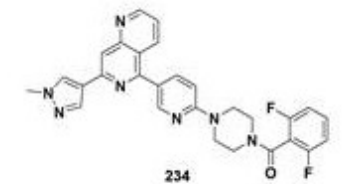
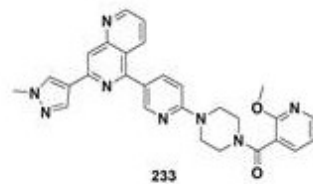
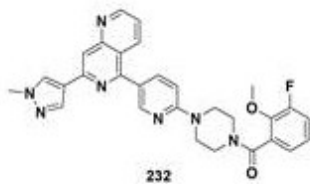
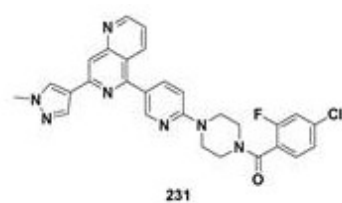
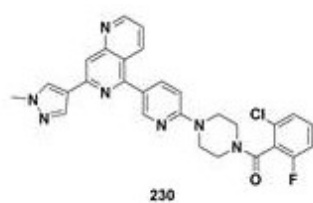
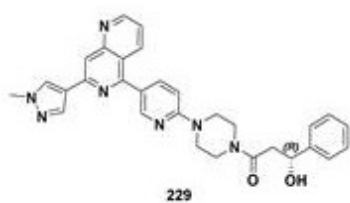


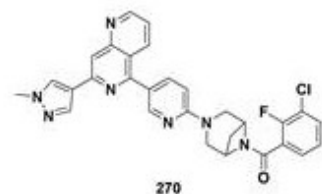
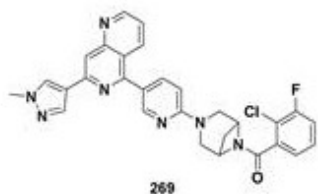
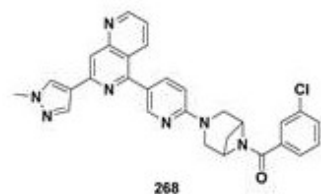
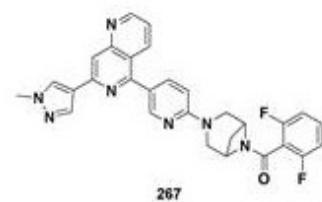
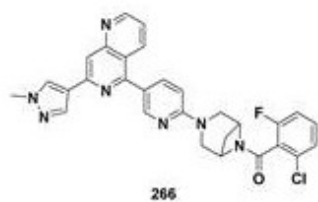
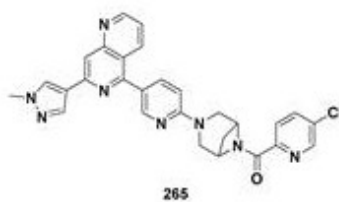
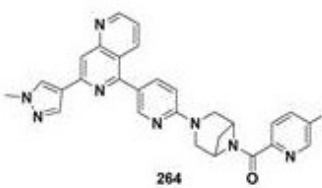
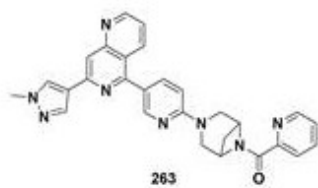
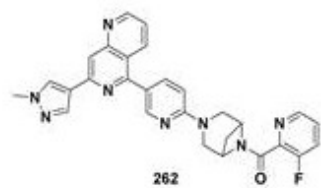
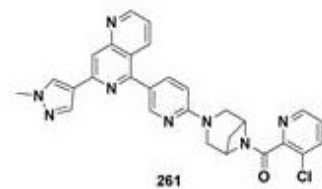
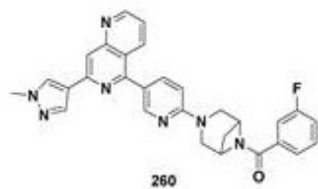
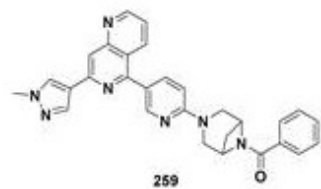
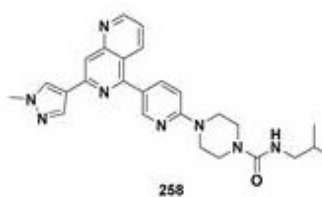
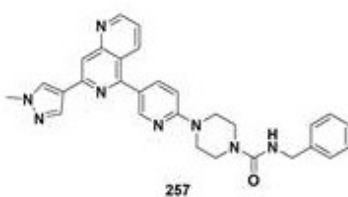
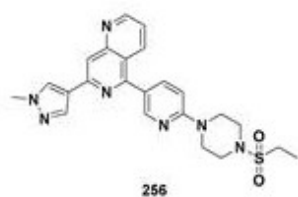
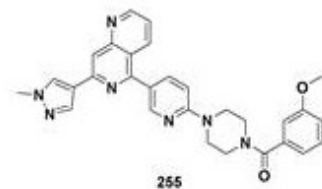
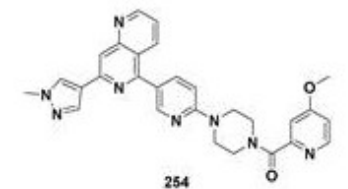
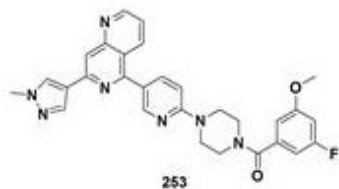
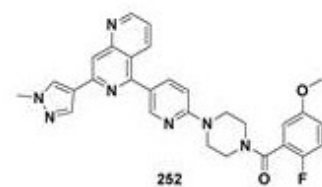
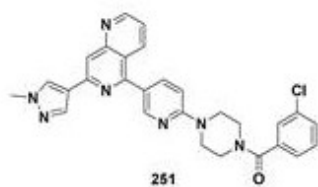
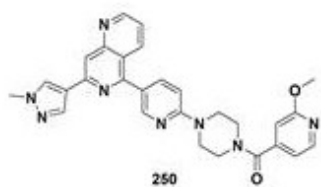


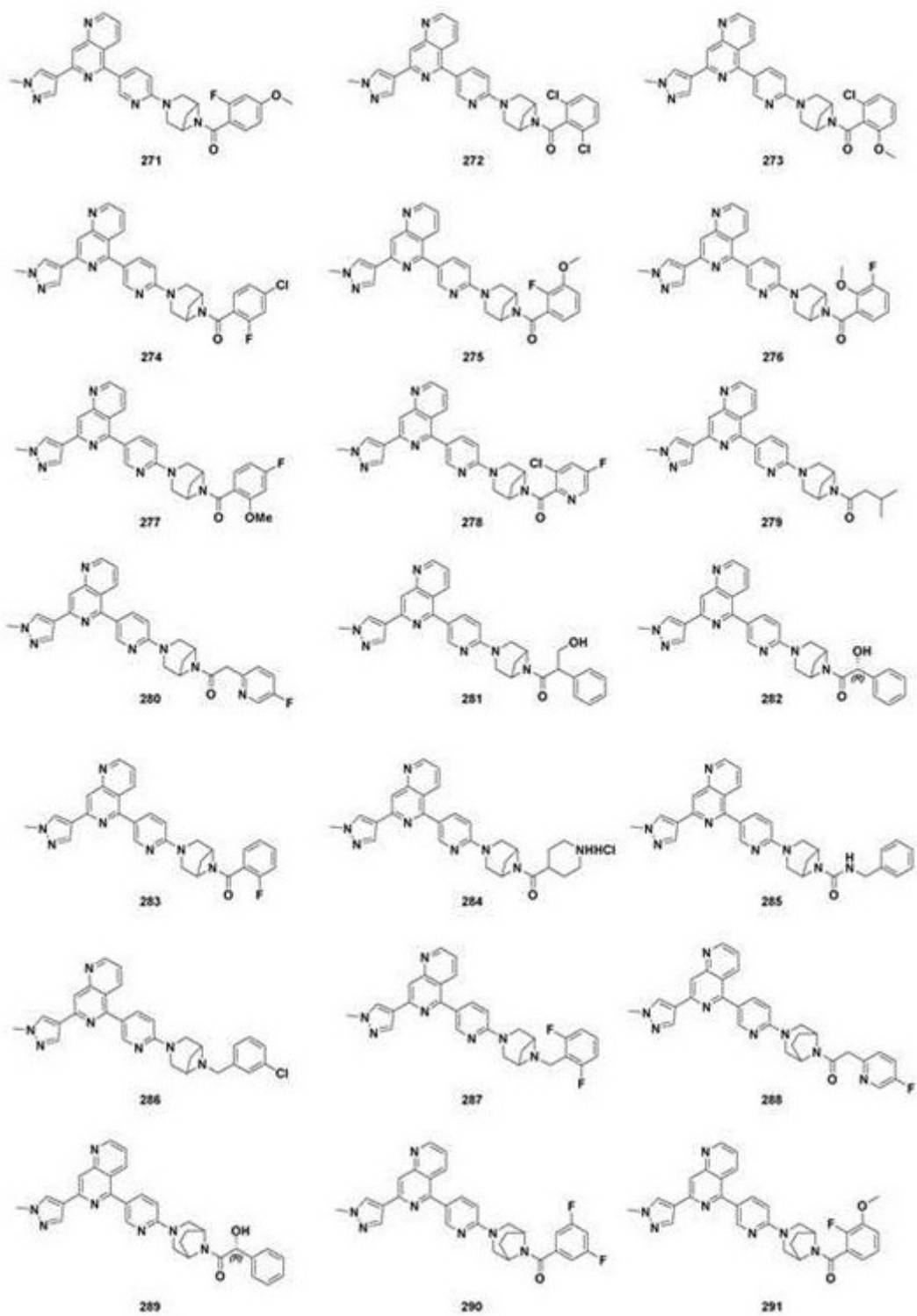


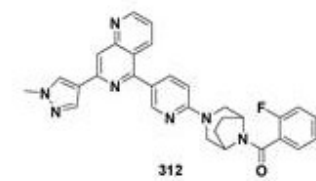
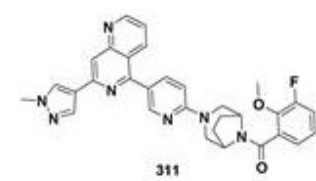
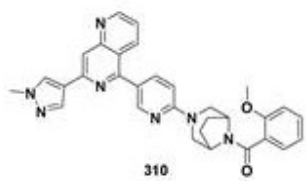
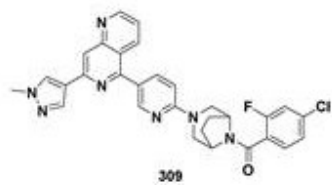
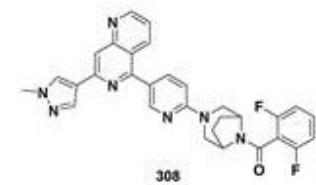
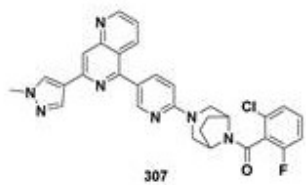
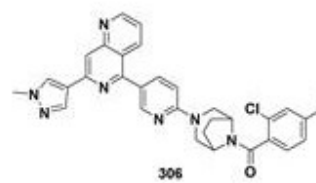
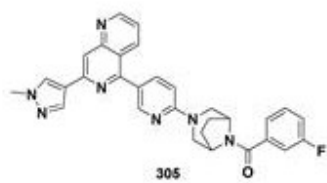
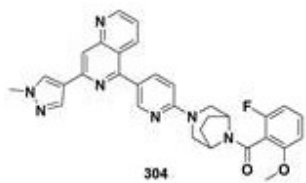
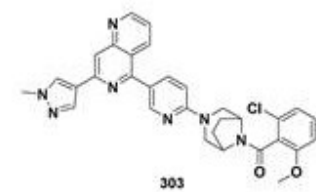
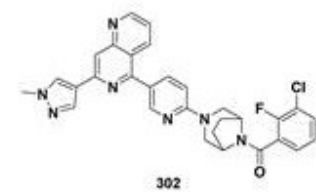
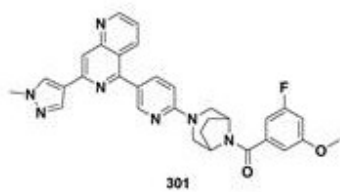
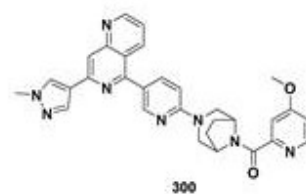
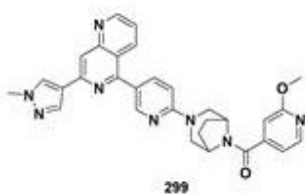
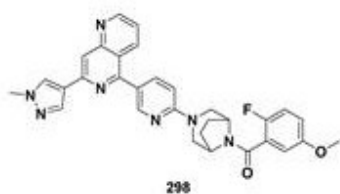
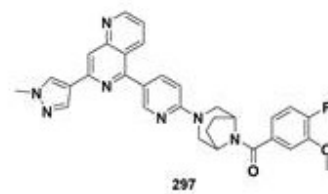
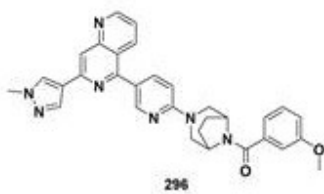
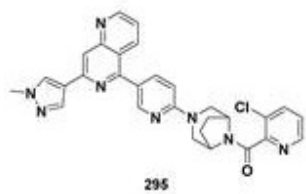
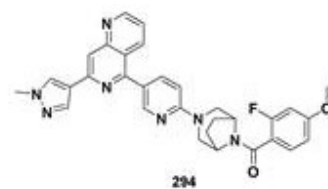
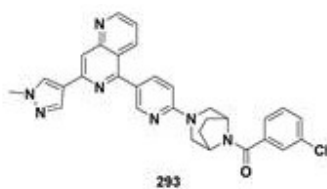
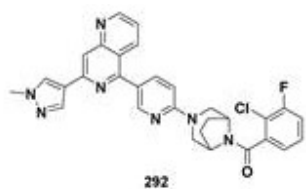


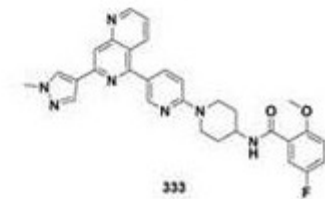
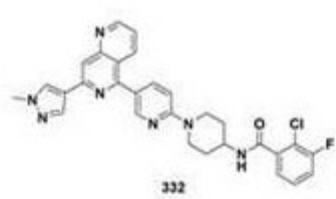
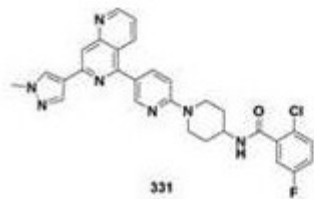
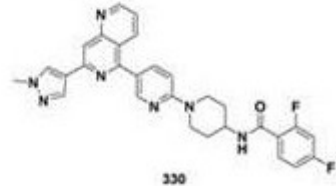
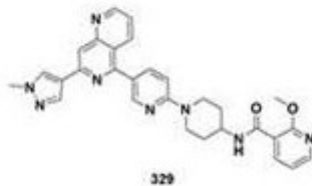
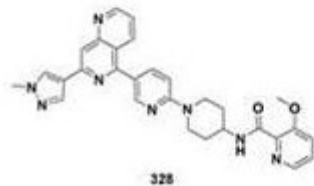
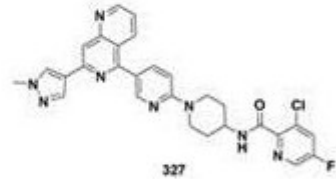
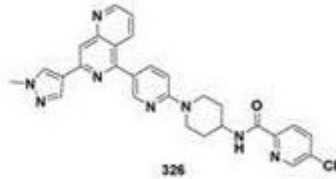
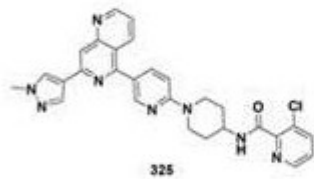
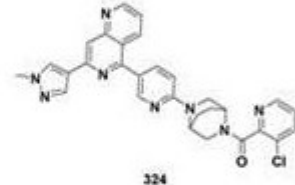
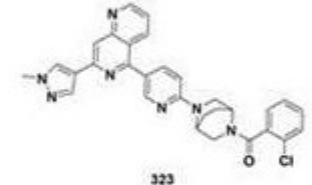
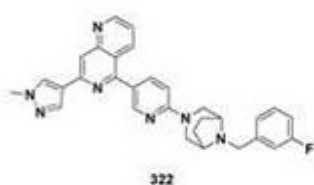
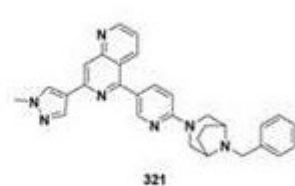
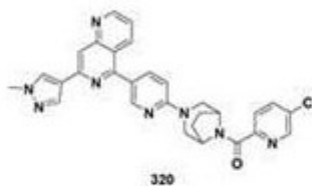
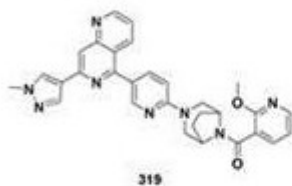
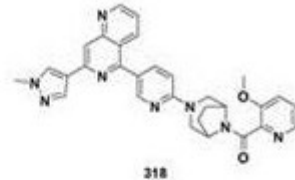
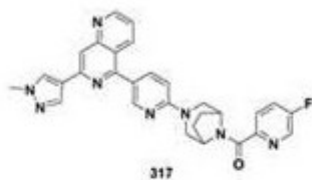
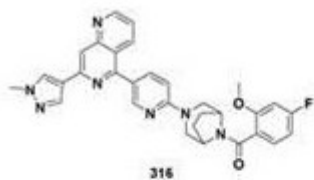
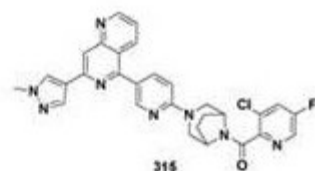
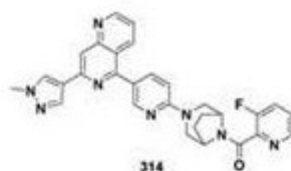
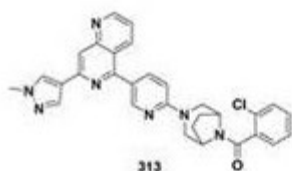


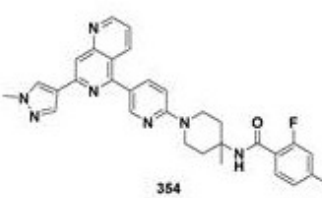
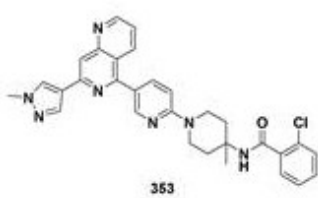
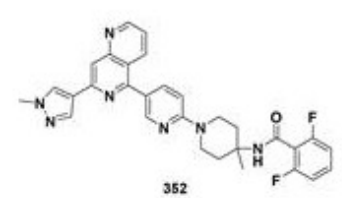
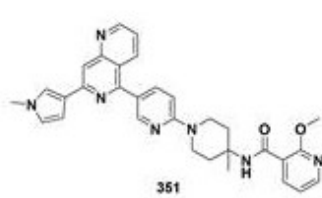
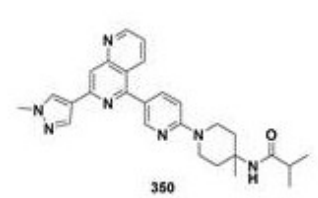
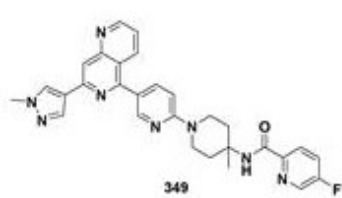
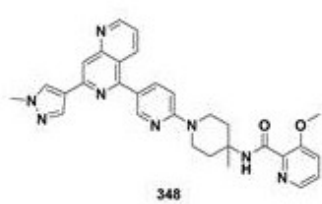
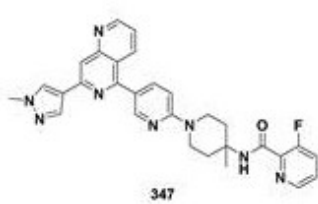
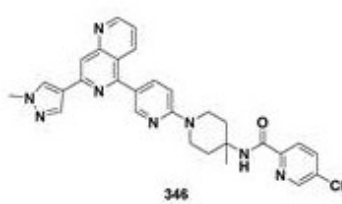
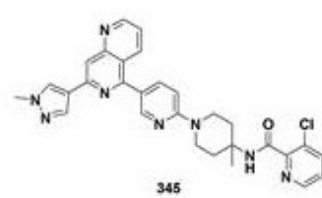
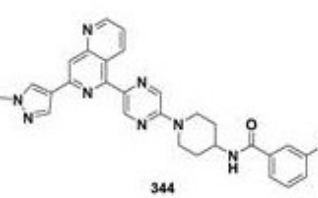
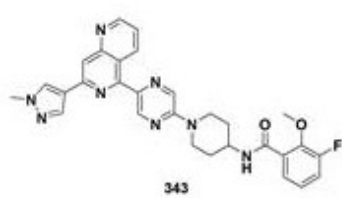
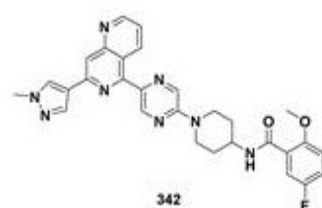
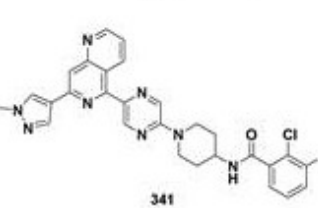
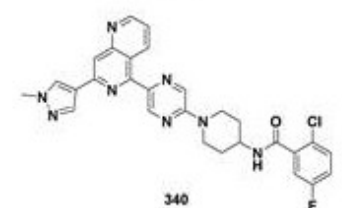
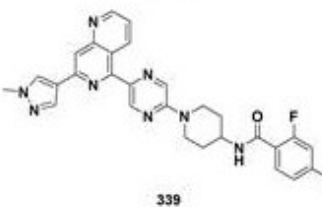
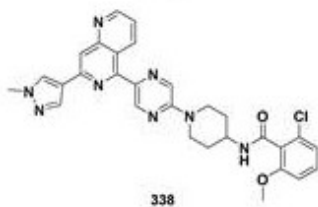
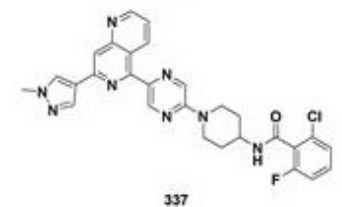
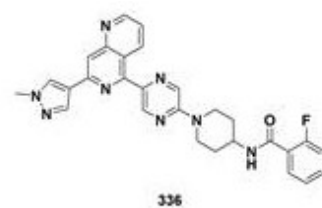
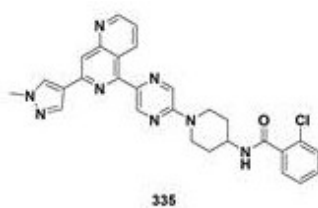
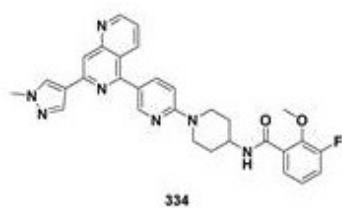


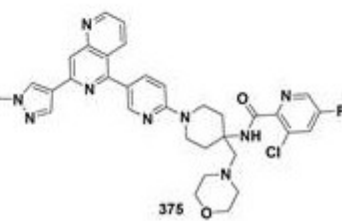
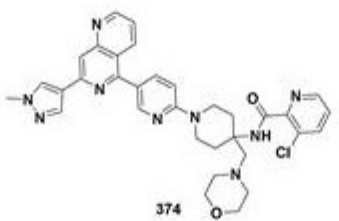
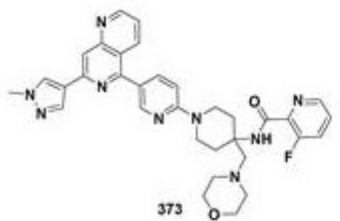
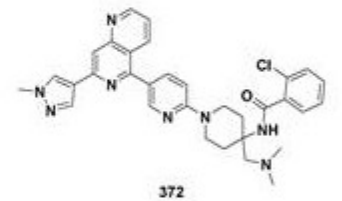
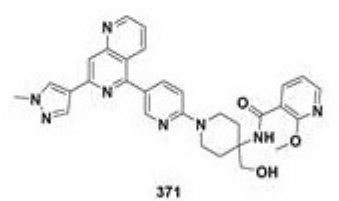
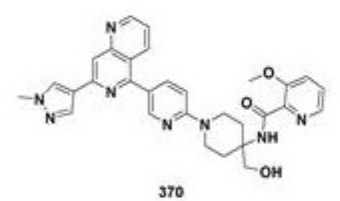
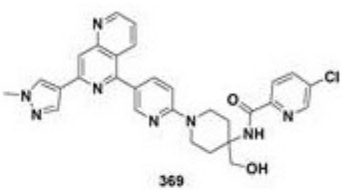
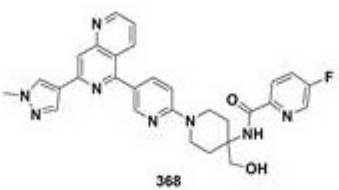
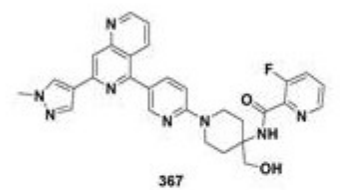
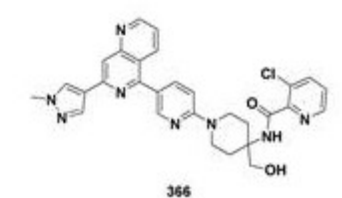
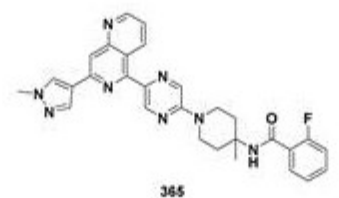
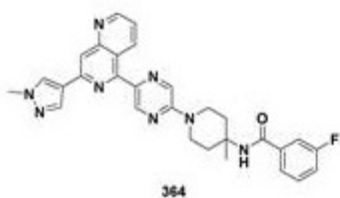
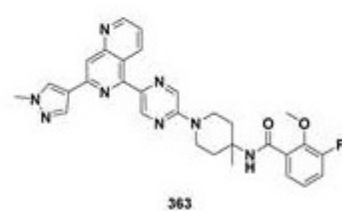
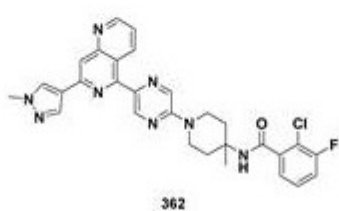
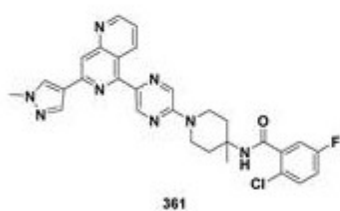
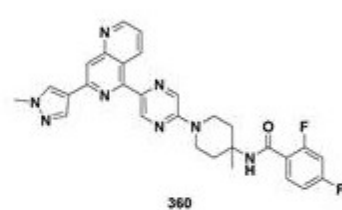
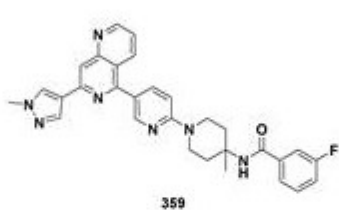
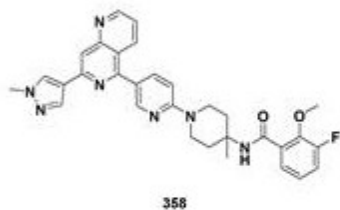
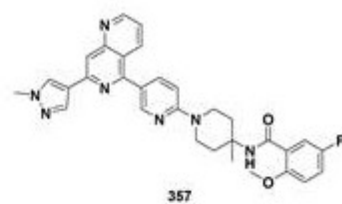
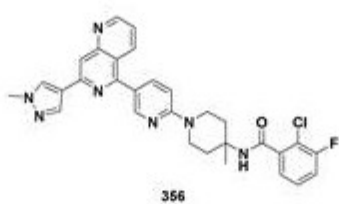
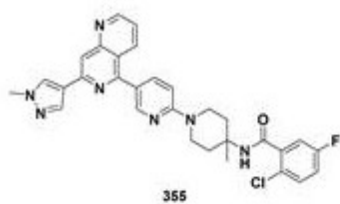


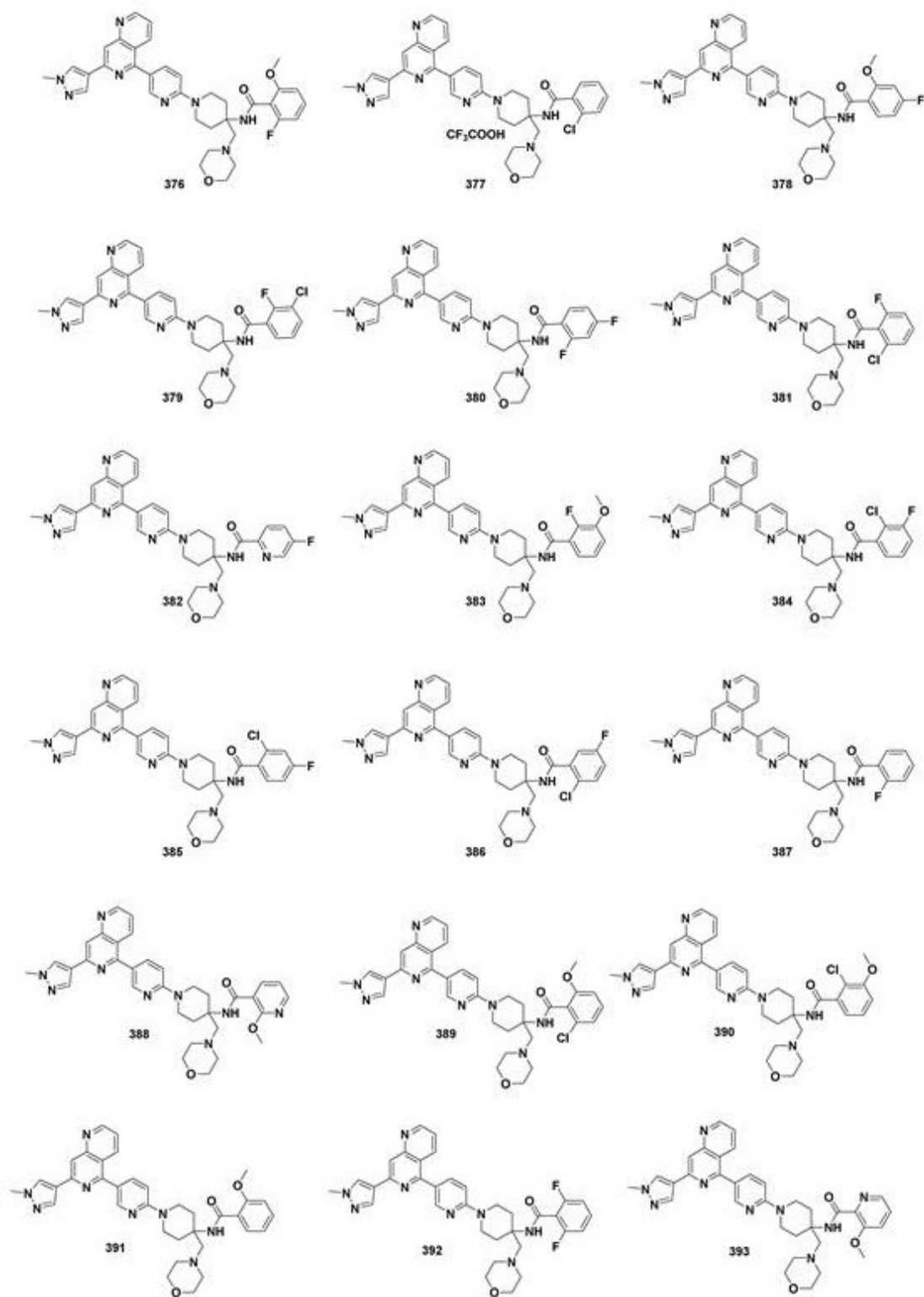


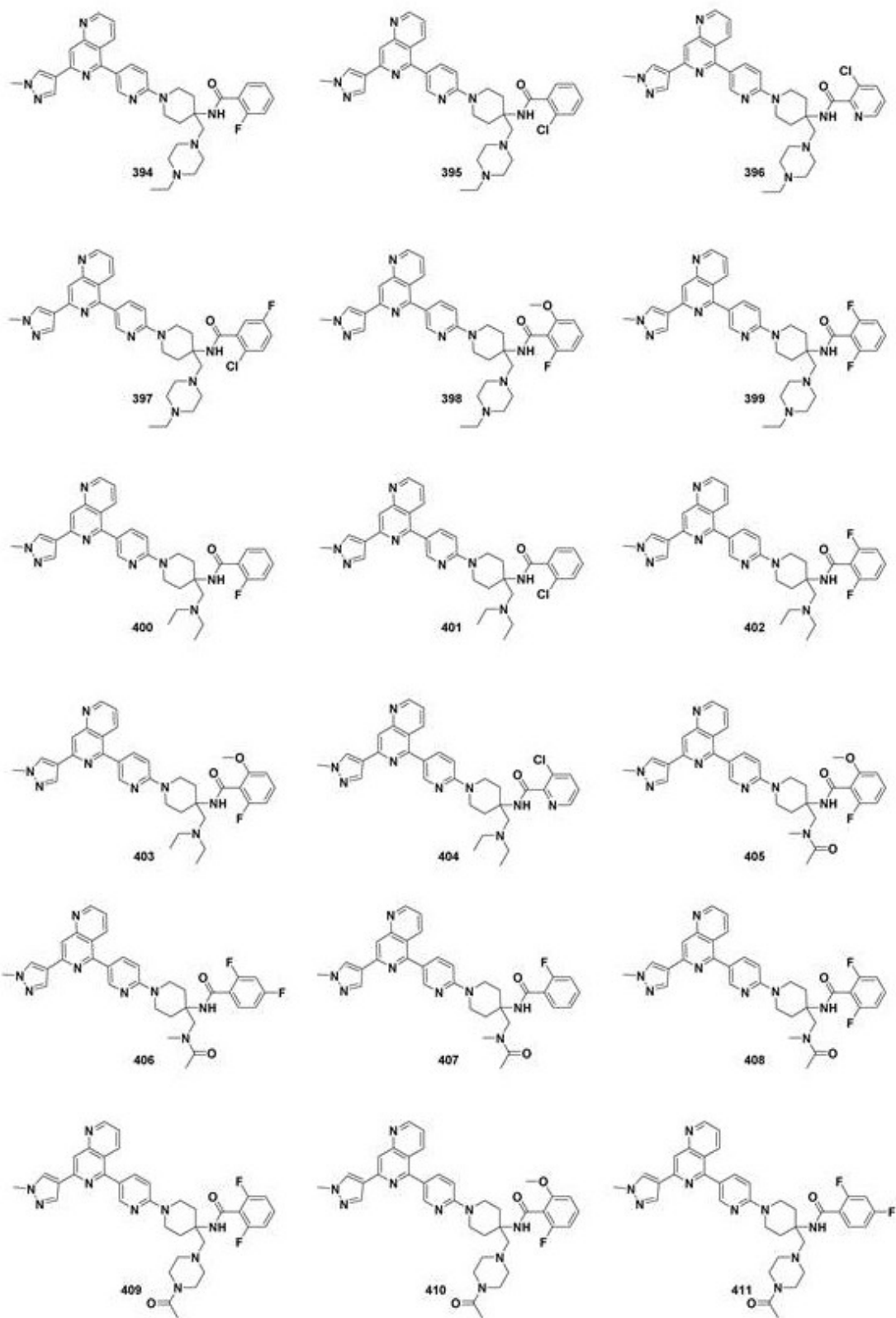


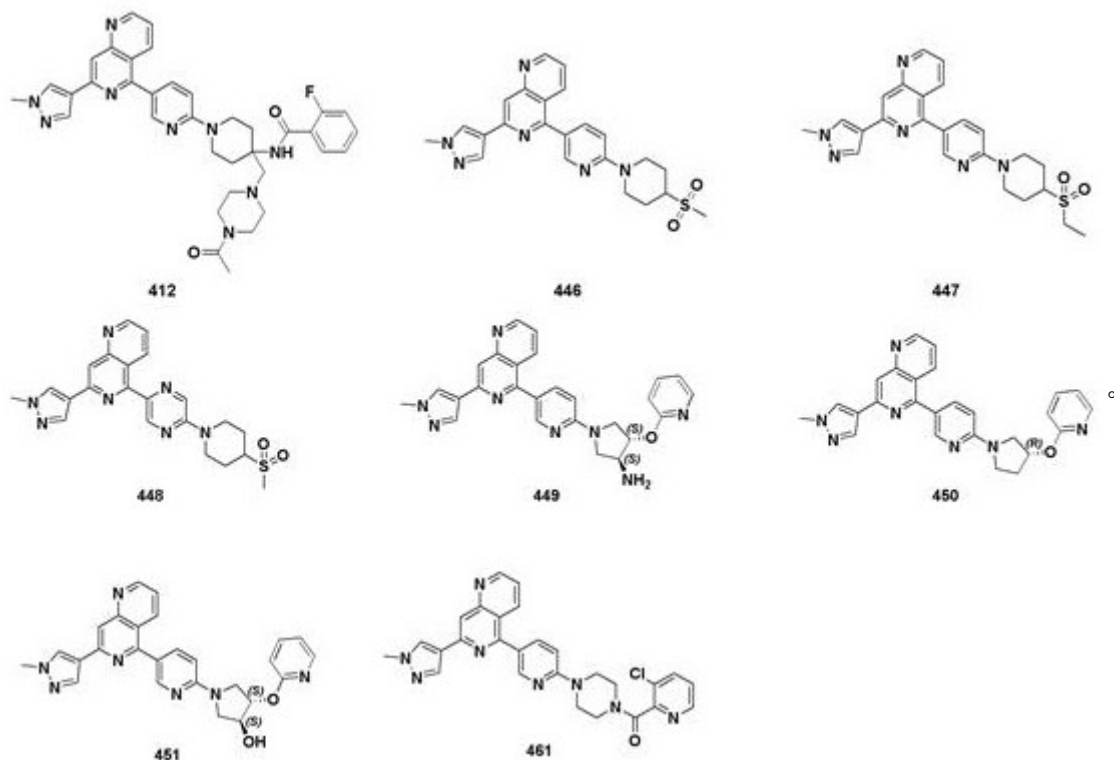












[0015] 本发明进一步涉及一种药物组合物,所述药物组合物包括本发明任意一个实施方案中所述的式(I)化合物或其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂,以及任选地进一步包含一种或多种其它RET激酶抑制剂。

[0016] 本发明还涉及根据本发明任意一个实施方案中所述的式(I)化合物或其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或其药学上可接受的盐在制备用作RET激酶抑制剂的药物中的用途。

[0017] 本发明还涉及根据本发明任意一个实施方案中所述的式(I)化合物或其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,其中所述药物用于治疗或者预防由RET激酶介导的疾病,例如癌症,尤其是恶性血液病、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、脑胶质瘤。

[0018] 本发明还涉及根据本发明所述的药物组合物在制备药物中的用途,其中所述药物用于治疗或者预防由RET激酶介导的疾病,例如癌症,尤其是恶性血液病、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、脑胶质瘤。

[0019] 本发明还涉及一种治疗或者预防RET激酶介导的疾病(例如肿瘤,尤其是恶性血液病、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、脑胶质瘤)的方法,其包括给予有需要的患者治疗有效量的本发明任意一个实施方案中所述的化合物或其异构体、前药、溶剂合物、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐,或本发明所述的药物组合物。

[0020] 本发明的另一方面涉及本发明任意一个实施方案中所述的化合物、或其异构体、前药、溶剂合物、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐,其用于治疗或者预防RET激酶介导的疾病,例如肿瘤,尤其是恶性血液病、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、脑胶质瘤。

[0021] 本发明的另一方面涉及一种药物组合物,所述药物组合物包括本发明任意一个实施方案中所述的式(I)化合物或其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂,其用于治疗或者预防RET激酶介导的疾病,例如肿瘤,尤其是恶性血液病、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、脑胶质瘤。

[0022] 本发明的另一方面涉及作为治疗和/或预防RET激酶介导的疾病(例如肿瘤等)的本发明任意一个实施方案中所述的式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其药学可接受的盐。所述肿瘤尤其是恶性血液病、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、脑胶质瘤。

[0023] 本发明的另一方面涉及作为治疗和/或预防RET激酶介导的疾病(例如肿瘤等)的药物组合物,所述药物组合物包括本发明任意一个实施方案中所述的式(I)化合物或其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂,以及任选地进一步包含一种或多种其它RET激酶抑制剂。

[0024] 根据本发明,所述药物可以是任何药物剂型,包括但不限于片剂、胶囊剂、溶液剂、冻干制剂、注射剂。

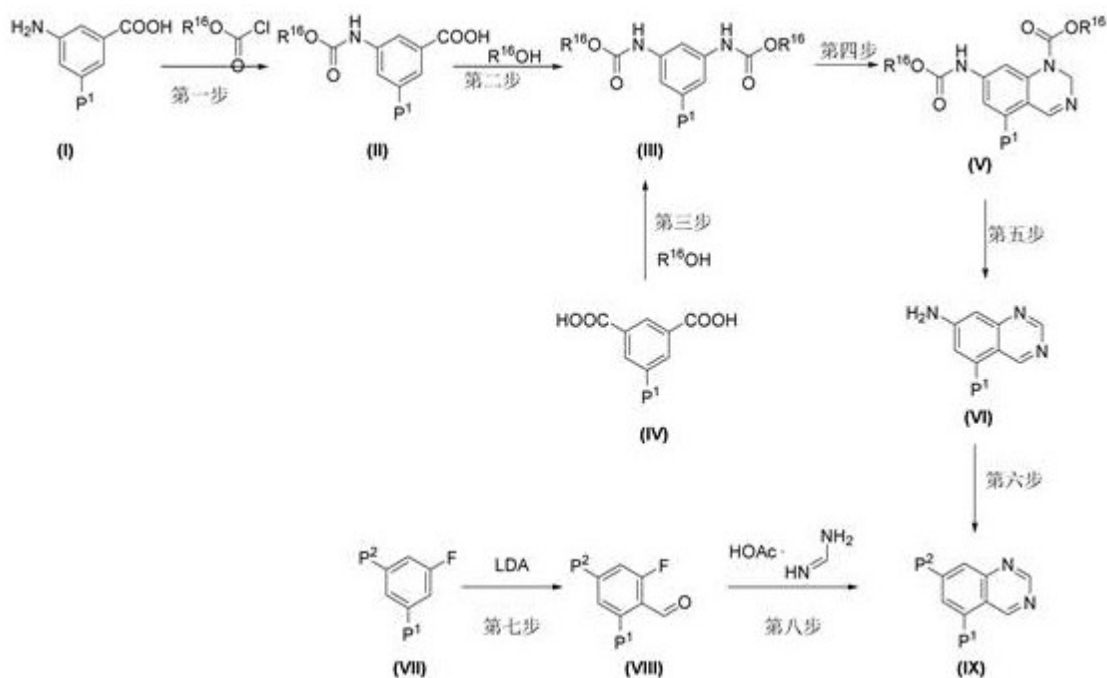
[0025] 本发明的药物制剂可以以每剂量单位包含预定量的活性成分的剂量单位形式给药。这种单位可根据治疗的病症、给药方法和患者的年龄、体重和状况包含例如0.5毫克至1克,优选1毫克至700毫克,特别优选5毫克至300毫克的本发明的化合物,或药物制剂可以以每剂量单位包含预定量的活性成分的剂量单位形式给药。优选剂量单位制剂是包含如上指示的日剂量或分剂量或其相应分数的活性成分的那些。此外,可以使用制药领域中公知的方法制备这种类型的药物制剂。

[0026] 本发明药物制剂可适于通过任何所需的合适方法给药,例如通过经口(包括口腔或舌下)、直肠、经鼻、局部(包括口腔、舌下或经皮)、阴道或肠道外(包括皮下、肌内、静脉内或皮内)方法给药。可以使用制药领域中已知的所有方法通过例如将活性成分与一种或多种赋形剂或一种或多种辅助剂合并来制备这样的制剂。

[0027] 制备方法

本发明还提供制备所述化合物的方法。本发明的化合物可以通过本领域公知的各种方法制备。例如,本发明的化合物可以如方案1-10中所示合成。

[0028] 方案1



R^{16} 选自C1-C4烷基；

P^1 和 P^2 各自独立地选自卤素，例如氯、溴、碘等；

第一步：

化合物(I)在选自1,4-二氧六环、四氢呋喃或水等的溶剂中，加入碱(例如碳酸氢钠)和 $R^{16}OC(=O)Cl$ ，在室温或油浴加热下(20~50℃)进行反应，得到化合物(II)；

第二步：

在惰性气体(如氮气或氩气)氛围下，在无水溶剂(如无水甲苯)中，加入化合物(II)、 $R^{16}OH$ 、叠氮磷酸二苯酯和碱(如无水三乙胺)，油浴加热，保持温度为70~90℃进行Curtius重排反应，得到化合物(III)；

第三步：

在惰性气体(如氮气或氩气)氛围下，在无水溶剂(如无水甲苯)中，加入化合物(IV)、 $R^{16}OH$ 、叠氮磷酸二苯酯和碱(如无水三乙胺)，油浴加热，保持温度为60~80℃进行Curtius重排反应，得到化合物(III)；

第四步：

在溶剂(如三氟乙酸等)中加入化合物(III)和碱(如六亚甲基四胺)，油浴加热，保持温度为80~100℃进行闭环反应，得到化合物(V)；

第五步：

将化合物(V)溶于溶剂(如乙醇与水)中，加入碱(例如氢氧化钾)，油浴加热，在温度为70~90℃搅拌1~3小时，再加入氧化剂(例如铁氰化钾)在相同温度下继续搅拌2~6小时进行水解及氧化反应，得到化合物(VI)；

第六步：

将化合物(VI)溶于5%~15%的稀盐酸中，冰浴下缓慢加入亚硝酸钠水溶液，油浴加热，保持温度为40~50℃搅拌1~3小时，再滴加卤代盐(如碘化钾等)的水溶液，继续在40~50℃搅拌1~3小时，进行氨基重氮化及卤代反应，得到化合物(IX)；

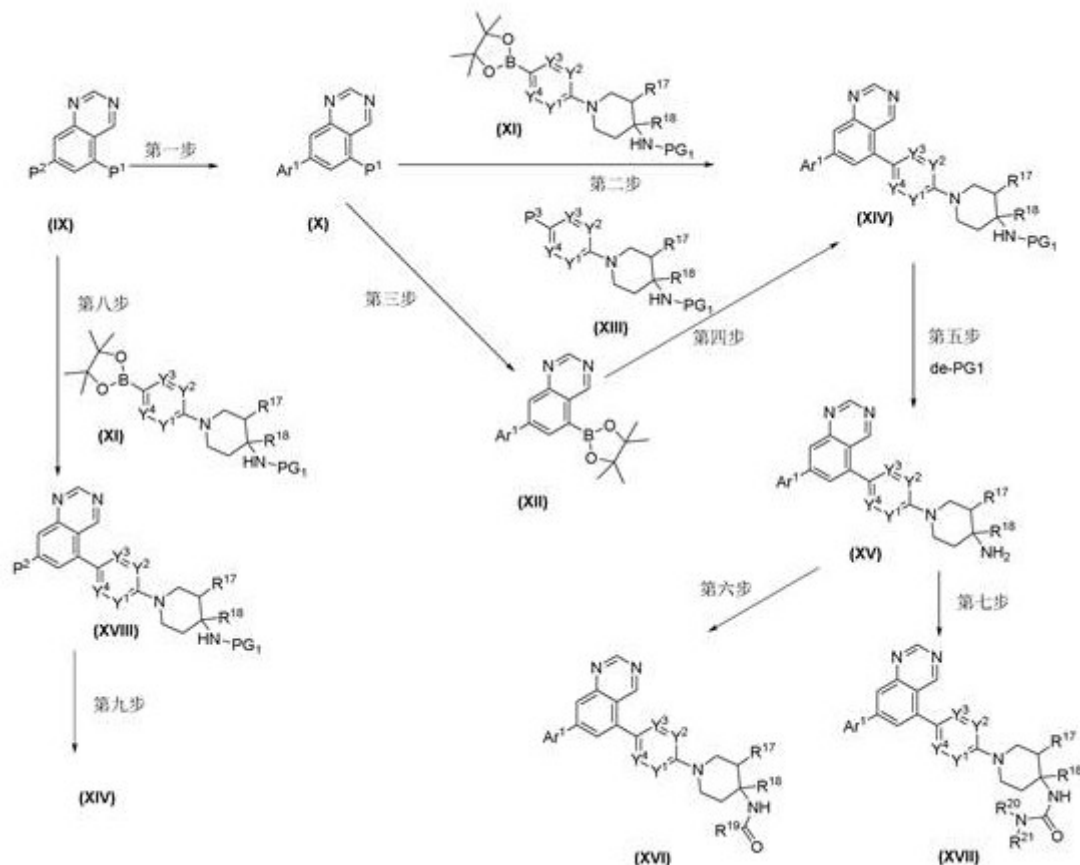
第七步:

将化合物(VII)、二异丙基氨基锂与*N,N*-二甲基甲酰胺加入溶剂(如四氢呋喃等)中,在-78℃下进行甲酰化反应,得到化合物(VIII);

第八步:

将化合物(VIII)、碳酸钾、醋酸甲咪加入溶剂(如无水乙腈等)中,油浴加热,在100~120℃进行取代关环反应,得到化合物(IX)。

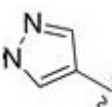
[0029] 方案2



P¹、P²、P³各自独立地选自卤素,例如氯、溴、碘等;

Y¹为N,Y²、Y³和Y⁴都为CH;或Y¹和Y³为N,Y²和Y⁴为CH;

PG¹选自叔丁氧羰基;

Ar¹选自R¹⁵,其中R¹⁵选自C1-C4烷基;

R¹⁷选自氢、羟基;

R¹⁸选自氢、氨基或C1-C4烷基,所述烷基任选被一个选自羟基、二(C1-C4烷基)氨基、*N*-乙酰基-*N*-甲基氨基、吗啉-4-基、1-乙基哌嗪-4-基或1-乙酰基哌嗪-4-基的取代基所取代;

R¹⁹选自C1-C4烷氧基、任选被单或二取代的苯基、任选被单或二取代的吡啶基、含有1或2个选自N、O的杂原子的5元杂芳基、任选被取代的C1-C4烷基、任选被取代的含有1或2个选自N、O的杂原子的4-6元杂环基、C3-C6环烷基或任选被C1-C4烷基取代的氨基;所述任选的取代基选自卤素、羟基、C1-C4烷氧基或C3-C6环烷基;

R^{20} 、 R^{21} 各自独立地选自氢、C1-C4的烷基；

第一步：

将起始原料 (IX) (P^1 为氯, P^2 为溴或碘)、N-取代吡唑硼酸酯(或硼酸)溶于溶剂(二氧六环与水)中,使用钯络合物如四(三苯基膦)钯作为催化剂,用碳酸钠或碳酸钾作碱,在氮气或氩气保护下,油浴加热,在温度为70~100℃搅拌2~12小时,进行Suzuki偶联反应,得到化合物(X);

第二步：

将起始原料(X),硼酸酯(或硼酸)(XI)溶于溶剂(二氧六环或N,N-二甲基甲酰胺与水)中,使用钯络合物如四(三苯基膦)钯作为催化剂,用碳酸钾或磷酸钾作碱,在氮气或氩气保护下,油浴或微波加热,在温度为90~140℃搅拌1~12小时,进行Suzuki偶联反应,得到化合物(XIV);

第三步：

频哪醇硼酸酯的制备:将起始原料(X)、联硼酸频那醇酯溶于溶剂(如:二氧六环)中,使用钯络合物如1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯作为催化剂,或使用三(二亚苄基丙酮)二钯作为催化剂,再加入膦配体如三环己基膦,用醋酸钾作碱,在氮气或氩气保护下,油浴加热,在温度为60~100℃搅拌2~12小时,得到化合物(XII);

第四步：

将起始原料(XII)、杂环芳基卤代物(XIII)溶于溶剂(二氧六环或N,N-二甲基甲酰胺与水)中,使用钯络合物如四(三苯基膦)钯作为催化剂,用碳酸钾或磷酸钾作碱,在氮气或氩气保护下,油浴或微波加热,在温度为90~140℃搅拌1~12小时,进行Suzuki偶联反应,得到化合物(XIV);

第五步：

PG^1 的脱保护,例如叔丁氧羰基的脱保护反应使用三氟乙酸或盐酸作为酸;在二氯甲烷或二氧六环等溶剂中,反应在0~25℃条件下进行;反应得到化合物(XV);

第六步：

将起始原料(XV)与相应的酰氯溶于溶剂(如:四氢呋喃,二氯甲烷等)中,加入碱如三乙胺等,室温搅拌20分钟~18小时缩合;或者将起始原料(XV)与相应的羧酸溶于溶剂(四氢呋喃,二氯甲烷或N,N-二甲基甲酰胺等)中,加入缩合剂如2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐等,加入碱如三乙胺等,室温搅拌20分钟~18小时缩合;可得化合物(XVI);

第七步：

将起始原料(XV)与相应的异氰酸酯溶于溶剂(四氢呋喃,二氯甲烷或N,N-二甲基甲酰胺等)中,室温搅拌20分钟~18小时;或者将起始原料(XV)与N,N'-羰基二咪唑或N,N'-羰基二(1,2,4-三氮唑)等溶于溶剂(四氢呋喃,二氯甲烷或N,N-二甲基甲酰胺等)中,室温或油浴加热(20~70℃)搅拌20分钟,加相应的胺,室温或油浴加热(20~70℃)搅拌20分钟~18小时缩合;可得化合物(XVII);

第八步：

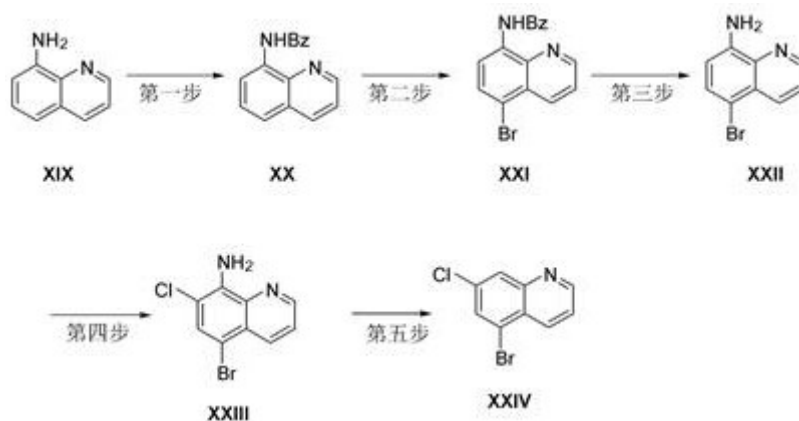
将起始原料(IX) (P^1 为溴或碘, P^2 为氯)、硼酸酯(或硼酸)(XI)溶于溶剂(二氧六环与水)中,使用钯络合物如四(三苯基膦)钯作为催化剂,用碳酸钠或碳酸钾作碱,在氮气或氩

气保护下,油浴加热,在温度为50~100℃搅拌2~12小时,进行Suzuki偶联反应,得到化合物(XVIII);

第九步:

将起始原料(XVIII)、*N*-取代吡唑硼酸酯(或硼酸)溶于溶剂(二氧六环或*N,N*-二甲基甲酰胺与水)中,使用钯络合物如四(三苯基膦)钯作为催化剂,用碳酸钾或磷酸钾作碱,在氮气或氩气保护下,油浴或微波加热,在温度为90~140℃搅拌1~12小时,进行Suzuki偶联反应,得到化合物(XIV)。

[0030] 方案3:



第一步:

将8-氨基喹啉(XIX)溶解在二氯甲烷中,依次加入三乙胺和苯甲酰氯,加完后25℃下反应1小时得到*N*-(喹啉-8-基)苯甲酰胺(XX);

第二步:

将*N*-(喹啉-8-基)苯甲酰胺(XX)加入到水中,分批加入*N*-溴代丁二酰亚胺,加完后25℃下反应15小时。得到*N*-(5-溴喹啉-8-基)苯甲酰胺(XXI);

第三步:

将*N*-(5-溴喹啉-8-基)苯甲酰胺(XXI)溶解在乙醇中,在25℃下搅拌加入1 M氢氧化钠的乙醇溶液,在85℃下搅拌15小时,得到5-溴-8-氨基喹啉(XXII);

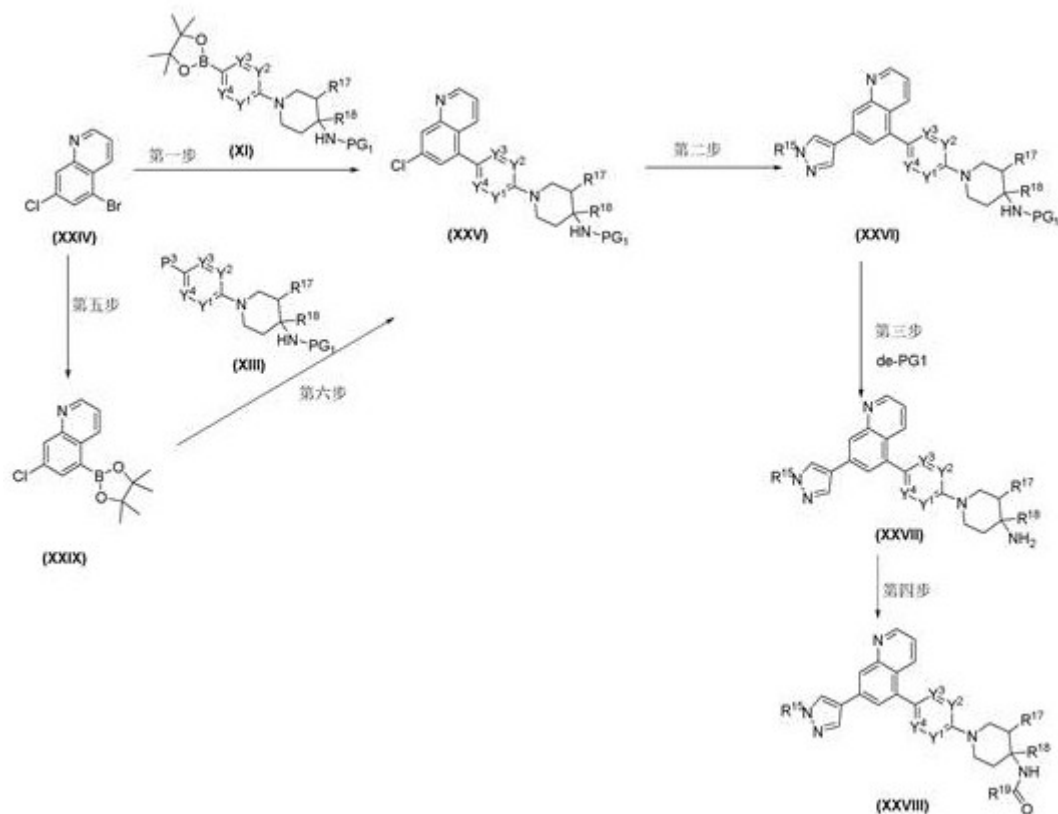
第四步:

将5-溴-8-氨基喹啉(XXII)溶解在乙腈中,加入*N*-氯代丁二酰亚胺,在80℃下搅拌6小时,得到5-溴-7-氯-8-氨基喹啉(XXIII);

第五步:

将5-溴-7-氯-8-氨基喹啉(XXIII)加入到水中,然后0℃下滴加浓硫酸,大部分固体消失,溶液变为橙红色时滴加4 M亚硝酸钠水溶液,在0℃下搅拌0.5小时,最后将此混合物滴加到次磷酸中,在65℃下搅拌4小时,混合物倒入饱和氢氧化钠水溶液(3 L)中,得到5-溴-7-氯喹啉(XXIV)。

[0031] 方案4



P³选自卤素,例如氯、溴、碘等;

Y¹为N,Y²、Y³和Y⁴都为CH;或Y¹和Y³为N,Y²和Y⁴为CH;

PG¹选自叔丁氧羰基;

R¹⁵选自C1-C4烷基;

R¹⁷选自氢、羟基;

R¹⁸选自氨基或C1-C4烷基,其中所述烷基任选被一个选自羟基、二(C1-C4烷基)氨基、N-乙酰基-N-甲基氨基、吗啉-4-基、1-乙基哌嗪-4-基或1-乙酰基哌嗪-4-基的取代基所取代;

R¹⁹选自C1-C4烷氧基、任选被单或二取代的苯基、任选被单或二取代的吡啶基、含有1或2个选自N、O的杂原子的5元杂芳基、任选被取代的C1-C4烷基、任选被取代的含有1或2个选自N、O的杂原子的4-6元杂环基、C3-C6环烷基或任选被C1-C4烷基取代的氨基;所述任选的取代基选自卤素、羟基、C1-C4烷氧基或C3-C6环烷基;

第一步:

将起始原料(XXIV)、硼酸酯(或硼酸)(XI)溶于溶剂(二氧六环与水)中,使用钯络合物如四(三苯基膦)钯作为催化剂,用碳酸钠或碳酸钾作碱,在氮气或氩气保护下,油浴加热,在温度为50~100℃搅拌2~12小时,进行Suzuki偶联反应,得到化合物(XXV);

第二步:

将起始原料(XXV)、N-取代吡啶硼酸酯(或硼酸)溶于溶剂(二氧六环或N,N-二甲基甲酰胺与水)中,使用钯络合物如四(三苯基膦)钯作为催化剂,用碳酸钾或磷酸钾作碱,在氮气或氩气保护下,油浴或微波加热,在温度为90~140℃搅拌1~12小时,进行Suzuki偶联反应,得到化合物(XXVI);

第三步:

叔丁氧羰基的脱保护反应使用三氟乙酸或盐酸作为酸;在二氯甲烷或二氧六环等溶剂中进行PG¹的脱保护,,反应在0~25℃条件下进行,得到化合物 (XXVII);

第四步:

将起始原料 (XXVII) 与相应的酰氯溶于溶剂(如:四氢呋喃,二氯甲烷等)中,加入碱如三乙胺等,室温搅拌20分钟~18小时缩合;或者将起始原料 (XXVII) 与相应的羧酸溶于溶剂(四氢呋喃,二氯甲烷或*N,N*-二甲基甲酰胺等)中,加入缩合剂如2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸盐等,加入碱如三乙胺等,室温搅拌20分钟~18小时缩合;可得化合物 (XXVIII);

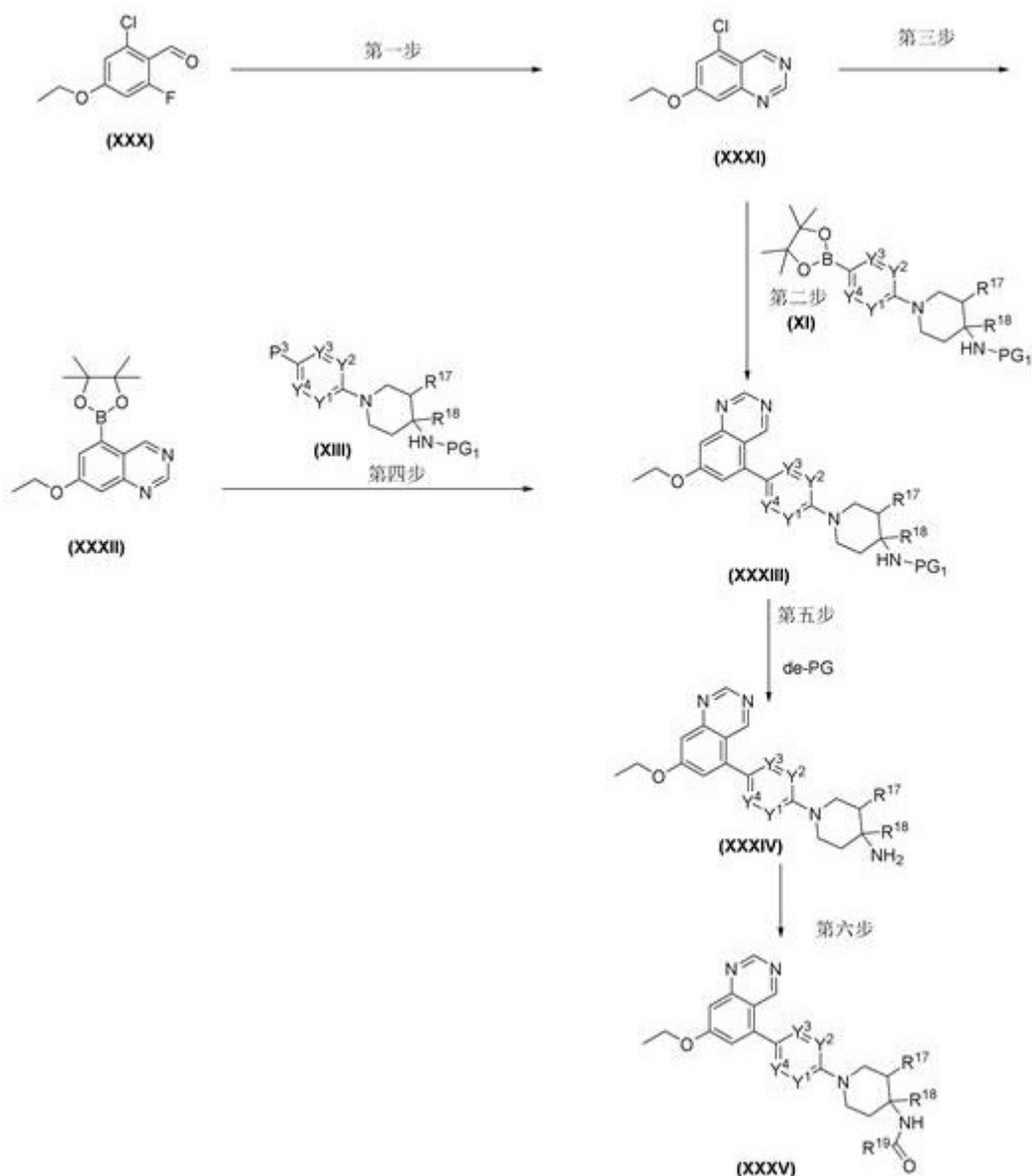
第五步:

将起始原料 (XXIV) 与联硼酸频那醇酯溶解在四氢呋喃中,加入醋酸钾和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯,体系用氮气鼓泡10分钟,氮气保护下60℃搅拌2小时,直接旋蒸得到7-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)喹啉 (XXIX),粗品用于下一步无需纯化;

第六步:

将起始原料7-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)喹啉 (XXIX),杂环芳基卤代物 (XIII) 溶于溶剂(二氧六环或*N,N*-二甲基甲酰胺与水)中,使用钯络合物如四(三苯基膦)钯作为催化剂,用碳酸钾或磷酸钾作碱,在氮气或氩气保护下,油浴或微波加热,在温度为90~140℃搅拌1~12小时,进行Suzuki偶联反应,得到化合物 (XXV)。

[0032] 方案5



P^3 选自卤素,例如氯、溴、碘等;

Y^1 为N, Y^2 、 Y^3 和 Y^4 都为CH;或 Y^1 和 Y^3 为N, Y^2 和 Y^4 为CH;

PG^1 选自叔丁氧羰基;

R^{17} 选自氢、羟基;

R^{18} 选自氨基或C1-C4烷基,其中所述烷基任选被一个选自羟基、二(C1-C4烷基)氨基、N-乙酰基-N-甲基氨基、吗啉-4-基、1-乙基哌嗪-4-基或1-乙酰基哌嗪-4-基的取代基所取代;

R^{19} 选自C1-C4烷氧基、任选被单或二取代的苯基、任选被单或二取代的吡啶基、含有1或2个选自N、O的杂原子的5元杂芳基、任选被取代的C1-C4烷基、任选被取代的含有1或2个选自N、O的杂原子的4-6元杂环基、C3-C6环烷基或任选被C1-C4烷基取代的氨基;所述任选的取代基选自卤素、羟基、C1-C4烷氧基或C3-C6环烷基;

第一步:

将2-氯-4-乙氧基-6-氟苯甲醛(XXX)溶解在二甲基亚砜中,搅拌下加入碳酸钾和乙酸

甲脒,在110℃下搅拌6小时,得到5-氯-7-乙氧基喹啉(XXXI);

第二步:

将起始原料5-氯-7-乙氧基喹啉(XXXI),硼酸酯(或硼酸)(XI)溶于溶剂(二氧六环或*N,N*-二甲基甲酰胺与水)中,使用钯络合物如四(三苯基膦)钯作为催化剂,用碳酸钾或磷酸钾作碱,在氮气或氩气保护下,油浴或微波加热,在温度为90~140℃搅拌1~12小时,进行Suzuki偶联反应,得到化合物(XXXIII);

第三步:

将起始原料5-氯-7-乙氧基喹啉(XXXI)、联硼酸频那醇酯溶于溶剂(如二氧六环)中,使用钯络合物如1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯作为催化剂,或使用三(二亚苄基丙酮)二钯作为催化剂,再加入膦配体如三环己基膦,用醋酸钾作碱,在氮气或氩气保护下,油浴加热,在温度为60~100℃搅拌2~12小时,得到化合物(XXXII);

第四步:

将起始原料(XXXII)、杂环芳基卤代物(XIII)溶于溶剂(二氧六环或*N,N*-二甲基甲酰胺与水)中,使用钯络合物如四(三苯基膦)钯作为催化剂,用碳酸钾或磷酸钾作碱,在氮气或氩气保护下,油浴或微波加热,在温度为90~140℃搅拌1~12小时,进行Suzuki偶联反应,得到化合物(XXXIII);

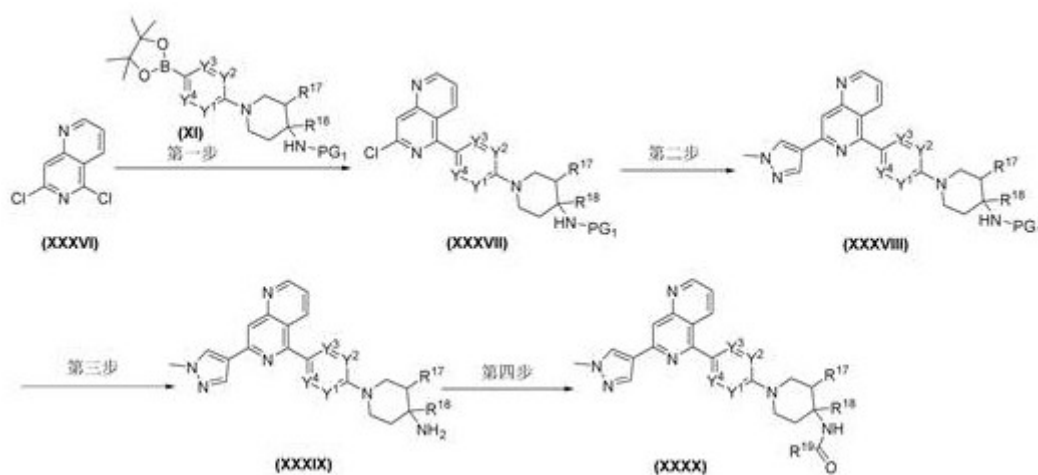
第五步:

PG¹的脱保护,例如叔丁氧羰基的脱保护反应使用三氟乙酸或盐酸作为酸;在二氯甲烷或二氧六环等溶剂中,反应在0~25℃条件下进行;反应得到化合物(XXXIV);

第六步:

将起始原料(XXXIV)与相应的羧酸溶于溶剂(四氢呋喃,二氯甲烷或*N,N*-二甲基甲酰胺等)中,加入缩合剂如2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸盐等,加入碱如三乙胺等,室温搅拌20分钟~18小时缩合;可得化合物(XXXV)。

[0033] 方案6



Y¹为N,Y²、Y³和Y⁴都为CH;或Y¹和Y³为N,Y²和Y⁴为CH;

PG¹选自叔丁氧羰基;

R¹⁷选自氢、羟基;

R¹⁸选自氨基或C1-C4烷基,其中所述烷基任选被一个选自羟基、二(C1-C4烷基)氨基、*N*-乙酰基-*N*-甲基氨基、吗啉-4-基、1-乙基哌嗪-4-基或1-乙酰基哌嗪-4-基的取代基所取

代;

R^{19} 选自C1-C4烷氧基、任选被单或二取代的苯基、任选被单或二取代的吡啶基、含有1或2个选自N、O的杂原子的5元杂芳基、任选被取代的C1-C4烷基、任选被取代的含有1或2个选自N、O的杂原子的4-6元杂环基、C3-C6环烷基或任选被C1-C4烷基取代的氨基;所述任选的取代基选自卤素、羟基、C1-C4烷氧基或C3-C6环烷基;

第一步:将起始原料5,7-二氯-1,6-二氮杂萘(合成参考:PCT Int. Appl., 2011134971)(XXXVI),硼酸酯(或硼酸)(XI)溶于溶剂(二氧六环或 N,N -二甲基甲酰胺与水)中,使用钯络合物如四(三苯基膦)钯作为催化剂或者三(二亚苄基丙酮)二钯作为催化剂,三环己基膦作为配体,用碳酸钾或磷酸钾作碱,在氮气或氩气保护下,油浴或微波加热,在温度为80~90℃搅拌12~16小时,进行Suzuki偶联反应,得到化合物(XXXVII);

第二步:

将起始原料(XXXVII), N -甲基吡唑硼酸酯(或硼酸)溶于溶剂(二氧六环或 N,N -二甲基甲酰胺与水)中,使用钯络合物如四(三苯基膦)钯作为催化剂,用碳酸钾或磷酸钾作碱,在氮气或氩气保护下,油浴或微波加热,在温度为120~140℃搅拌1~12小时,进行Suzuki偶联反应,得到化合物(XXXVIII);

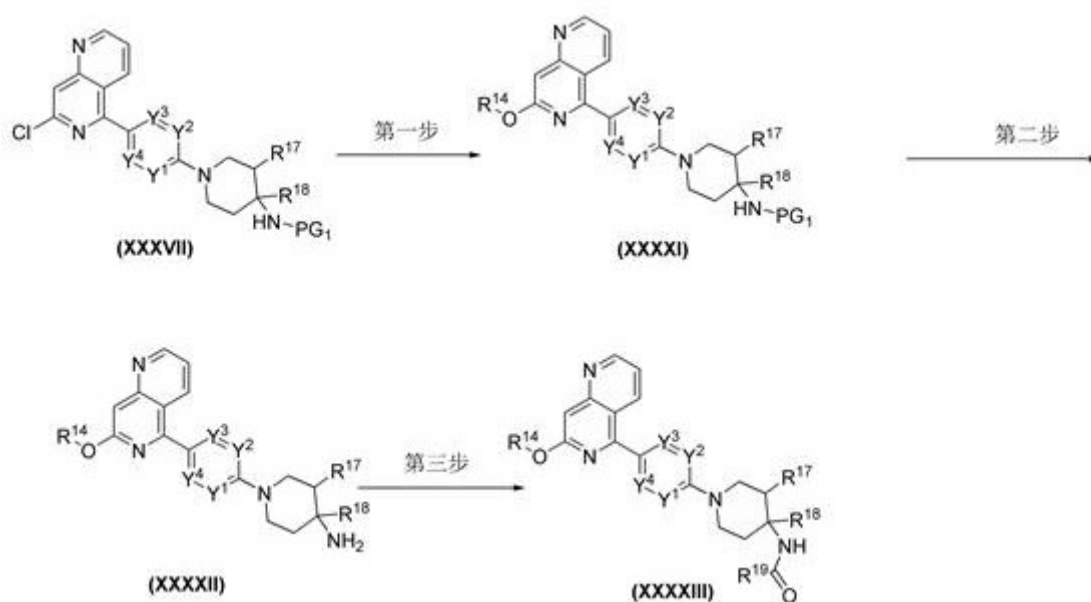
第三步:

PG^1 的脱保护,例如叔丁氧羰基的脱保护反应使用氯化氢二氧六环溶液或氯化氢乙酸乙酯溶液作为酸;在甲醇、乙酸乙酯或二氧六环等溶剂中,反应在0~25℃条件下进行;

第四步:

将起始原料(XXXIX)与相应的羧酸溶于溶剂(四氢呋喃,二氯甲烷或 N,N -二甲基甲酰胺等)中,加入缩合剂如2-(7-氧化苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脒六氟磷酸盐等,加入碱如三乙胺等,室温搅拌20分钟~18小时缩合;可得化合物(XXXX)。

[0034] 方案7



Y^1 为N, Y^2 、 Y^3 和 Y^4 都为CH;或 Y^1 和 Y^3 为N, Y^2 和 Y^4 为CH;

PG^1 选自叔丁氧羰基;

R^{14} 选自C1-C4烷基或任选被1-甲基哌啶-4-基取代的C1-C4烷基;

R¹⁷选自氢、羟基；

R¹⁸选自氨基或C1-C4烷基，其中所述烷基任选被一个选自羟基、二(C1-C4烷基)氨基、N-乙酰基-N-甲基氨基、吗啉-4-基、1-乙基哌嗪-4-基或1-乙酰基哌嗪-4-基的取代基所取代；

R¹⁹选自C1-C4烷氧基、任选被单或二取代的苯基、任选被单或二取代的吡啶基、含有1或2个选自N、O的杂原子的5元杂芳基、任选被取代的C1-C4烷基、任选被取代的含有1或2个选自N、O的杂原子的4-6元杂环基、C3-C6环烷基或任选被C1-C4烷基取代的氨基；所述任选的取代基选自卤素、羟基、C1-C4烷氧基或C3-C6环烷基；

第一步：

将起始原料XXXVII (R¹⁴为乙基)溶于使用钠与乙醇现制的乙醇钠乙醇溶液中，油浴加热，在温度为100℃搅拌约16小时，得到化合物(XXXXI)；或

将起始原料XXXVII、1-甲基-4-哌啶甲醇溶解在1,4-二氧六环中，使用金属络合物如三(二亚苄基丙酮)二钼作为催化剂，碳酸铯作碱，反应液用氮气鼓泡十分钟，氮气保护下110℃微波加热搅拌1小时，得到化合物(XXXXI)；

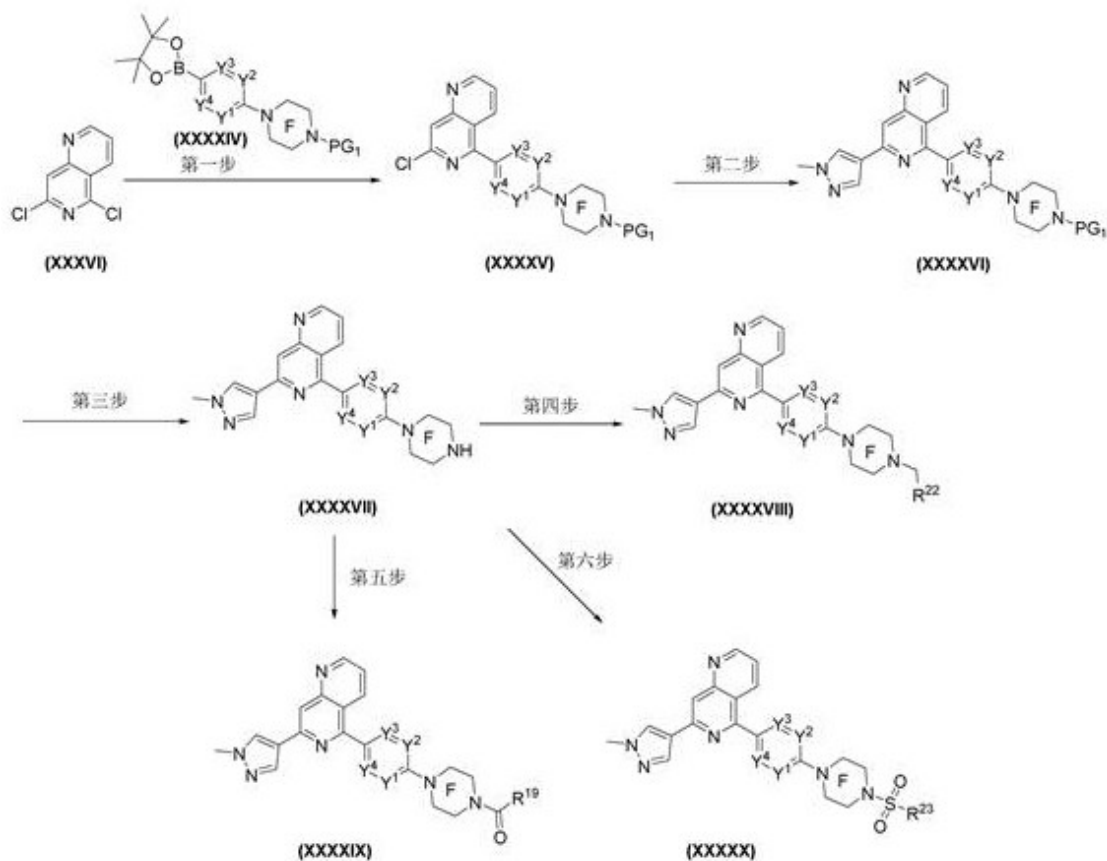
第二步：

PG¹的脱保护，例如叔丁氧羰基的脱保护反应使用氯化氢乙酸乙酯溶液作为酸；在乙酸乙酯等溶剂中，反应在0~25℃条件下进行；

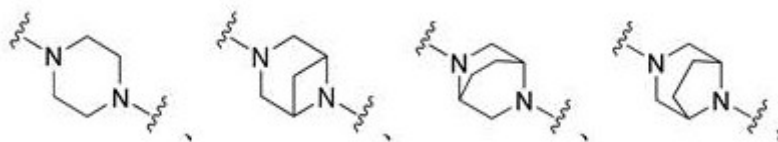
第三步：

将起始原料(XXXXII)与相应的羧酸溶于溶剂(四氢呋喃，二氯甲烷或N,N-二甲基甲酰胺等)中，加入缩合剂如2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐等，加入碱如三乙胺等，室温搅拌20分钟~18小时缩合；可得化合物(XXXXIII)。

[0035] 方案8



选自:



第一步:

将起始原料5,7-二氯-1,6-二氮杂萘(合成参考:PCT Int. Appl., 2011134971)(XXXVI)、硼酸酯(或硼酸)(XXXXIV)溶于溶剂(二氧六环或N,N-二甲基甲酰胺与水)中,使用钯络合物如四(三苯基膦)钯作为催化剂或者三(二亚苄基丙酮)二钯作为催化剂,三环己基膦作为配体,用碳酸钾或磷酸钾作碱,在氮气或氩气保护下,油浴或微波加热,在温度为80~90℃搅拌12~16小时,进行Suzuki偶联反应,得到化合物(XXXXV);

第二步:

将起始原料 (XXXXV) 、*N*-甲基吡唑硼酸酯(或硼酸)溶于溶剂(二氧六环或*N,N*-二甲基甲酰胺与水)中,使用钯络合物如四(三苯基膦)钯作为催化剂,用磷酸钾作碱,在氮气或氩气保护下,油浴或微波加热,在温度为120~140℃搅拌1~12小时,进行Suzuki偶联反应,得到化合物 (XXXXVI);

第三步:

PG¹的脱保护,例如叔丁氧羰基的脱保护反应使用氯化氢二氧六环溶液或氯化氢乙酸乙酯溶液作为酸;在甲醇、乙酸乙酯或二氧六环等溶剂中,反应在0~25℃条件下进行,可得化合物 (XXXXVII);

第四步:

将起始原料 (XXXXVII) 与相应醛或者酮溶于溶剂(甲醇,乙醇或1,2-二氯乙烷等)中,加入还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠等,20~50℃下室温或油浴加热搅拌12~48小时,可得化合物 (XXXXVIII)。

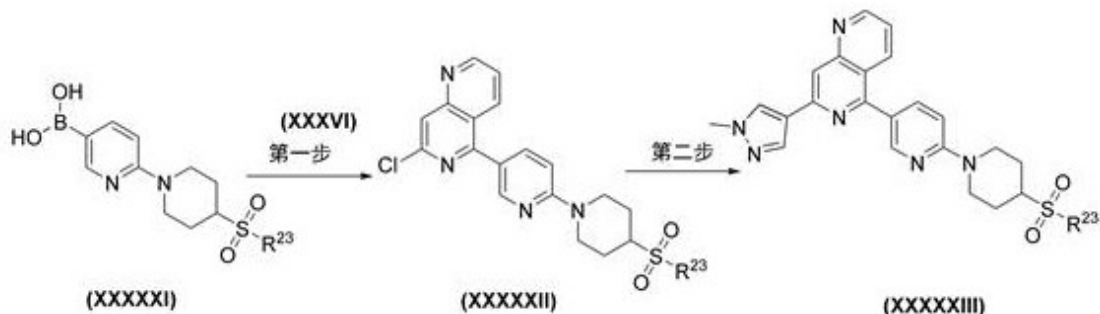
[0036] 第五步:

将起始原料 (XXXXVII) 与相应的羧酸溶于溶剂(四氢呋喃,二氯甲烷或*N,N*-二甲基甲酰胺等)中,加入缩合剂如2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸盐等,加入碱如三乙胺等,室温搅拌20分钟~18小时缩合;可得化合物 (XXXXIX)。

[0037] 第六步:

将起始原料 (XXXXVII) 与相应的羧酸溶于溶剂(*N,N*-二甲基甲酰胺等)中,加入烷基磺酰氯R²³S(O)₂Cl,加入碱如三乙胺等,室温搅拌15分钟~18小时;可得化合物 (XXXXX)。

[0038] 方案9



R²³选自C1-C4烷基;

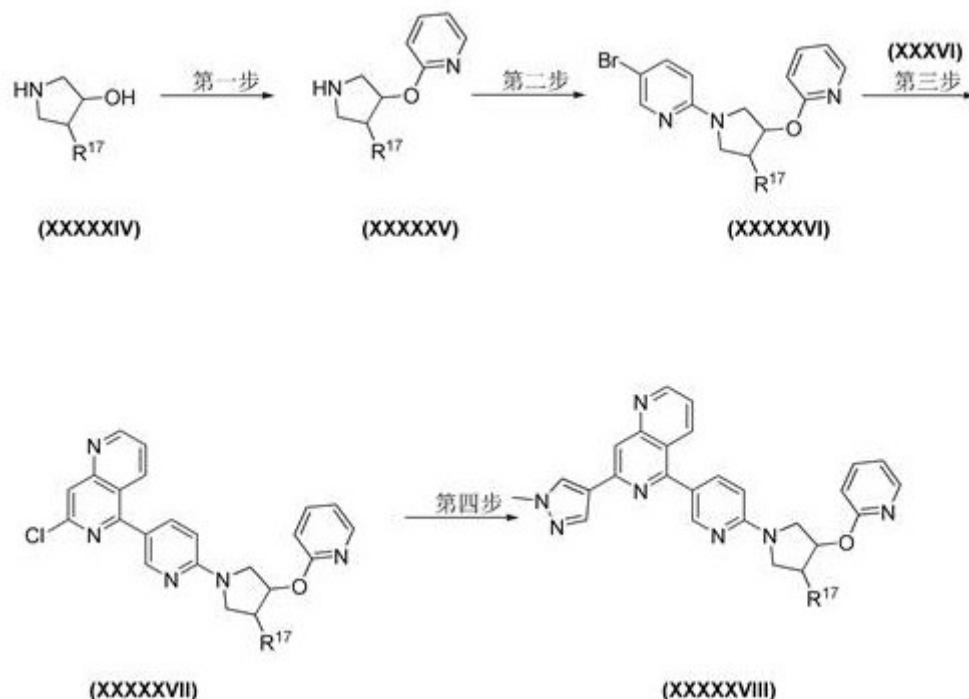
第一步:

将起始原料5,7-二氯-1,6-二氮杂萘(合成参考:PCT Int. Appl., 2011134971) (XXXVI)、硼酸酯(或硼酸) (XXXXXI) 溶于溶剂(二氧六环或*N,N*-二甲基甲酰胺与水)中,使用钯络合物如四(三苯基膦)钯作为催化剂或者三(二亚苄基丙酮)二钯作为催化剂,三环己基膦作为配体,用碳酸钾或磷酸钾作碱,氮气或氩气保护下,在80~90℃搅拌12~16小时,进行Suzuki偶联反应,得到化合物 (XXXXXII);

第二步:

将起始原料 (XXXXXII) 、*N*-甲基吡唑硼酸酯(或硼酸)溶于溶剂(二氧六环或*N,N*-二甲基甲酰胺与水)中,使用钯络合物如四(三苯基膦)钯作为催化剂,用磷酸钾作碱,氮气或氩气保护下,在 120~140℃搅拌1~12小时,进行Suzuki偶联反应,得到化合物 (XXXXXIII)。

[0039] 方案10



R^{17} 选自氢、羟基或氨基；

第一步：

将起始原料 (XXXXXIV) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺中，加入钠氢，室温搅拌半小时，然后加入 2-氟吡啶，在 80~90℃ 搅拌 4~16 小时，得到化合物 (XXXXXV)；

第二步：

将起始原料 (XXXXXV)、5-溴-2-氟吡啶和 *N,N*-二异丙基乙胺溶于二甲基亚砜中，在 90~110℃ 搅拌 10~20 小时，得到化合物 (XXXXXVI)；

第三步：

将起始原料 (XXXXXVI)、联硼酸频那醇酯、醋酸钾和 1,1'-双二苯基膦基二茂铁二氯化钯在氮气保护下溶于二氧六环中，在 80~100℃ 搅拌 4~10 小时，所得的混合物冷却到室温，氮气保护下加入 5,7-二氯-1,6-二氮杂萘（合成参考：PCT Int. Appl., 2011134971）(XXXVI)、钯络合物如四（三苯基膦）钯作为催化剂或者三（二亚苄基丙酮）二钯作为催化剂，三环己基膦作为配体、用碳酸钾或磷酸钾作碱，再添加水，在 80~90℃ 搅拌 12~20 小时，进行 Suzuki 偶联反应，得到化合物 (XXXXXVII)；

第四步：

将起始原料 (XXXXXVII)、*N*-甲基吡啶硼酸酯（或硼酸）溶于溶剂（二氧六环或 *N,N*-二甲基甲酰胺与水）中，使用钯络合物如四（三苯基膦）钯作为催化剂，用磷酸钾作碱，在氮气或氩气保护下，在 130~150℃ 搅拌 2~12 小时，进行 Suzuki 偶联反应，得到化合物 (XXXXXVIII)。

具体实施方式

[0040] 定义

除非有相反陈述，否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

[0041] 在本发明中使用的表示方式“C_x-C_y”表示碳原子数的范围,其中x和y均为整数,例如C₃-C₈环烷基表示具有3-8个碳原子的环烷基,-C₀-C₂烷基表示具有0-2个碳原子的烷基,其中-C₀烷基是指化学单键。

[0042] 在本发明中,术语“烷基”指饱和的脂族烃基团,包括1至20个碳原子的直链和支链基团,例如可以是1至18个碳原子、1至12个碳原子、1至8个碳原子、1至6个碳原子或1至4个碳原子的直链和支链基团。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、及其各种支链异构体等。烷基可以是任选取代的或未取代的。

[0043] 在本发明中,术语“烯基”指含有至少1个碳碳双键的直链、支链烃基,其可包括2至20个碳原子,例如可以是2至18个碳原子、2至12个碳原子、2至8个碳原子、2至6个碳原子或2至4个碳原子的直链和支链基团。其中可以存在1-3个碳碳双键,优选存在1个碳碳双键。术语“C₂-C₄烯基”是指具有2-4个碳原子的烯基。包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、丁烯-2-基、2-甲基丁烯基。烯基可以是任选取代的或未取代的。

[0044] 在本发明中,术语“炔基”是指含有至少1个碳碳三键的直链、支链烃基,其可包括2至20个碳原子,例如可以是2至18个碳原子、2至12个碳原子、2至8个碳原子、2至6个碳原子或2至4个碳原子的直链和支链基团。其中可以存在1-3个碳碳三键,优选存在1个碳碳三键。术语“C₂-C₄炔基”是指具有2-4个碳原子的炔基。非限制性实例包括乙炔基、丙炔基、丁炔基和丁炔-2-基、3-甲基丁炔基。炔基可以是任选取代的或未取代的。

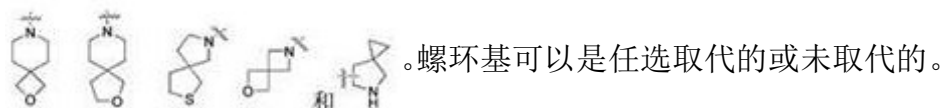
[0045] 在本发明中,术语“环烷基”指饱和单环或多环环状烃基,其包括3至12个环原子,例如可以是3至12个、3至10个、3至8个或3至6个环原子,或者可以是3、4、5、6元环。单环环基的非限制性实例包含环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。环烷基可以是任选取代的或未取代的。

[0046] 在本发明中,术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃基,其包括3至20个环原子,例如可以是3至16个、3至12个、3至10个、3至8个或3至6个环原子,其中一个或多个环原子选自氮、氧或S(O)_m(其中m是整数0至2)的杂原子,但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分,其余环原子为碳。优选包括3至12个环原子,其中1~4个是杂原子,更优选杂环基环包含3至10个环原子、更优选包括3至8个环原子,最优选5元环或6元环,其中1~4个是杂原子,更优选1~3个是杂原子,最优选1~2个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。杂环基可以是任选取代的或未取代的。

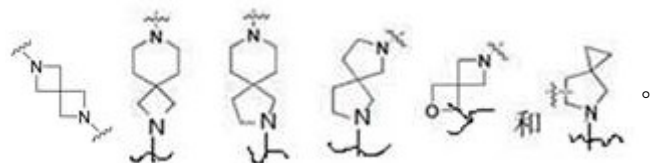
[0047] 在本发明中,术语“亚杂环基”指具有两个端部单价基团核心的取代或未取代的杂环基,其是从两个端部原子的每个原子上除去一个氢原子所产生的;所述杂环基具有前文所述的含义。“亚杂环基”的非限制性实例包含亚吡咯烷基、亚哌啶基、亚哌嗪基、亚吗啉基等。

[0048] 在本发明中,术语“螺杂环基”指5至20元,单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团,其中一个或多个环原子选自氮、氧或S(O)_m(其中m是整数0至2)的杂原子,其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优

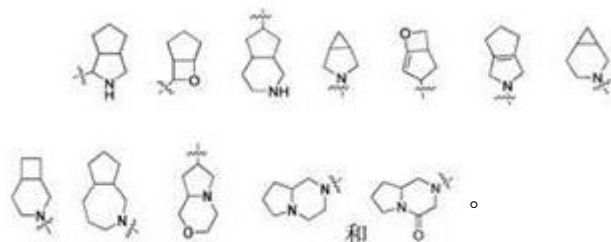
选为6至14元,更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基,优选为单螺环基和双螺环基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺环基。螺环基的非限制性实例包含



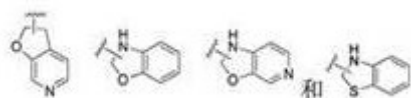
[0049] 在本发明中,术语“亚螺杂环基”指具有两个端部单价基团核心的取代或未取代的螺杂环基,其是从两个端部原子的每个原子上除去一个氢原子所产生的;所述螺杂环基具有前文所述的含义。“亚螺杂环基”的非限制性实例包含



[0050] 在本发明中,术语“稠杂环基”指5至20元,系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团,一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统,其中一个或多个环原子选自氮、氧或S(O)_m(其中m是整数0至2)的杂原子,其余环原子为碳。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基,优选为双环或三环,更优选为4元/5元、5元/5元、5元/6元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包含

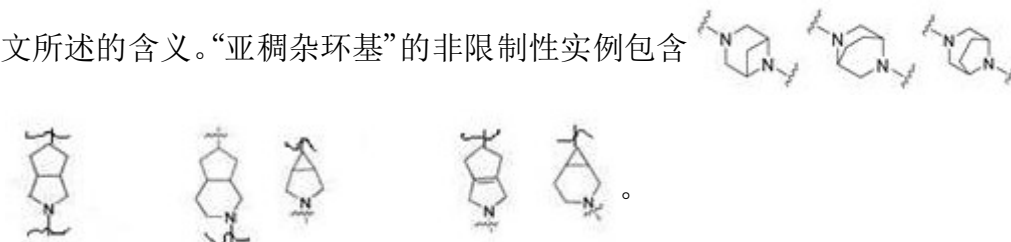


[0051] 所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂环基,非限制性实例包含:

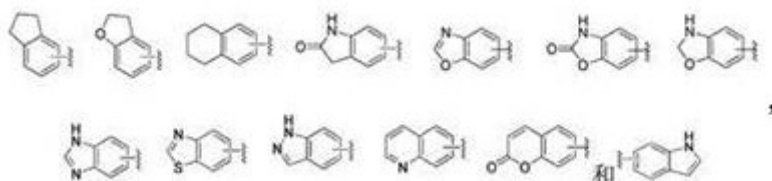


等。稠杂环基可以是任选取代的或未取代的。

[0052] 在本发明中,术语“亚稠杂环基”指具有两个端部单价基团核心的取代或未取代的稠杂环基,其是从两个端部原子的每个原子上除去一个氢原子所产生的;所述稠杂环基具有前文所述的含义。“亚稠杂环基”的非限制性实例包含

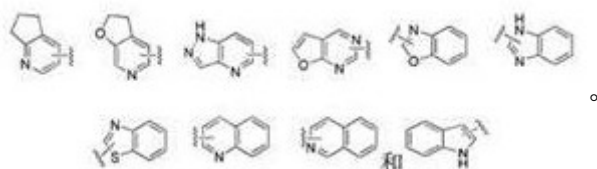


[0053] 在本发明中,术语“芳基”指6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团,具有共轭的 π 电子体系的多环(即其带有相邻对碳原子的环)基团,优选为6至10元,例如苯基和萘基,最优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环基环上,其中与母体结构连接在一起的环为芳基环,非限制性实例包含:



芳基可以是取代的或未取代的。

[0054] 在本发明中,术语“杂芳基”指包含1至4个杂原子,5至14个环原子的杂芳族体系,其中杂原子包括氧、硫和氮。优选为5至10元。更优选杂芳基是5元或6元,例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基等,所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环,非限制性实例包含:



[0055] 杂芳基可以是任选取代的或未取代的。

[0056] 在本发明中,术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

[0057] 在本发明中,术语“氰基”指-CN。

[0058] 在本发明中,术语“硝基”是指 NO_2 基团。

[0059] 在本发明中,术语“羟基”指-OH基团。

[0060] 在本发明中,术语“氨基”是指 -NH_2 基团。氨基上的一或二个氢被烷基取代可形成单或二烷基氨基,所述烷基具有前文所述的含义。

[0061] 在本发明中,术语“羰基”指  基团。羰基上的碳的一侧与烷基相连形成烷基羰基,所述烷基具有前文所述的含义。

[0062] 在本发明中,术语“烷氧基”指通过氧桥连接的烷基,包含烷基氧基、环烷基氧基和杂环烷基氧基。所述烷基、杂环烷基和环烷基具有前文所述的含义。

[0063] 在本发明中,术语“杂芳基氧基”指通过氧桥连接的杂芳基,所述杂芳基具有前文所述的含义。

[0064] 在本发明中,术语“羟基烷基”指被羟基取代的烷基,包含羟基烷基、羟基环烷基和羟基杂环烷基。所述烷基、杂环烷基和环烷基具有前文所述的含义。

[0065] 在本发明中,术语“卤代烷基”是指至少一个氢被卤素基团代替的烷基取代基。典型的卤素基团包括氯、氟、溴和碘。卤代烷基的例子包括氟甲基、氟乙基、氯甲基、氯乙基、1-溴乙基、二氟甲基、三氟甲基和1,1,1-三氟乙基。应该认识到,如果取代基被一个以上的卤素基团取代,则那些卤素基团可以相同或不同(除非另有说明)。

[0066] 在本发明中,“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如,“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在,该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

[0067] 在本发明中,“取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为最多5个,更优选为1~3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻,取代基仅处在它们的可能的化学位置,本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

[0068] 所述取代基包括但不限于前文所述的各种基团。

[0069] 本发明要求保护的化合物不仅包括所述化合物本身,还包括所述化合物的异构体、前药、稳定的同位素衍生物或其药学上可接受的盐。

[0070] 本发明所述“药物组合物”表示含有一种或多种本发明所述化合物异构体、前药、稳定的同位素衍生物或其药学上可接受的盐及其他化学组分的混合物。其他组分例如药学上可接受的药学可接受的载体、稀释剂和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

[0071] 当在说明书中使用时,术语“包含”包括“由...组成”。

[0072] 本发明所述“室温”是指15-30℃。

[0073] 本发明所述“稳定的同位素衍生物”包括:式I中任意的氢原子被1-5个氘原子取代得到的同位素取代衍生物、式I中任意的碳原子被1-3个碳14原子取代得到的同位素取代衍生物或式I中任意的氧原子被1-3个氧18原子取代得到的同位素取代衍生物。

[0074] 本发明所述“药学上可接受的盐”在Berge, et al., “Pharmaceutically acceptable salts”, *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977) 中有讨论,并对药物化学家来说是显而易见,所述的盐是基本上无毒性的,并能提供所需的药代动力学性质、适口性、吸收、分布、代谢或排泄等。

[0075] 本发明药学上可接受的盐可通过一般的化学方法合成。

[0076] 一般情况下,盐的制备可以通过游离碱或酸与等化学当量或者过量酸(无机酸或有机酸)或碱在合适的溶剂或溶剂组合物中反应制得。

[0077] 本发明所述“前药”是指化合物在体内代谢后转换成原始活性化合物。代表性地讲,前药为非活性物质,或者比活性母体化合物活性小,但可以提供方便的操作、给药或者改善代谢特性。

[0078] 本发明所述“异构体”是指本发明的式(I)化合物的互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式等。所有这些异构体,包括立体异构体、几何异构体均包含在本发明中。所述几何异构体包括顺反异构体。

[0079] 本发明包括所述化合物或其盐的任何多晶型物以及任何水合物或其它溶剂合物。

[0080] 在本发明中,术语“患者”通常指哺乳动物,尤其是人。

[0081] 在本发明中,术语“肿瘤”包括良性肿瘤和恶性肿瘤,例如癌症。

[0082] 在本发明中,术语“癌症”包括RET激酶介导的各种肿瘤,包括但不限于恶性血液病、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、脑胶质瘤。

[0083] 在本发明中,术语“治疗有效量”是指包括可有效治疗或预防由RET激酶介导的相关疾病的本发明化合物的量。

实施例

[0084] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0085] 本发明所有化合物的结构可通过核磁共振(^1H NMR)和/或质谱检测(MS)鉴定。

[0086] ^1H NMR化学位移(δ)以PPM(parts per million,百万分之几)记录。NMR通过Bruker AVANCE III-400MHz光谱仪进行。合适的溶剂选自氘代氯仿(CDCl_3)、氘代甲醇(CD_3OD)、氘代二甲亚砜($\text{DMSO}-d_6$)等,四甲基硅烷作为内标(TMS)。

[0087] 低分辨率质谱(MS)由Agilent 1260 HPLC/6120质谱仪测定,使用Agilent ZORBAX XDB- C18,4.6 $\times$ 50 mm,3.5 μm 。

[0088] 梯度洗脱条件一:0: 95 %溶剂A1和5%溶剂B1,1-2:5 %溶剂A1和95%溶剂B1;2.01-2.50: 95%溶剂A1和5%溶剂B1。百分数为某一溶剂占总溶剂体积的体积百分数。溶剂A1: 0.01%甲酸水溶液;溶剂B1:0.01%甲酸的乙腈溶液;百分数为溶质占溶液的体积百分数。

[0089] 薄层硅胶板是烟台黄海HSGF254或青岛GF254硅胶板。柱层析一般使用烟台黄海100-200或200-300目硅胶作为载体。

[0090] 制备液相色谱(prepare-HPLC)使用Waters SQD2质谱导向高压液相色谱分离仪, XBridge -C18; 30 X 150 mm 制备柱,5 μm ;

方法一:乙腈-水 (0.2 %甲酸), 流速25 mL/分钟;方法二:乙腈-水 (0.8 %碳酸氢铵), 流速25 mL/分钟;

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成,或可购买自Acros Organics、Aldrich Chemical Company、韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、上海毕得医药、上海阿拉丁化学、上海迈瑞尔化学、百灵威化学、安耐吉化学等公司。

[0091] 实施例中如无特殊说明,反应所用溶剂均为无水溶剂,其中无水四氢呋喃使用市售四氢呋喃,以钠块为除水剂,以二苯甲酮作为指示剂,氩气保护下回流至溶液呈蓝紫色,蒸馏收集,氩气保护下室温储存,其他无水溶剂购自安耐吉化学及百灵威化学,所有无水溶剂的转移和使用如无特殊说明,均需在氩气保护下进行。

[0092] 实施例中如无特殊说明,反应均在氩气氛或氮气氛下进行。

[0093] 氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约1 L容积的氩气或氮气气球。

[0094] 氢气气氛是指反应瓶连接一个约1 L容积的氢气气球。

[0095] 氢化反应通常抽真空,充入氢气,反复操作3次。

[0096] 实施例中如无特殊说明,反应的温度为室温,温度范围是15 $^{\circ}\text{C}$ -30 $^{\circ}\text{C}$ 。

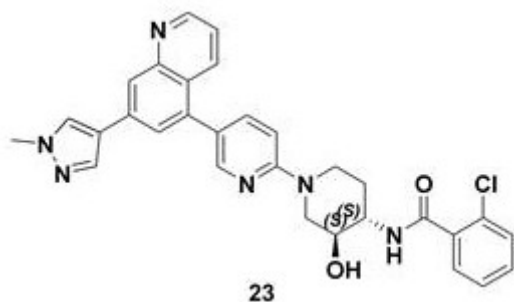
[0097] 实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC),反应所使用的展开剂的体系有A:二氯甲烷和甲醇体系;B:石油醚和乙酸乙酯体系。溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

[0098] 纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂的体系包括A:二氯甲烷和甲醇体系;B:石油醚和乙酸乙酯体系。溶剂的体积比根据化合物的极性不同而

进行调节,也可以加入少量的三乙胺和酸性或碱性试剂等进行调节。

[0099] 实施例23

2-氯-N-((3S,4S)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)喹啉-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺



第一步

((3S,4S)-1-(5-溴吡啶-2-基)-3-羟基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将化合物2-氟-5-溴吡啶 (1.08 g, 5.00 mmol), ((3S,4S)-3-羟基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(合成参考:W0 2004058144A2) (1.18 g, 5.00 mmol) 和*N,N*-二异丙基乙胺 (1.29 g, 10.00 mmol) 溶于二甲基亚砜 (10 mL) 中, 加热至 90 °C 反应过夜。冷却后反应液用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 有机相用水 (100 mL) 及饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相减压浓缩, 残余物硅胶柱分离纯化 (乙酸乙酯/石油醚 = 2:3) 得到目标产物 ((3S,4S)-1-(5-溴吡啶-2-基)-3-羟基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.40 g, 黄色固体)。产率: 75.4 %。MS *m/z* (ESI): 372&374 [*M* + 1];

第二步

((3S,4S)-1-(5-(7-氯喹啉-5-基)吡啶-2-基)-3-羟基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将化合物 ((3S,4S)-1-(5-溴吡啶-2-基)-3-羟基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.15 g, 0.54 mmol)、7-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)喹啉(合成参考:W0 2017032840A1) (0.15 g, 0.54 mmol)、四(三苯基膦)钯 (20 mg, 0.05 mmol)、碳酸钾 (75 mg, 0.54 mmol) 溶于二氧六环 (6 mL) 和水 (1 mL) 中, 氮气氛围下, 油浴 80 °C 搅拌 2 小时。反应液加水 (20 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 有机相用水 (10 mL) 及饱和食盐水 (10 mL) 洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物硅胶柱色谱分离 (二氯甲烷 : 甲醇 = 100:0 ~ 9:1) 得到目标产物 ((3S,4S)-1-(5-(7-氯喹啉-5-基)吡啶-2-基)-3-羟基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.11 g, 黄色液体), 产率: 90 %。MS *m/z* (ESI): 455 [*M* + 1];

第三步

(3S,4S)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)喹啉-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将化合物 ((3S,4S)-1-(5-(7-氯喹啉-5-基)吡啶-2-基)-3-羟基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.11 g, 0.24 mmol)、1-甲基-1*H*-吡唑-4-硼酸频那醇酯 (0.10 g, 0.48 mmol)、四(三苯基膦)钯 (20 mg, 0.02 mmol)、磷酸钾 (0.10 g, 0.48 mmol) 溶于二氧六环 (4 mL) 和水 (1 mL) 中, 氮气氛围下, 油浴 120 °C 搅拌过夜。反应液加水 (20 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 有机相用水 (10 mL) 及饱和食盐水 (10 mL) 洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物硅胶柱色谱分离 (二氯甲烷 : 甲醇 = 100:0 ~ 20:1) 得到目标产物 (3S,4S)-3-羟

基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)喹啉-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-叔丁酯基)氨基甲酸酯(0.12 g,黄色固体),产率:99 %;

MS m/z (ESI): 501 $[M + 1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.18-8.16 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.90-4.88 (m, 1H), 4.50-4.43 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.49-3.47 (m, 2H), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.14-2.10 (m, 1H), 1.47 (s, 9H);

第四步

(3*S*,4*S*)-4-氨基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)喹啉-5-基)吡啶-2-基)哌啶-3-醇将化合物(3*S*,4*S*)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)喹啉-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.11 g,0.22 mmol)溶于盐酸的二氧六环(4 mL,16 mmol,4 M)中,室温条件下搅拌30分钟。反应液减压脱溶,以饱和碳酸氢钠(3 mL)水溶液中和,乙酸乙酯(10 mL)萃取,有机相用饱和食盐水洗(4 mL $\times$ 3)。无水硫酸钠干燥,过滤,减压脱溶,得到目标产物(3*S*,4*S*)-4-氨基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)喹啉-5-基)吡啶-2-基)哌啶-3-醇(70 mg,黄色固体),产率:80 %。MS m/z (ESI): 401 $[M + 1]$;

第五步

2-氯-*N*-((3*S*,4*S*)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)喹啉-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺

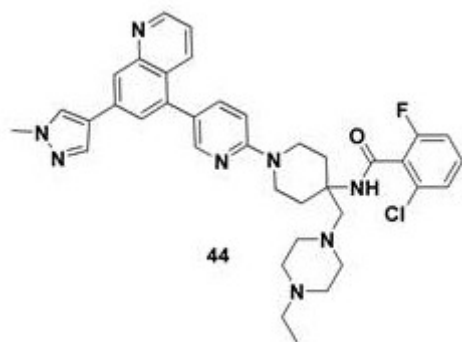
将化合物邻氯苯甲酸(4 mg,0.02 mmol)、三乙胺(5 mg,0.05 mmol)和2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(7 mg,0.02 mmol)溶于*N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)中,室温搅拌5分钟。加入(3*S*,4*S*)-4-氨基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)喹啉-5-基)吡啶-2-基)哌啶-3-醇(5 mg,0.01 mmol),继续室温搅拌10分钟。反应液以饱和氢氧化钠溶液(2 mL)洗涤,乙酸乙酯(10 mL)萃取,有机相用水(20 mL)及饱和食盐水(20 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压脱溶,得到目标产物2-氯-*N*-((3*S*,4*S*)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)喹啉-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺(2.7 mg,白色固体),产率:42 %;

MS m/z (ESI): 539&541 $[M + 1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.90-8.89 (m, 1H), 8.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 3H), 7.33-7.30 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.73-2.99 (m, 5H), 2.05-2.00 (m, 2H)。

[0100] 实施例44

2-氯-*N*-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)喹啉-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-6-氟苯甲酰胺



第一步

1-(5-溴吡啶-2-基)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-4-羧酸甲酯

将化合物2-氟-5-溴吡啶 (0.61 g, 3.49 mmol)、4-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-4-羧酸甲酯 (0.90 g, 3.49 mmol)、碳酸钾 (1.60 g, 13.94 mmol) 和二甲基亚砜 (15 mL) 混合, 100℃ 搅拌 16 小时。冷却至室温, 此混合物缓慢倒入水 (40 mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3), 有机相用水 (50 mL × 3) 和饱和食盐水 (50 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压干燥得到 1-(5-溴吡啶-2-基)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-4-羧酸甲酯 (1.10 g, 粗品)。直接用于下一步。MS m/z (ESI): 414&416 $[M + 1]$;

第二步

(1-(5-溴吡啶-2-基)-4-(羟甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将化合物 1-(5-溴吡啶-2-基)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-4-羧酸甲酯 (0.25 g, 0.60 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 室温下加入硼氢化锂的四氢呋喃溶液 (2 mL, 2 M), 混合物于室温下搅拌反应 16 小时。反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3), 有机相用水 (20 mL × 3) 和饱和食盐水 (20 mL × 3) 洗涤。以无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压脱溶, 残余物用硅胶层析柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 100:0 ~ 4:6) 得目标产物 (1-(5-溴吡啶-2-基)-4-(羟甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.14 g, 白色固体), 产率: 56 %。MS m/z (ESI): 386&388 $[M + 1]$;

第三步

(1-(5-溴吡啶-2-基)-4-甲酰基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将化合物 (1-(5-溴吡啶-2-基)-4-(羟甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.93 g, 2.59 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 分批加入戴斯-马丁试剂 (1.65 g, 3.89 mmol), 室温搅拌 4 小时。反应液以饱和亚硫酸钠 (5 mL) 溶液洗涤, 二氯甲烷 (20 mL) 萃取, 有机相用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 得到目标产物 (1-(5-溴吡啶-2-基)-4-甲酰基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.68 g, 白色固体), 产率: 68 %;

MS m/z (ESI): 384&386 $[M + 1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.52 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.94-3.88 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.45 (s, 9H);

第四步

(1-(5-溴吡啶-2-基)-4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将化合物 (1-(5-溴吡啶-2-基)-4-甲酰基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.60 g, 1.60

mmol)和2-乙基哌嗪(0.34 g,3.00 mmol)溶于四氢呋喃(15 mL)中,向其中加入钛酸四乙酯(0.94 g,4.16 mmol),室温搅拌30分钟后,加入醋酸硼氢化钠(0.85 g,4.00 mmol),于50℃反应3小时。反应液以二氯甲烷/甲醇(10:1,200 mL)稀释后,加入水(5 mL),剧烈搅拌15分钟后过滤,滤饼以二氯甲烷(40 mL × 3)洗涤,合并有机相,用水(20 mL)和饱和食盐水(20 mL)洗涤。以无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂,减压脱溶。残余物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇 = 20:1)得到目标产物(1-(5-溴吡啶-2-基)-4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.53 g,黄色油状),产率:70 %。MS m/z (ESI): 482&484 [M + 1];

第五步

(1-(5-(7-氯喹啉-5-基)哌啶-2-基)-4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将7-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)喹啉(0.17 g,0.60 mmol)、(1-(5-溴吡啶-2-基)-4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.20 g,0.41 mmol)和二氧六环(10 mL)、水(2 mL)混合,氩气保护下加入碳酸钾(0.17 g,1.23 mmol)和四(三苯基膦)钯(47 mg,0.041 mmol),氩气置换三次,氩气保护下80℃搅拌5小时。冷却至室温,减压脱溶,残余物加入水(20 mL),以乙酸乙酯(15 mL × 3)萃取,有机相用饱和食盐水(20 mL × 3)洗涤。无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂,减压脱溶得粗品,通过快速硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇 = 100:0 ~ 15:1)得到目标产物(1-(5-(7-氯喹啉-5-基)哌啶-2-基)-4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.10 g,黄色固体),产率:43 %。MS m/z (ESI): 565&567 [M + 1];

第六步

(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)喹啉-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将化合物(1-(5-(7-氯喹啉-5-基)哌啶-2-基)-4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.10 g,0.18 mmol)、1-甲基-1*H*-吡唑-4-硼酸频那醇酯(75 mg,0.36 mmol)和二氧六环(6 mL)和水(1 mL)混合加入35 mL封管,氩气保护下加入碳酸钾(75 mg,0.54 mmol)和四(三苯基膦)钯(21 mg,0.018 mmol),氩气置换三次,氩气保护下140℃搅拌3小时。冷却至室温,减压脱溶,残余物加入水(20 mL),以乙酸乙酯(15 mL × 3)萃取,有机相用饱和食盐水(20 mL × 2)洗涤。无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂,减压脱溶得粗品,通过硅胶制备板纯化(二氯甲烷/甲醇 = 12:1)得到目标产物(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)喹啉-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(50 mg,黄色固体),产率:45 %。MS m/z (ESI): 611 [M + 1];

第七步

4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)喹啉-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-胺

将化合物(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)喹啉-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(50 mg,0.082 mmol)和氯化氢甲醇溶液(6 mL,24 mmol,4 M)混合,室温下搅拌1小时。减压脱溶,残余物加入碳酸氢钠饱和溶液(10 mL),以二氯甲烷(10 mL × 4)萃取,有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤

除去干燥剂,减压脱溶得目标产物4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)喹啉-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-胺(35 mg,黄色固体),产物不经纯化直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 511 [M + 1];

第八步

2-氯-*N*-((4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)喹啉-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-6-氟苯甲酰胺

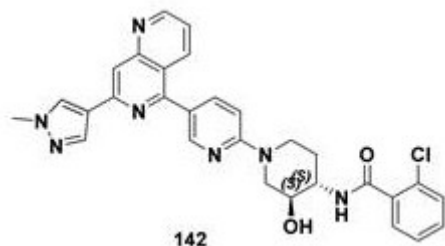
将化合物4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)喹啉-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-胺(6.0 mg,0.012 mmol)、2-氯-6-氟苯甲酸(2.6 mg,0.015 mmol)、2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(6.8 mg,0.018 mmol)、三乙胺(3 mg,0.03 mmol)和*N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)混合,室温下搅拌1小时。加水(20 mL)稀释,以二氯甲烷(20 mL × 4)萃取,有机相用饱和食盐水(20 mL × 2)洗涤。无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂,残余物由制备液相纯化(Agilent ZORBAX XDB- C18,4.6×50 mm,3.5μm, ACN/H₂O 25%-50%)得到目标产物2-氯-*N*-((4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)喹啉-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-6-氟苯甲酰胺(2.2 mg,白色固体),产率:28 %;

MS m/z (ESI): 667&669 [M + 1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92-8.90 (m, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.26-8.18 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.34-4.18 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.40-3.27 (m, 2H), 3.17-3.01 (m, 10H), 2.98 (s, 2H), 2.54-2.41 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 3H)。

[0101] 实施例142

2-氯-*N*-((3*S*,4*S*)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺



第一步

((3*S*,4*S*)-1-(5-(7-氯-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3-羟基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将化合物5,7-二氯-1,6-二氮杂萘(合成参考:PCT Int. Appl., 2011134971)(45 mg, 0.23 mmol), (6-((3*S*,4*S*)-4-氨基甲酸叔丁酯-3-羟基哌啶-1-基)吡啶-3-基)硼酸(粗品)和碳酸钾(89 mg,0.65 mmol)加入1,4-二氧六环(5 mL)和水(1 mL)中,氮气保护下加入四(三苯基膦)钯(25 mg,0.022 mmol),在90℃下反应12小时。反应液用乙酸乙酯(80 mL)稀释,用水(10 mL × 3)及饱和食盐水(10 mL × 3)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂,减压脱溶。残余物用制备硅胶板纯化(石油醚/乙酸乙酯 1:1)得到目标产物

((3*S*,4*S*)-1-(5-(7-氯-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3-羟基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(60 mg,黄色固体),产率61 %;

MS m/z (ESI): 456&458 $[M + 1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.50-8.46 (m, 2H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.70-7.61 (m, 1H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.59-4.42 (m, 2H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 1H), 3.02-2.88 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.47 (s, 9H);

第二步

((3*S*,4*S*)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将化合物((3*S*,4*S*)-1-(5-(7-氯-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3-羟基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(25 mg,0.055 mmol),1-甲基-1*H*-吡唑-4-硼酸频那醇酯(29 mg,0.137 mmol)和磷酸钾(33 mg,0.165 mmol)溶于二氧六环(2 mL)和水(0.5 mL)中,氮气保护下加入四(三苯基膦)钯(7 mg,0.006 mmol),此混合物在140℃下微波反应1.5小时。反应液以二氯甲烷/甲醇(20:1,50 mL)稀释,以饱和食盐水(5 mL $\times$ 3)洗涤,有机相以无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂,减压脱溶。残余物用制备硅胶板纯化(二氯甲烷/甲醇 25:1)得到目标产物((3*S*,4*S*)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(15 mg,黄色固体)。产率:54 %。MS m/z (ESI): 502 $[M + 1]$;

第三步

(3*S*,4*S*)-4-氨基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-3-醇

将化合物((3*S*,4*S*)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(15 mg,0.030 mmol)溶于乙酸乙酯(2 mL)中,室温加入盐酸乙酸乙酯溶液(8 mL,16 mmol,2 M)。常温搅拌反应0.5小时。反应液减压脱溶,残余物以二氯甲烷/甲醇(10:1)溶解,以三乙胺调节pH至8-9左右。混合物旋蒸脱溶后,得黄色固体粗品,直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 402 $[M + 1]$;

第四步

2-氯-*N*-((3*S*,4*S*)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺

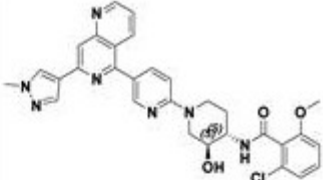
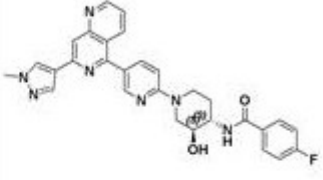
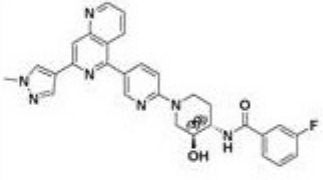
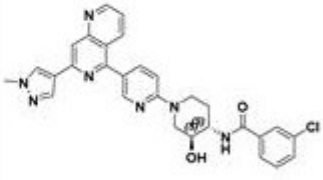
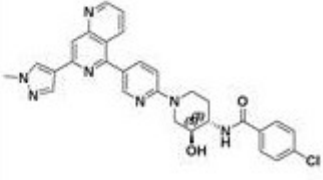
将化合物(3*S*,4*S*)-4-氨基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-3-醇(粗品,0.030 mmol),2-氯苯甲酸(7 mg,0.045 mmol)和三乙胺(6 mg,0.06 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中,室温加入2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(17 mg,0.045 mmol),于室温下搅拌反应0.5小时。反应液加入水(20 mL)稀释,用二氯甲烷(20 mL $\times$ 2)萃取,合并有机相用饱和食盐水(20 mL $\times$ 2)洗涤。用无水硫酸钠干燥,过滤,减压脱溶,残余物用制备硅胶板纯化(二氯甲烷/甲醇 30:1)得到目标产物2-氯-*N*-((3*S*,4*S*)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺(10 mg,黄色固体)。产率:62 %;

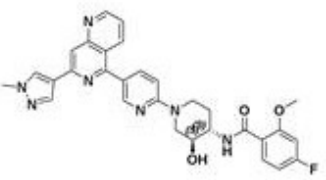
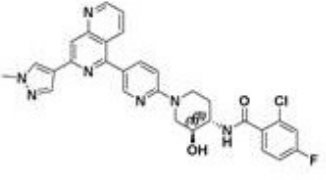
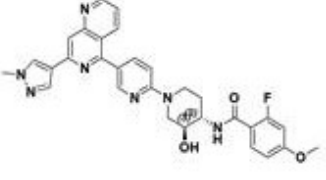
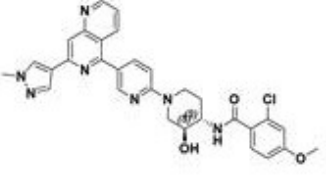
MS m/z (ESI): 540&542 $[M + 1]$;

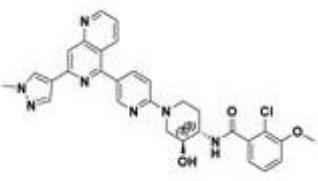
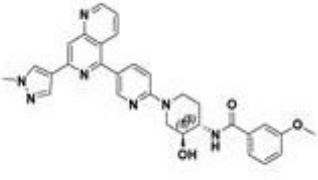
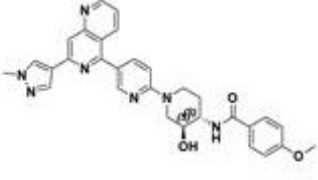
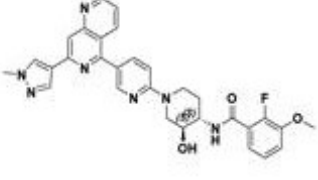
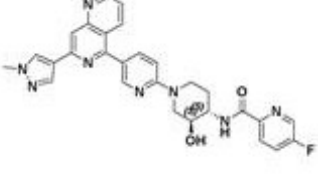
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02-9.00 (m, 1H), 8.57 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.65-4.53 (m, 2H), 4.27-4.25 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.32-2.27 (m, 1H)。

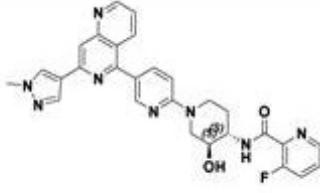
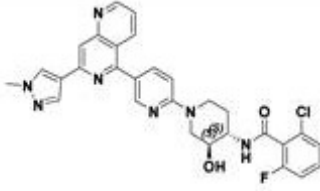
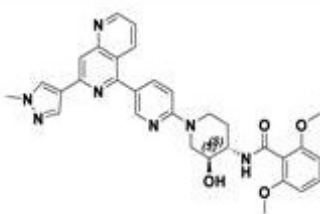
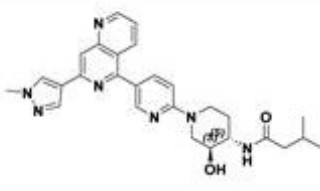
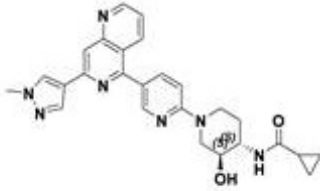
[0102] 实施例143到167的合成步骤参考实施例142最后一步:其中用不同的酸代替2-氯苯甲酸:

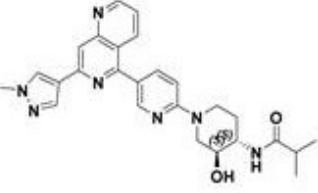
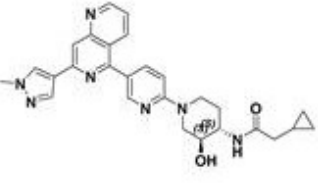
实施例与名称	结构	MS 与 ^1H NMR
实施例 143 2- 氟 -N-((3S,4S)-3- 羟基-1-(5-(7-(1- 甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 524 $[M + 1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.04-9.02 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.14-8.09 (m, 3H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.62-4.51 (m, 2H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 1H).
实施例 144 2- 氟 -N-((3S,4S)-3- 羟基-1-(5-(7-(1- 甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-6-甲氧基苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 554 $[M + 1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.98-8.97 (m, 1H), 8.47-8.44 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H).
实施例 145 N-((3S,4S)-3- 羟基-1-(5-(7-(1- 甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-甲氧基苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 536 $[M + 1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.23-8.21 (m, 3H), 8.08 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.72-4.69 (m, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.23-2.16 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H).
实施例 146 2,6- 二氟 -N-((3S,4S)-3- 羟基-1-(5-(7-(1- 甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 542 $[M + 1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.02-9.00 (m, 1H), 8.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H).

实施例 147 2- 氯 -N-((3S,4S)-3- 羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-6-甲氧基苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 570&572 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.99-8.97 (m, 1H), 8.49-8.47 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 3H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H).
实施例 148 4- 氟 -N-((3S,4S)-3- 羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 524 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94-8.92 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.42-4.39 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 4H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.03-2.87 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H).
实施例 149 3- 氟 -N-((3S,4S)-3- 羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 524 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95-8.92 (m, 1H), 8.42-8.39 (m, 2H), 8.08-8.06 (m, 2H), 7.96-7.89 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.04-4.02 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.63-3.60 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.21-2.18 (m, 1H), 1.66-1.62 (m, 1H).
实施例 150 3- 氯 -N-((3S,4S)-3- 羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 540&542 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94-8.92 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.45-7.31 (m, 3H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.04-4.02 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 1H).
实施例 151 4- 氯 -N-((3S,4S)-3- 羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 540&542 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96-8.94 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41-7.36 (m, 3H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 1H).

实施例 152 4-氟-N-((3S,4S)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-甲氧基苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 554 [M + 1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01-8.99 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 1H), 4.59-4.55 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.12-3.01 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H).
实施例 153 2-氯-4-氟-N-((3S,4S)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 558&560 [M + 1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00-8.98 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.31-2.29 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H).
实施例 154 2-氟-N-((3S,4S)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 554 [M + 1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01-8.99 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06-7.99 (m, 3H), 7.43-7.40 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 6.66-6.62 (m, 1H), 4.57-4.51 (m, 2H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 1H).
实施例 155 2-氯-N-((3S,4S)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-4-甲氧基苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 570&572 [M + 1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00-8.98 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 6.94-6.91 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 1H), 4.56-4.46 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 1H).

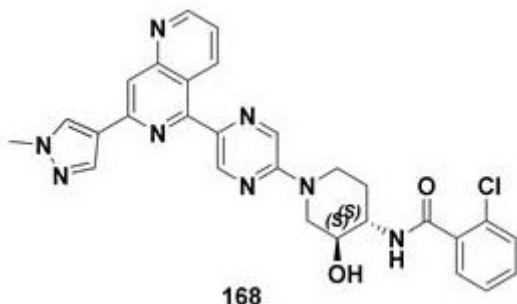
实施例 156 2- 氟 -N-((3S,4S)-3- 羟 基 -1-(5-(7-(1- 甲 基 -1H-吡 唑 -4- 基)-1,6- 二 氮 杂 苯 -5-基)吡 啶 -2-基)哌 啶 -4-基)-3-甲 氧 基 苯 甲 酰 胺		MS m/z (ESI): 570&572 [M + 1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00-8.98 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.12-3.09 (m, 1H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.32-2.28 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H).
实施例 157 N-((3S,4S)-3- 羟 基 -1-(5-(7-(1- 甲 基 -1H-吡 唑 -4- 基)-1,6- 二 氮 杂 苯 -5-基)吡 啶 -2-基)哌 啶 -4- 基)-3-甲 氧 基 苯 甲 酰 胺		MS m/z (ESI): 536 [M + 1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00-8.98 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.44-7.29 (m, 4H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.59-4.55 (m, 1H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.12-2.94 (m, 2H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H).
实施例 158 N-((3S,4S)-3- 羟 基 -1-(5-(7-(1- 甲 基 -1H-吡 唑 -4- 基)-1,6- 二 氮 杂 苯 -5-基)吡 啶 -2-基)哌 啶 -4- 基)-4-甲 氧 基 苯 甲 酰 胺		MS m/z (ESI): 536 [M + 1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00-8.98 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.44-7.41 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 3H), 4.58-4.51 (m, 2H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.25-2.22 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H).
实施例 159 2- 氟 -N-((3S,4S)-3- 羟 基 -1-(5-(7-(1- 甲 基 -1H-吡 唑 -4- 基)-1,6- 二 氮 杂 苯 -5-基)吡 啶 -2-基)哌 啶 -4- 基)-3-甲 氧 基 苯 甲 酰 胺		MS m/z (ESI): 554 [M + 1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00-8.98 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.21-7.10 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.56-4.46 (m, 2H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H).
实施例 160 5- 氟 -N-((3S,4S)-3- 羟 基 -1-(5-(7-(1- 甲 基 -1H-吡 唑 -4- 基)-1,6- 二 氮 杂 苯 -5-基)吡 啶 -2-基)哌 啶 -4- 基)-2-氮 基 甲 酰 基 吡 啶		MS m/z (ESI): 525 [M + 1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00-8.98 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25-8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.58-4.50 (m, 2H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H).

实施例 161 3- 氟 -N-((3S,4S)-3- 羟基-1-(5-(7-(1- 甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-氨基甲酸吡啶		MS m/z (ESI): 525 [M + 1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00-8.98 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25-8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98-7.97 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.57-4.51 (m, 2H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.18-3.02 (m, 2H), 2.27-2.18 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H).
实施例 162 2-氯-6-氟-N-((3S,4S)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 558&560 [M + 1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00-8.98 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H).
实施例 163 N-((3S,4S)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2,6-二甲氧基苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 566 [M + 1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (s, 1H), 8.58-8.56 (m, 2H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.26-4.11 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.43-3.41 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 1H).
实施例 164 N-((3S,4S)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-3-甲基丁酰胺		MS m/z (ESI): 486 [M + 1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01-8.99 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.51-4.47 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 4H), 1.57-1.51 (m, 1H), 0.99-0.96 (m, 6H).
实施例 165 N-((3S,4S)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)环丙甲酰胺		MS m/z (ESI): 470 [M + 1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.03-9.01 (m, 1H), 8.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00-7.93 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.71-4.69 (m, 1H), 4.47-4.45 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.54-3.52 (m, 1H), 3.01-2.84 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.57-1.51 (m, 1H), 1.45-1.39 (m, 1H), 1.06-1.04 (m, 2H), 0.87-0.80 (m, 2H).

实施例 166 <i>N</i>-((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)异丁酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 472 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03-9.01 (m, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01-7.88 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.55 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.71-4.67 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.44-2.41 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.21 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.6 Hz, 6H).
实施例 167 2-环丙基-<i>N</i>-((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 484 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.11-8.01 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.50-4.32 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87-3.75 (m, 1H), 3.48-3.45 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 3H), 1.61-1.42 (m, 2H), 0.98-0.89 (m, 4H).

[0103] 实施例168

2-氯-*N*-((3*S*,4*S*)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺



第一步

(6-((3*S*,4*S*)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基哌啶-1-基)吡啶-3-基)硼酸

将(3*S*,4*S*)-1-(5-溴吡啶-2-基)-3-羟基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(合成参考实施例23的第一步)(0.52 g, 1.40 mmol),联硼酸频那醇酯(0.71 g, 2.80 mmol),溶解在1,4-二氧六环(20 mL)中,加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0.14 g, 0.15 mmol)、三环己基膦(84 mg, 0.30 mmol)和醋酸钾(0.41 g, 4.20 mmol),反应液用氮气鼓泡十分钟,氮气保护下95℃加热搅拌2小时。反应液旋干得到粗产品(6-((3*S*,4*S*)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基哌啶-1-基)吡啶-3-基)硼酸(1.20 g, 粗品),直接用于下一步,无需纯化。MS *m/z* (ESI): 339 [*M* + 1];

第二步

((3*S*,4*S*)-1-(5-(7-氯-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3-羟基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将(6-((3*S*,4*S*)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基吡啶-1-基)吡啶-3-基)硼酸(1.20

g,粗品),5,7-二氯-1,6-二氮杂萘(合成参考:PCT Int. Appl., 2011134971)(0.30 g, 1.50 mmol),溶解在1,4-二氧六环(5 mL)和水(1 mL)中,加入三(二亚苄基丙酮)二钯(92 mg,0.10 mmol)、三环己基膦(56 mg,0.20 mmol)和碳酸钾(0.62 g,4.50 mmol),反应液用氮气鼓泡十分钟,氮气保护下90℃加热搅拌14小时。冷却至室温,用二氯甲烷(100 mL)稀释,有机相用水(20 mL × 3)和饱和食盐水(20 mL × 3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压脱溶,粗品用硅胶柱纯化(石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)得到((3S,4S)-1-(5-(7-氯-1,6-二氮杂萘-5-基)吡嗪-2-基)-3-羟基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.28 g,黄色固体),收率43.7 %;

MS m/z (ESI): 457&459 $[M + 1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 9.06-9.04 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19-8.16 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.58-4.52 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.06-2.80 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.57-1.51 (m, 1H), 1.47 (s, 9H);

第三步

((3S,4S)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡嗪-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将((3S,4S)-1-(5-(7-氯-1,6-二氮杂萘-5-基)吡嗪-2-基)-3-羟基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.28 g,0.62 mmol),1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1*H*-吡唑(0.26 g,1.24 mmol),溶解在*N,N*-二甲基乙酰胺(5 mL)和水(1 mL),反应液用氮气鼓泡十分钟,在氮气保护下120℃加热搅拌4小时。反应液冷却至室温,用二氯甲烷(100 mL)稀释,有机相用水(20 mL)和饱和食盐水(20 mL)洗涤。用无水硫酸钠干燥,过滤,减压脱溶,所得粗品用硅胶柱纯化(二氯甲烷:甲醇 = 40:1)得到目标产物((3S,4S)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡嗪-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(100 mg,黄色固体),收率32.7 %;

MS m/z (ESI): 503 $[M + 1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.99-8.97 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 4.89-4.87 (m, 1H), 4.57-4.53 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.09-2.94 (m, 2H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.47 (s, 9H);

第四步

(3S,4S)-4-氨基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡嗪-2-基)哌啶-3-醇盐酸盐

将((3S,4S)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡嗪-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.10 g,0.20 mmol)溶解在盐酸二氧六环溶液中(5 mL,20 mmol,4 M),室温搅拌1小时。反应液旋干得到粗产品(3S,4S)-4-氨基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡嗪-2-基)哌啶-3-醇盐酸盐(110 mg,粗品),直接用于下一步,无需纯化。MS m/z (ESI): 403 $[M + 1]$;

第五步

2-氯-*N*-((3*S*,4*S*)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡嗪-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺

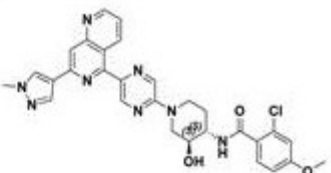
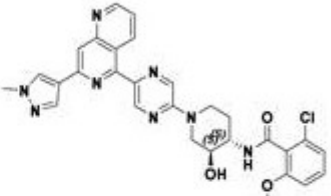
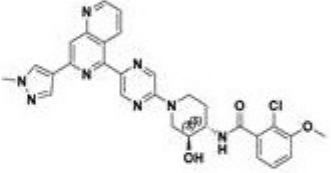
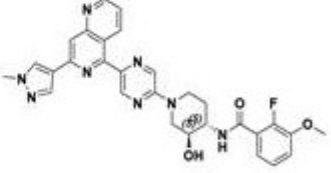
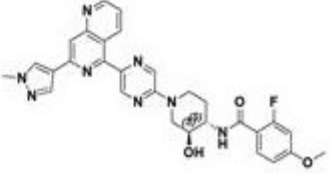
将化合物(3*S*,4*S*)-4-氨基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡嗪-2-基)哌啶-3-醇盐酸盐(粗品,0.004 mmol),2-氯苯甲酸(1 mg,0.006 mmol)和三乙胺(1 mg,0.008 mmol)溶于二氯甲烷(1 mL)中,室温加入2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(2.3 mg,0.006 mmol),于室温下搅拌反应0.5小时。反应液加入水(5 mL)稀释,二氯甲烷(10 mL × 2)萃取,有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压脱溶,残余物用制备硅胶板纯化(二氯甲烷/甲醇 25:1)得到目标产物2-氯-*N*-((3*S*,4*S*)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡嗪-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺(1.2 mg,黄色固体)。产率:50 %;

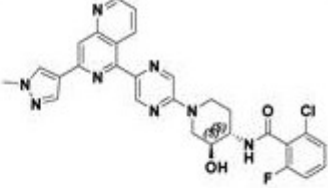
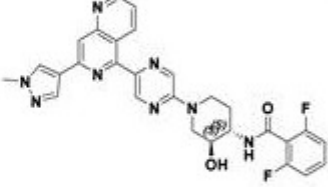
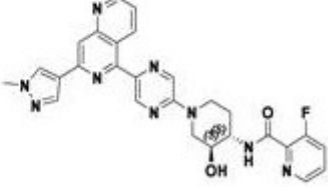
MS *m/z* (ESI): 541&543 [*M* + 1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 9.10 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 9.01-9.00 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 3H), 6.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.68-4.56 (m, 2H), 4.30-4.17 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.18-3.06 (m, 2H), 2.29-2.26 (m, 1H), 2.01-1.98 (m, 1H)。

[0104] 实施例169到181的合成步骤参考实施例27最后一步:其中用不同的酸代替2-氯苯甲酸:

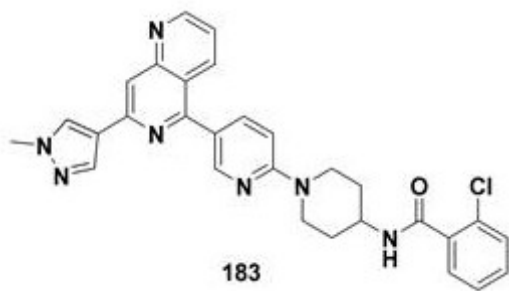
实施例与名称	结构	MS 与 ¹ H NMR
实施例 169 2- 氟 -N-((3S,4S)-3- 羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡嗪-2-基)嘧啶-4-基)-6-甲氧基苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 555 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.99-8.97 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 6.78-6.74 (m, 2H), 4.62-4.48 (m, 2H), 4.17-4.11 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.30-3.05 (m, 2H), 2.34-2.30 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 1H).
实施例 170 2- 氟 -N-((3S,4S)-3- 羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡嗪-2-基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 525 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.00-8.98 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 4.64-4.52 (m, 2H), 4.20-4.13 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.23-3.08 (m, 2H), 2.37-2.33 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H).
实施例 171 N-((3S,4S)-3- 羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡嗪-2-基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 537 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.99-8.97 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18-8.14 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.60-4.54 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.26-3.10 (m, 2H), 2.31-2.27 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 1H).
实施例 172 4- 氟 -N-((3S,4S)-3- 羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡嗪-2-基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 555 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.01-8.99 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26-8.22 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00-7.98 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 4.70-4.57 (m, 2H), 4.20-4.14 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.15-3.04 (m, 2H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 1H).
实施例 173 2- 氯 -N-((3S,4S)-3- 羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡嗪-2-基)嘧啶-4-基)-4-氟苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 559&561 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.99-8.97 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26-8.22 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 4.64-4.50 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.21-3.03 (m, 2H), 2.36-2.32 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 1H).

实施例 174 2- 氯 -N-((3S,4S)-3- 羟 基 -1-(5-(7-(1- 甲基-1<i>H</i>-吡 唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡 啶-2-基)嘧啶-4-基)-4-甲氧基苯 甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 571&573 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.99-8.97 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.62-4.48 (m, 2H), 4.23-4.13 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.25-3.08 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H).
实施例 175 2- 氯 -N-((3S,4S)-3- 羟 基 -1-(5-(7-(1- 甲基-1<i>H</i>-吡 唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡 啶-2-基)嘧啶-4-基)-6-甲氧基苯 甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 571&573 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.99-8.97 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 4.62-4.54 (m, 2H), 4.18-4.13 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.20-3.02 (m, 2H), 2.32-2.27 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H).
实施例 176 2- 氯 -N-((3S,4S)-3- 羟 基 -1-(5-(7-(1- 甲基-1<i>H</i>-吡 唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡 啶-2-基)嘧啶-4-基)-3-甲氧基苯 甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 571&573 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.99-8.97 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.63-4.50 (m, 2H), 4.16-4.11 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.19-3.05 (m, 2H), 2.36-2.33 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 1H).
实施例 177 2- 氯 -N-((3S,4S)-3- 羟 基 -1-(5-(7-(1- 甲基-1<i>H</i>-吡 唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡 啶-2-基)嘧啶-4-基)-3-甲氧基苯 甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 555 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.99-8.97 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.22-7.07 (m, 2H), 4.62-4.50 (m, 2H), 4.18-4.12 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.26-3.06 (m, 2H), 2.34-2.30 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H).
实施例 178 2- 氯 -N-((3S,4S)-3- 羟 基 -1-(5-(7-(1- 甲基-1<i>H</i>-吡 唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡 啶-2-基)嘧啶-4-基)-4-甲氧基苯 甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 555 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.99-8.97 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.84-6.81 (m, 1H), 6.66-6.63 (m, 1H), 4.62-4.54 (m, 2H), 4.18-4.11 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.26-3.05 (m, 2H), 2.32-2.28 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H).

实施例 179 2-氯-6-氟-N-((3S,4S)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 559&561 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.99-8.97 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 4.62-4.47 (m, 2H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.26-3.03 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H).
实施例 180 2,6-二氟-N-((3S,4S)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 543 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.99-8.97 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.47-7.36 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 2H), 4.63-4.49 (m, 2H), 4.17-4.12 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.22-3.03 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H).
实施例 181 3-氟-N-((3S,4S)-3-羟基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-氨基苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 526 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.34 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 9.07-9.06 (m, 1H), 8.99-8.97 (m, 1H), 8.41-8.40 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.63-7.45 (m, 3H), 4.65-4.56 (m, 2H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.23-3.08 (m, 2H), 2.30-2.27 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H).

[0105] 实施例183

2-氯-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺



第一步

(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将 (1-(5-(7-氯-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(合成参考实施例168的第三步) (38 mg, 0.09 mmol), 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑 (37 mg, 0.18 mmol) 溶解在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中, 依次加入四(三苯基膦)钯 (10 mg, 0.009 mmol) 和磷酸钾 (57 mg, 0.27 mmol), 氮气保护下加热至 140°C 反应 6 小时。反应液降至室温后倒入水中 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (25 mL × 3) 萃取, 有机相

合并后用饱和食盐水洗涤(25 mL × 3),无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,薄层色谱提纯(二氯甲烷:甲醇 = 15:1)得到目标化合物(1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(37 mg,白色固体),收率84.7 %;

MS m/z (ESI): 486 $[M + 1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.44-8.42 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96-7.95 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.53-4.52 (m, 1H), 4.37-4.35 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.77-3.76 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 4H), 1.47 (s, 9H);

第二步

(1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基盐酸盐

(1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(10 mg, 0.02 mmol)溶解在甲醇(3 mL)中,加入盐酸二氧六环溶液(3 mL, 12 mmol, 4 M),室温反应30分钟。反应液浓缩,得到目标化合物粗品(1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基盐酸盐(粗品, 10 mg, 黄色固体),直接投下一步。MS m/z (ESI): 386 $[M + 1]$;

第三步

2-氯-*N*-(1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺

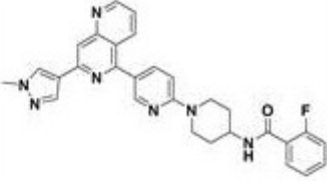
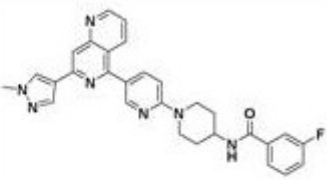
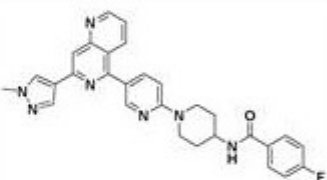
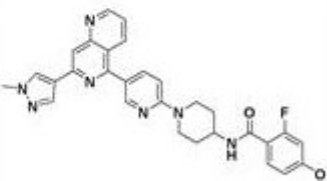
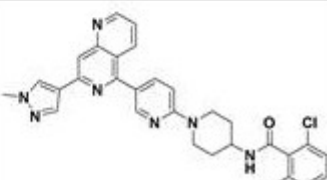
将邻氯苯甲酸(6 mg, 0.04 mmol), 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(16 mg, 0.04 mmol), 三乙胺(0.1 mL)溶解在二氯甲烷(5 mL)中,加入(1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基盐酸盐(10 mg, 0.02 mmol),室温搅拌反应1小时。加入二氯甲烷(20 mL)稀释,有机相用饱和食盐水(25 mL)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,薄层色谱提纯(二氯甲烷:甲醇 = 15:1)得到2-氯-*N*-(1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺(8.0 mg, 黄色固体),收率76.5 %;

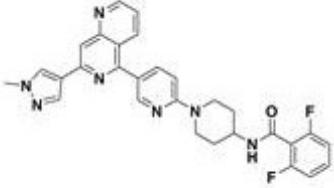
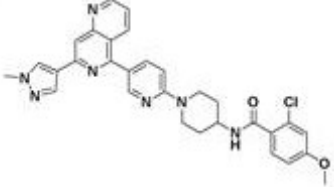
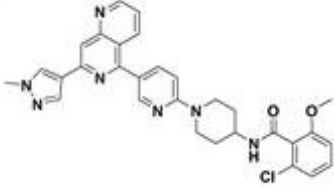
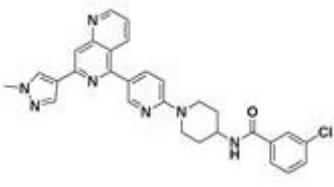
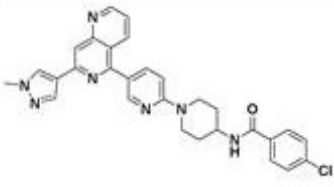
MS m/z (ESI): 524&526 $[M + 1]$;

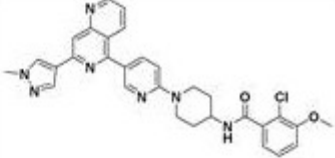
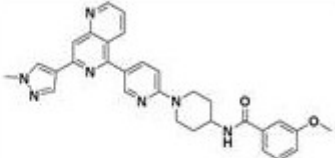
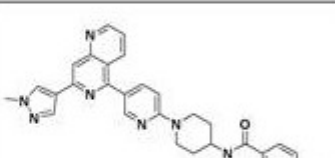
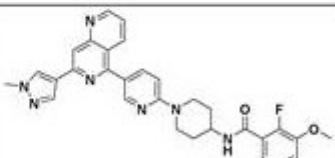
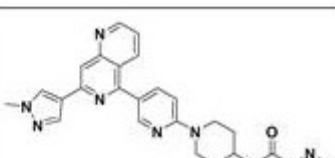
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01-9.00 (m, 1H), 8.59-8.58 (m, 1H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 4H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.43-4.34 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.23-2.21 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 2H)。

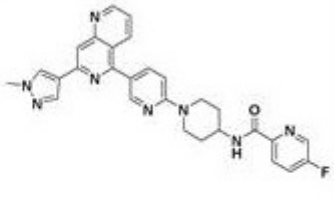
[0106] 实施例184到203的合成步骤参考实施例183最后一步:其中用不同的酸代替2-氯苯甲酸:

实施例与名称	结构	MS 与 ^1H NMR
实施例 184 4-氟-2-甲氧基 N -(1-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 538 $[M + 1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.28-8.21 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 6.71-6.69 (m, 1H), 4.40-4.36 (m, 2H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.63-1.59 (m, 2H).
实施例 185 2-氟-6-甲氧基 N -(1-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 538 $[M + 1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.76-6.71 (m, 2H), 6.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.41-4.37 (m, 2H), 4.36-4.27 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 2H).
实施例 186 2-甲氧基- N -(1-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 520 $[M + 1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.40-4.35 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H).
实施例 187 2-氯-4-氟- N -(1-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 542&544 $[M + 1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01-7.94 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.43-4.37 (m, 2H), 4.37-4.28 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.30-3.19 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 2H).

实施例 188 2- 氟 -N-(1-(5-(7-(1- 甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 508 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17-8.06 (m, 3H), 8.01-7.94 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72-6.67 (m, 1H), 4.43-4.37 (m, 2H), 4.37-4.32 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.23-2.19 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 2H).
实施例 189 3- 氟 -N-(1-(5-(7-(1- 甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 508 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01-7.94 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.49-4.45 (m, 2H), 4.36-4.27 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.23-3.14 (m, 2H), 2.24-2.15 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 2H).
实施例 190 4- 氟 -N-(1-(5-(7-(1- 甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 508 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.47-4.36 (m, 2H), 4.36-4.26 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.21-3.15 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H).
实施例 191 2- 氟 -4- 甲氧基 -N-(1-(5-(7-(1- 甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 538 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10-8.04 (m, 2H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 6.64-6.59 (m, 2H), 4.42-4.37 (m, 2H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 2H).
实施例 192 2- 氯 -6- 氟 -N-(1-(5-(7-(1- 甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 542&544 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.45-4.36 (m, 2H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 2H).

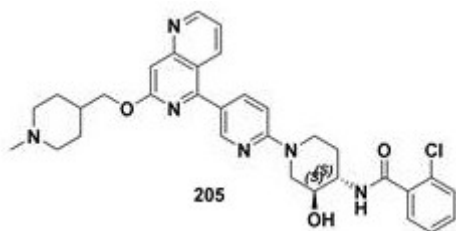
实施例 193 2,6-二氟-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 526 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.01 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.45-4.38 (m, 2H), 4.37-4.32 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.25-2.21 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H).
实施例 194 2-氯-4-甲氧基-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 554&556 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.01 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 6.91 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 6.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.41-4.38 (m, 2H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.29-3.20 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H).
实施例 195 2-氯-6-甲氧基-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 554&556 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.01 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88-6.82 (m, 2H), 5.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.43-4.38 (m, 2H), 4.38-4.30 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.29-3.19 (m, 2H), 2.25-2.21 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H).
实施例 196 3-氯-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 524&526 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.01 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01-7.94 (m, 2H), 7.76 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.49-4.43 (m, 2H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.23-2.16 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H).
实施例 197 4-氯-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 524&526 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.01 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.51-4.46 (m, 2H), 4.36-4.24 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.23-3.13 (m, 2H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.64-1.50 (m, 2H).

实施例 198 2- 氟 -3- 甲 氧 基 -N-(1-(5-(7-(1- 甲 基 -1<i>H</i>-吡 啶-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5- 基)吡啶-2-基)嘧啶-4-基)苯 甲酸胺		MS m/z (ESI): 554&556 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.47-8.41 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03-7.93 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.45-4.34 (m, 2H), 4.34-4.25 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.29-3.18 (m, 2H), 2.25-2.20 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 2H).
实施例 199 3- 甲 氧 基 -N-(1-(5-(7-(1- 甲 基-1<i>H</i>-吡啶-4-基)-1,6-二氮 杂蔡-5-基)吡啶-2-基)嘧啶 -4-基)苯甲酸胺		MS m/z (ESI): 520 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.07 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.51-4.42 (m, 2H), 4.36-4.27 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.26-3.14 (m, 2H), 2.25-5.18 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H).
实施例 200 4- 甲 氧 基 -N-(1-(5-(7-(1- 甲 基-1<i>H</i>-吡啶-4-基)-1,6-二氮 杂蔡-5-基)吡啶-2-基)嘧啶 -4-基)苯甲酸胺		MS m/z (ESI): 520 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.97 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.51-7.42 (m, 2H), 4.36-4.25 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.23-3.12 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 2H).
实施例 201 2- 氟 -3- 甲 氧 基 -N-(1-(5-(7-(1- 甲 基 -1<i>H</i>-吡 啶-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5- 基)吡啶-2-基)嘧啶-4-基)苯 甲酸胺		MS m/z (ESI): 538 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.68-6.61 (m, 1H), 4.45-4.39 (m, 2H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 2H).
实施例 202 3- 氟 -N-(1-(5-(7-(1- 甲 基 -1<i>H</i>-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂 蔡-5-基)吡啶-2-基)嘧啶-4- 基)-2-氨基甲酸基吡啶		MS m/z (ESI): 509 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80-7.95 (m, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.46-4.41 (m, 2H), 4.34-4.27 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H).

实施例203 5-氯-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-氨基甲酸吡啶		MS m/z (ESI): 509 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.48-8.43 (m, 1H), 8.38 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.29-8.24 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.46-4.42 (m, 2H), 4.33-4.24 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 2H).
---	---	--

[0107] 实施例205

2-氯-N-((3S,4S)-3-羟基-1-(5-(7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺



第一步

((3S,4S)-3-羟基-1-(5-(7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将((3S,4S)-1-(5-(7-氯-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3-羟基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(46 mg, 0.10 mmol), 1-甲基-4-哌啶甲醇(65 mg, 0.05 mmol), 溶解在1,4-二氧六环(1.5 mL)中, 加入三(二亚苄基丙酮)二钯(9.2 mg, 0.01 mmol), 碳酸铯(98 mg, 0.30 mmol), 反应液用氮气鼓泡十分钟, 在氮气保护下110℃微波加热搅拌1小时。加二氯甲烷(20 mL)稀释, 用饱和食盐水(20 mL × 2)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压脱溶。残余物用硅胶柱纯化(二氯甲烷: 甲醇 = 15:1)得到目标产物((3S,4S)-3-羟基-1-(5-(7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(8 mg, 黄色固体), 收率20.2 %;

MS m/z (ESI): 549 [M + 1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.78-4.48 (m, 3H), 4.33 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.66-3.51 (m, 4H), 3.02-2.89 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 5H), 2.13-2.04 (m, 4H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.47 (s, 9H);

第二步

(3S,4S)-4-氨基-1-(5-(7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-3-醇

将((3S,4S)-3-羟基-1-(5-(7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(8 mg, 0.02 mmol)溶解在盐酸二氧六环溶液中(1 mL, 4 mmol, 4 M), 室温搅拌1小时。反应液加入三乙胺中和, 旋干得到粗产品(3S,4S)-4-氨基

基-1-(5-(7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-3-醇(10 mg,粗品),直接用于下一步,无需纯化。MS m/z (ESI): 449 $[M + 1]$;

第三步

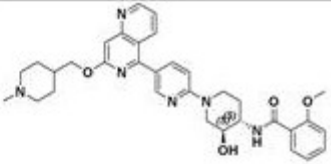
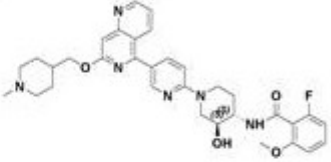
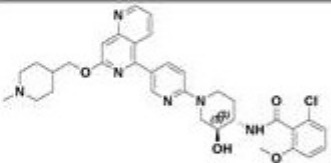
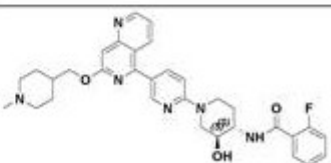
2-氯-*N*-((3*S*,4*S*)-3-羟基-1-(5-(7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺

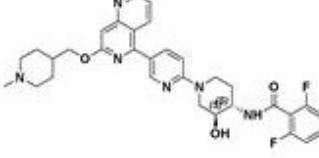
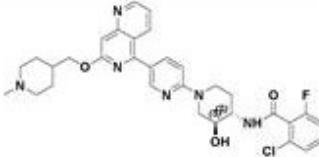
参照实施例183的第三步操作步骤合成得到目标产物2-氯-*N*-((3*S*,4*S*)-3-羟基-1-(5-(7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺;

MS m/z (ESI): 587&589 $[M + 1]$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.95-8.93 (m, 1H), 8.53-8.49 (m, 2H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.46-7.36 (m, 5H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.42-4.39 (m, 3H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.21-3.13 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.17-2.10 (m, 4H), 1.75-1.61 (m, 4H)。

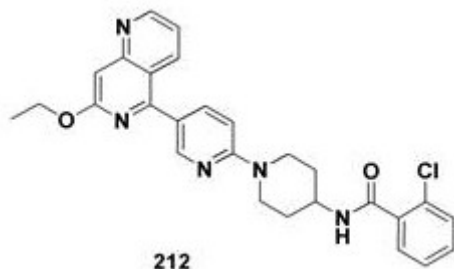
[0108] 实施例206到211的合成步骤参考实施例205最后一步:其中用不同的酸代替2-氯苯甲酸:

实施例与名称	结构	MS 与 ^1H NMR
实施例 206 N -(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-羟基 -1-(5-(7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-1,6-二氮杂 蔡-5-基)吡啶-2-基)哌啶 -4-基)-2-甲氧基苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 583 $[M + 1]^+$ ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.95-8.93 (m, 1H), 8.53-8.49 (m, 2H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 2H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 3H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.21-3.13 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.30-2.14 (m, 4H), 1.75-1.61 (m, 4H).
实施例 207 2-氟- N -(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-羟基 -1-(5-(7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-1,6-二氮杂 蔡-5-基)吡啶-2-基)哌啶 -4-基)-6-甲氧基苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 601 $[M + 1]^+$ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96-8.94 (m, 1H), 8.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.79-6.74 (m, 2H), 6.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.33-4.31 (m, 2H), 4.21-4.14 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.54-2.47 (m, 2H), 2.24-2.10 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 2H).
实施例 208 2-氯- N -(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-羟基 -1-(5-(7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-1,6-二氮杂 蔡-5-基)吡啶-2-基)哌啶 -4-基)-6-甲氧基苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 617 & 619 $[M + 1]^+$ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96-8.95 (m, 1H), 8.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 7.6$, 1H), 6.90-6.84 (m, 2H), 5.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.35-4.33 (m, 2H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.68-2.65 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 2H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 2H).
实施例 209 2-氟- N -(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-羟基 -1-(5-(7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-1,6-二氮杂 蔡-5-基)吡啶-2-基)哌啶 -4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 571 $[M + 1]^+$ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.94-8.93 (m, 1H), 8.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.58-4.48 (m, 2H), 4.35-4.33 (m, 2H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.58-3.56 (m, 2H), 3.40-3.39 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 2H).

实施例 210 2,6-二氟-N-((3S,4S)-3-羟基-1-(5-(7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 589 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94-8.93 (m, 1H), 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.56-4.54 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 3H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.15-2.96 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.59-2.50 (m, 2H), 2.21-2.10 (m, 4H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 2H).
实施例 211 2-氯-6-氟-N-((3S,4S)-3-羟基-1-(5-(7-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 605&607 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95-8.92 (m, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.35-7.20 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.17-6.95 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.56-4.51 (m, 2H), 4.33-4.30 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 3H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.11-2.98 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.33-2.26 (m, 2H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 2H).

[0109] 实施例212

2-氯-N-((1-(5-(7-乙氧基-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺



第一步

(1-(5-(7-乙氧基-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸乙酯

向无水乙醇 (5 mL) 中加入金属钠 (0.23 g, 10 mmol), 室温搅拌 20 分钟, 加入 (1-(5-(7-氯-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (20 mg, 0.046 mmol), 升温至 80℃ 反应 2 小时, 大量原料剩余, 继续升温至 100℃, 反应 16 小时, 粗品 (1-(5-(7-乙氧基-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸乙酯反应液直接投料下一步。MS m/z (ESI): 408 [M + 1];

第二步

(1-(5-(7-乙氧基-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)胺

向粗品 (1-(5-(7-乙氧基-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸乙酯 (粗品, 0.046 mmol) 乙醇 (5 mL) 溶液中加入水 (3 mL), 氢氧化钠 (5 mg, 0.09 mmol), 升温至 120℃ 反应 5 小时。反应液旋干, 加入乙酸乙酯 (50 mL), 用饱和食盐水 (25 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到 (1-(5-(7-乙氧基-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-

4-基)胺(粗品, 20 mg), 直接投料下一步。MS m/z (ESI): 350 $[M + 1]$;

第三步

2-氯-*N*-(1-(5-(7-乙氧基-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺

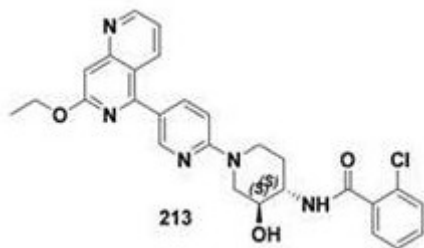
将邻氯苯甲酸(18 mg, 0.12 mmol), 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(34 mg, 0.09 mmol), 三乙胺(10 mg, 0.10 mmol)溶解在二氯甲烷(5 mL)中, 加入(1-(5-(7-乙氧基-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)胺(粗品, 20 mg, 0.06 mmol), 室温搅拌反应1小时。加入二氯甲烷(20 mL)稀释, 有机相用饱和食盐水(25 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残余物制备液相纯化(Agilent ZORBAX XDB- C18, 4.6×50 mm, 3.5 μ m, ACN/H₂O 25%-50%)得到目标产物2-氯-*N*-(1-(5-(7-乙氧基-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺(2.5 mg, 黄色固体), 三步总收率8.5 %;

MS m/z (ESI): 488&490 $[M + 1]$;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 4H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.49-4.39 (m, 5H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.24-2.22 (m, 2H), 1.65-1.62 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 3H)。

[0110] 实施例213

2-氯-*N*-((3*S*,4*S*)-1-(5-(7-乙氧基-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3-羟基哌啶-4-基)苯甲酰胺



第一步

((3*S*,4*S*)-1-(5-(7-乙氧基-1,6-二氮杂萘-5-基))吡啶-2-基)-3-羟基哌啶-4-基)胺

向无水乙醇(5 mL)中加入金属钠(0.23g, 10 mmol), 室温搅拌20分钟, 加入((3*S*,4*S*)-1-(5-(7-氯-1,6-二氮杂萘-5-基))吡啶-2-基)-3-羟基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(合成参考实施例142的第一步)(20 mg, 0.046 mmol), 升温至90℃反应16小时。减压浓缩, 残留物中加入乙酸乙酯(20 mL)和水(20 mL), 用乙酸乙酯萃取(20 mL × 2), 用饱和食盐水洗涤(20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 得到((3*S*,4*S*)-1-(5-(7-乙氧基-1,6-二氮杂萘-5-基))吡啶-2-基)-3-羟基哌啶-4-基)胺(crude, 20 mg), 反应液直接投料下一步。MS m/z (ESI): 366 $[M + 1]$;

第二步

2-氯-*N*-((3*S*,4*S*)-1-(5-(7-乙氧基-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3-羟基哌啶-4-基)苯甲酰胺

将邻氯苯甲酸(10 mg, 0.055 mmol), 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(42 mg, 0.11 mmol), 三乙胺(0.1 mL)溶解在二氯甲烷(3 mL)中, 加入((3*S*,4*S*)-

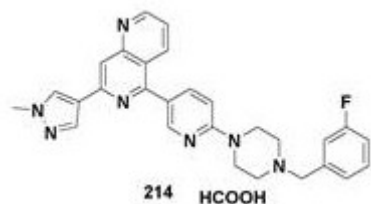
1-(5-(7-乙氧基-1,6-二氮杂萘-5-基))吡啶-2-基)-3-羟基哌啶-4-基)胺(粗品, 20 mg), 在室温搅拌反应30分钟。加入二氯甲烷(20 mL)稀释, 用氢氧化锂水溶液(10 mL, 1 M)和饱和食盐水(20 mL $\times$ 2)洗涤。用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物制备液相纯化(Agilent ZORBAX XDB- C18, 4.6 $\times$ 50 mm, 3.5 μ m, ACN/H₂O 20%-50%)得到目标产物2-氯-N-((3*S*, 4*S*)-1-(5-(7-乙氧基-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3-羟基哌啶-4-基)苯甲酰胺(2.0 mg, 黄色固体), 两步总收率9.9 %;

MS m/z (ESI): 504&506 [M + 1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95-8.94 (m, 1H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 3H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 4.49-4.43 (m, 2H), 4.19-4.15 (m, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.10-2.99 (m, 2H), 2.23-2.21 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 3H)。

[0111] 实施例214

5-(6-(4-(3-氟苯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘甲酸盐



第一步

4-(5-(7-氯-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-1-哌嗪-1-甲酸叔丁酯

将 (1-(5-(4,4,5,5-四甲基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)吡啶-2-基)-1-哌嗪-1-基)甲酸叔丁酯(0.17 g, 0.45 mmol), 5,7-二氯-1,6-二氮杂萘(60 mg, 0.3 mmol)溶解二氧六环(6 mL)中, 依次加入四(三苯基膦)钯(35 mg, 0.03 mmol)和碳酸钾(0.12 g, 0.90 mmol), 在氮气保护下加热至85℃反应16小时。反应液降至室温后过滤, 滤液浓缩后加入二氯甲烷(50 mL)稀释, 饱和食盐水洗涤(50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 硅胶制备版纯化(石油醚:乙酸乙酯 = 1:1.5)得到目标化合物4-(5-(7-氯-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-1-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(110 mg, 黄色固体), 收率86.0 %。MS m/z (ESI): 427&429 [M + 1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.08-9.06 (m, 1H), 8.51-8.48 (m, 2H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.70-3.68 (m, 4H), 3.60-3.56 (m, 4H), 1.49 (s, 9H);

第二步

4-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-1-哌嗪-1-甲酸叔丁酯

将 4-(5-(7-氯-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-1-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.11 g, 0.26 mmol), 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1*H*-吡唑(0.11 g,

0.52 mmol) 溶解 *N,N*-二甲基乙酰胺 (4 mL) 中, 依次加入四(三苯基膦) 钯 (30 mg, 0.026 mmol) 和磷酸钾 (0.17 g, 0.78 mmol), 氮气保护下加热至 140℃ 反应 6 小时。反应液降至室温后倒入水中 (40 mL), 用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3), 有机相合并后用饱和食盐水洗涤 (50 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 硅胶制备版纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 15:1) 得到目标化合物 4-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基) 吡啶-2-基)-1-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.12 g, 黄色固体), 收率 97.8 %;

MS *m/z* (ESI): 472 [*M* + 1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.43-8.41 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00-7.96 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.91-3.68 (m, 4H), 3.61-3.59 (m, 4H), 1.51 (s, 9H);

第三步

(1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基) 吡啶-2-基) 哌啶-4-基) 氨基盐酸盐

4-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基) 吡啶-2-基)-1-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.12 g, 0.25 mmol) 溶解在甲醇 (5 mL) 中, 加入盐酸二氧六环溶液 (5 mL, 20 mmol, 4 M), 在室温反应 1.5 小时。反应液浓缩后得到目标化合物粗品 (1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基) 吡啶-2-基) 哌啶-4-基) 氨基盐酸盐 (粗品, 黄色固体), 直接投下一步。MS *m/z* (ESI): 372 [*M* + 1];

第四步

5-(6-(4-(3-氟苯基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘甲酸盐

将 (1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基) 吡啶-2-基) 哌啶-4-基) 氨基盐酸盐 (粗品, 0.07 mmol) 溶解在甲醇 (10 mL) 中, 加入三乙胺 (10 mg, 0.10 mmol), 搅拌 10 分钟, 浓缩后加入甲醇 (10 mL) 溶解, 依次加入间氟苯甲醛 (16 mg, 0.11 mmol), 醋酸硼氢化钠 (47 mg, 0.21 mmol), 加完后室温反应 48 小时。反应液浓缩后加入二氯甲烷 (25 mL) 溶解, 饱和食盐水洗涤 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物制备液相纯化 (Agilent ZORBAX XDB-C18, 4.6 × 50 mm, 3.5 μm, ACN/H₂O 25%-50%) 得到目标产物 5-(6-(4-(3-氟苯基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘甲酸盐 (15 mg, 黄色固体), 收率 50.6 %;

MS *m/z* (ESI): 480 [*M* + 1];

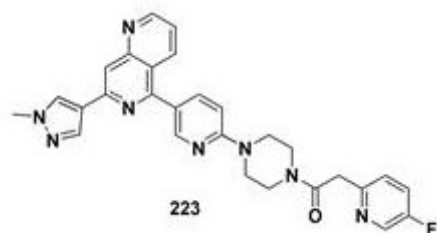
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.45-8.43 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.79-3.77 (m, 4H), 3.72 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H)。

[0112] 实施例 215 到 222 的合成参照实施例 214 的合成步骤:

实施例与名称	结构	MS 与 ¹ H NMR
实施例 215 5-[6-(4-(3-氯苯基)-3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-1-基)吡啶-3-基]-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘甲酸盐		MS m/z (ESI): 496&498 [M+1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02-9.00 (m, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.44-8.42 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 4H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.73-3.70 (m, 3H), 3.57 (m, 2H), 2.62 (s, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H).
实施例 216 6-(3-氯苯基)-3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-1,6-二氮杂萘二[3.1.1]庚烷		MS m/z (ESI): 492 [M+1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.97-6.89 (m, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.91-3.88 (m, 4H), 3.70-3.66 (m, 4H), 2.81-2.79 (m, 1H), 1.72-1.69 (m, 1H).
实施例 217 5-[6-(4-(5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)吡啶-1-基)吡啶-3-基]-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘		MS m/z (ESI): 493 [M+1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.01 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 3H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.78-3.75 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.74-2.61 (m, 4H).
实施例 218 5-[6-(4-(5-氟吡啶-2-基)甲基)吡啶-1-基)吡啶-3-基]-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘		MS m/z (ESI): 481 [M+1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.01 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.47-8.43 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.76-3.72 (m, 4H), 2.80-2.76 (m, 4H).
实施例 219 5-[6-(4-甲氧基吡啶-1-基)吡啶-3-基]-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘		MS m/z (ESI): 462 [M+1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.01 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.43-7.32 (m, 6H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.80-3.76 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 2.64-2.61 (m, 4H).
实施例 220 5-[6-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡啶-1-基)吡啶-3-基]-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘		MS m/z (ESI): 493 [M+1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.12-8.07 (m, 3H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.74-3.70 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 2.64-2.61 (m, 4H).
实施例 221 5-[6-(4-(4-氟苯基)吡啶-1-基)吡啶-3-基]-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘		MS m/z (ESI): 480 [M+1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 3H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.74-3.70 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.62-2.60 (m, 4H).
实施例 222 5-[6-(4-(2,6-二氟苯基)吡啶-1-基)吡啶-3-基]-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘		MS m/z (ESI): 498 [M+1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.38-7.25 (m, 2H), 6.94-6.90 (m, 2H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.74-3.70 (m, 4H), 2.70-2.67 (m, 4H).

[0113] 实施例223

2-(5-氟吡啶-2-基)-1-(4-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙烷-1-酮



将化合物7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1,6-二氮杂萘酸盐(20 mg, 0.05 mmol)和三乙胺(10 mg, 0.10 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中,并加入2-(5-氟吡啶-2-基)乙酸(8 mg, 0.05 mmol)、2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(23 mg, 0.06 mmol),用10 mL水淬灭,分出有机相,水相用二氯甲烷(10 mL × 2)萃取,合并有机相用饱和食盐水(20 mL × 2)洗涤。将有机相用无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂,减压脱溶。残余物由制备液相纯化(Agilent ZORBAX XDB- C18, 4.6 × 50 mm,

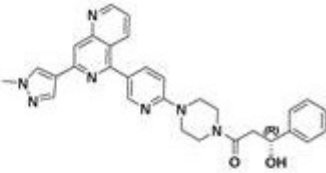
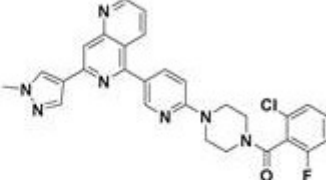
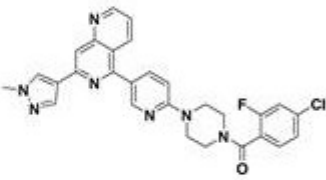
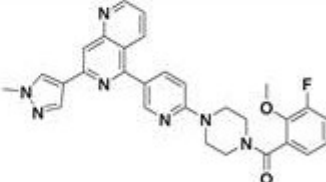
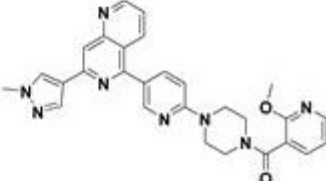
3.5 μ m, ACN/H₂O ((0.1 % TFA) 25% - 55 %) 得到目标产物2-(5-氟吡啶-2-基)-1-(4-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基))-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙烷-1-酮(5 mg, 黄色固体)。产率:19 %;

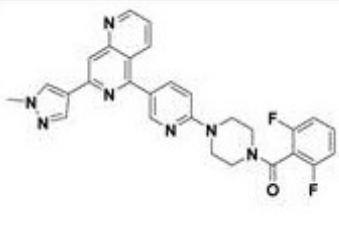
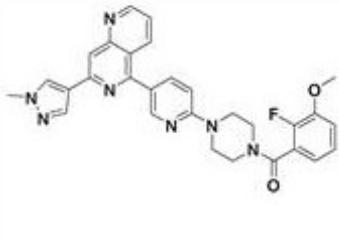
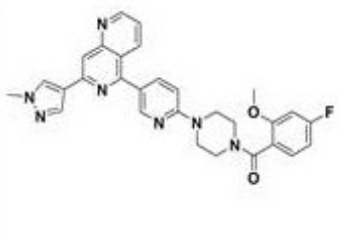
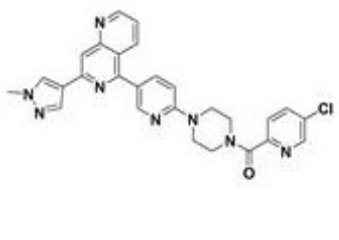
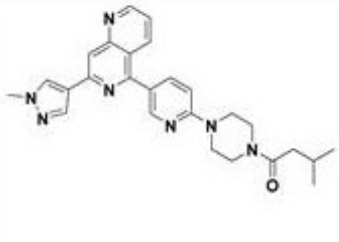
MS *m/z* (ESI):509 [M + 1];

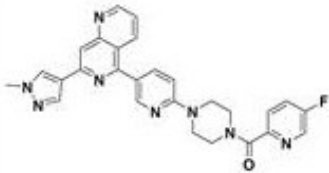
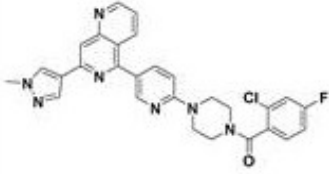
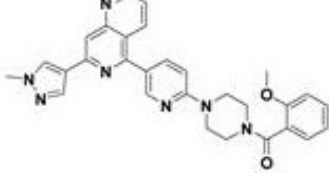
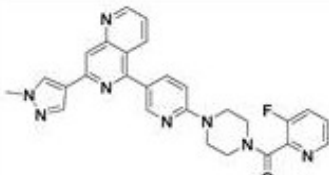
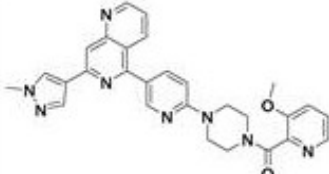
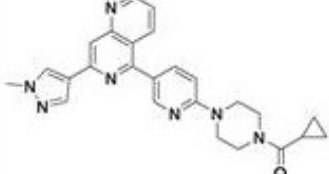
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.06-9.05 (m, 1H), 8.56-8.54 (m, 1H), 8.50-8.49 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43-8.41 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75-3.58 (m, 8H)。

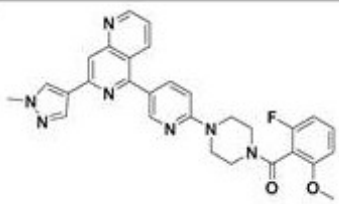
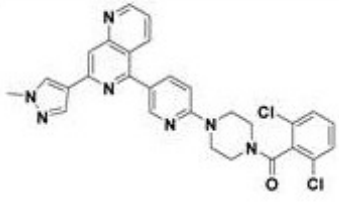
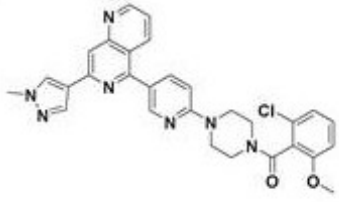
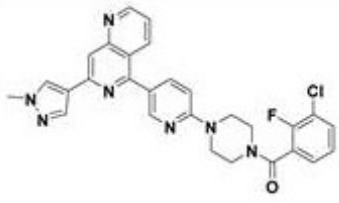
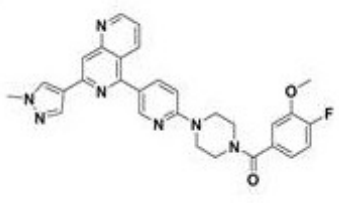
[0114] 实施例224到255的合成步骤参考实施例223合成:其中用不同的酸取代2-(5-氟吡啶-2-基)乙酸:

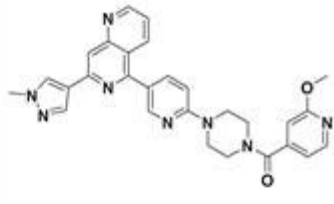
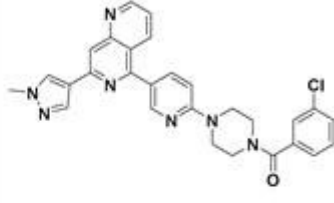
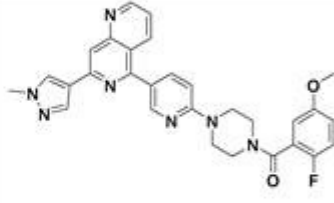
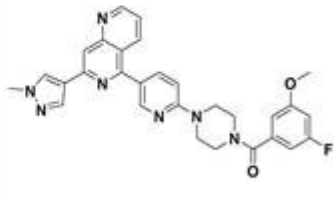
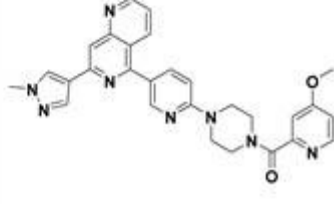
实施例与名称	结构	MS与 ¹ H NMR
实施例 224 (1-(4-氟苯基)环丙基)(4-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)嘧啶-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 534 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.06-9.04 (m, 1H), 8.52-8.51 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.41-8.38 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.70-3.55 (m, 8H), 1.37-1.35 (m, 2H), 1.23-1.19 (m, 2H).
实施例 225 3-羟基-1-(4-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)嘧啶-1-基)-2-苯基丙烷-1-酮		MS m/z (ESI): 520 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.06-9.04 (m, 1H), 8.52-8.51 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.74-3.61 (m, 6H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 1H).
实施例 226 (4-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)嘧啶-1-基)(1-苯基环丙基)甲酮		MS m/z (ESI): 516 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.05-9.04 (m, 1H), 8.52-8.51 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.66-3.55 (m, 8H), 1.38-1.36 (m, 2H), 1.23-1.21 (m, 2H).
实施例 227 (<i>R</i>)-2-羟基-1-(4-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)嘧啶-1-基)-2-苯基乙烷-1-酮		MS m/z (ESI): 506 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.05-9.04 (m, 1H), 8.52-8.51 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 3H), 7.32-7.29 (m, 3H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.77-5.75 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.65-3.63 (m, 5H), 3.54-3.47 (m, 3H).
实施例 228 (2-氯苯基)(4-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)嘧啶-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 510&512 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.06-9.05 (m, 1H), 8.54-8.53 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.57-7.45 (m, 5H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81-3.76 (m, 4H), 3.67-3.66 (m, 2H), 3.30-3.29 (m, 2H).

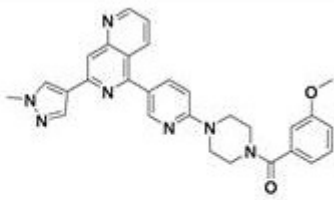
实施例 229 (R)-3- 羟基 -1-(4-(5-(7-(1- 甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)噻嗪-1-基)-3-苯基丙烷-1-酮		MS m/z (ESI): 520 $[M + 1]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06-9.05 (m, 1H), 8.54-8.53 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.43-8.41 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.40-5.39 (m, 1H), 5.04-5.01 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.66-3.54 (m, 10H).
实施例 230 (2- 氯 -6- 氟 苯基) (4-(5-(7-(1- 甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)噻嗪-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 528&530 $[M + 1]^+$ ^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-9.02 (m, 1H), 8.59 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.42-7.450 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.06-3.96 (m, 5H), 3.85-3.70 (m, 4H), 3.47-3.45 (m, 2H).
实施例 231 (4- 氯 -2- 氟 苯基) (4-(5-(7-(1- 甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)噻嗪-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 528&530 $[M + 1]^+$ ^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-9.02 (m, 1H), 8.60 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.48-8.40 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.05-3.94 (m, 5H), 3.84-3.69 (m, 4H), 3.52-3.50 (m, 2H).
实施例 232 (3- 氟 -2- 甲氧基 苯基)(4-(5-(7-(1- 甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)噻嗪-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 524 $[M + 1]^+$ ^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-9.02 (m, 1H), 8.60 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.46-8.40 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.14-3.88 (m, 8H), 3.76-3.74 (m, 4H), 3.45-3.43 (m, 2H).
实施例 233 (2- 甲氧基吡啶-3-基)(4-(5-(7-(1- 甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)噻嗪-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 507 $[M + 1]^+$ ^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.10-3.91 (m, 8H), 3.85-3.69 (m, 4H), 3.45-3.43 (m, 2H).

实施例 234 (2,6-二氟苯基) (4-(5-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 512 [M + 1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.03-9.01 (m, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01-7.99 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.01-6.99 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.05-3.96 (m, 5H), 3.82-3.80 (m, 2H), 3.76-3.74 (m, 2H), 3.52-3.50 (m, 2H).
实施例 235 (2-氟-3-甲氧苯基)(4-(5-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 524 [M + 1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02-8.99 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.08-3.95 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.59-3.46 (m, 2H).
实施例 236 (4-氟-2-甲氧苯基)(4-(5-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 524 [M + 1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02-8.99 (m, 1H), 8.65-8.58 (m, 1H), 8.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.39-7.30 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79-6.72 (m, 1H), 6.68-6.60 (m, 1H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 2H).
实施例 237 (5-氯吡啶-2-基)(4-(5-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 511&513 [M + 1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.03-8.99 (m, 1H), 8.63-8.56 (m, 2H), 8.45-8.39 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00-7.88 (m, 2H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.04-3.98 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.88-3.81 (m, 4H), 3.78-3.60 (m, 2H).
实施例 238 3-甲基-1-(4-(5-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮		MS m/z (ESI): 456 [M + 1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.07-9.00 (m, 1H), 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.415-7.38 (m, 1H), 6.88-6.81 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.88-3.79 (m, 4H), 3.69-3.60 (m, 4H), 2.38-2.27 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.09-0.99 (m, 6H).

实施例 239 (5-氟吡啶-2-基) (4-(5-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)噻嗪-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 495 [M + 1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-9.02 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 2H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97-3.95 (m, 2H), 3.80-3.76 (m, 6H).
实施例 240 (2-氯-4-氟苯基) (4-(5-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)噻嗪-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 528&530 [M + 1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.03-9.01 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.97-3.95 (m, 2H), 3.82-3.68 (m, 4H), 3.49-3.42 (m, 2H).
实施例 241 (2-甲氧苯基) (4-(5-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)噻嗪-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 506 [M + 1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-9.02 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.97-3.95 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.48-3.41 (m, 2H).
实施例 242 (3-氟吡啶-2-基) (4-(5-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)噻嗪-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 495 [M + 1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-9.02 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.54-3.51 (m, 2H).
实施例 243 (3-甲氧基吡啶-2-基) (4-(5-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)噻嗪-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 507 [M + 1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-9.02 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.27-8.24 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 3H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.75-3.71 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H).
实施例 244 环丙基(4-(5-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)噻嗪-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 440 [M + 1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.03-9.02 (m, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.41-8.18 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.88-3.82 (m, 6H), 3.69-3.62 (m, 2H), 1.83-1.81 (m, 1H), 1.06-1.04 (m, 2H), 0.85-0.82 (m, 2H).

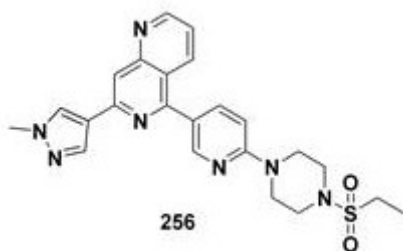
实施例 245 (2-氟-6-甲氧苯基) (4-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)噁嗪-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 524 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.03-9.02 (m, 1H), 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01-7.99 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78-6.75 (m, 2H), 4.01-3.99 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.82-3.70 (m, 4H), 3.48-3.45 (m, 2H).
实施例 246 (2,6-二氯苯基) (4-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)噁嗪-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 544, 546&548 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 3H), 7.33-7.31 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.79-3.77 (m, 2H), 3.43-3.40 (m, 2H).
实施例 247 (2-氯-6-甲氧苯基) (4-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)噁嗪-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 540&542 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88-6.84 (m, 2H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 2H), 3.43-3.40 (m, 2H).
实施例 248 (3-氯-2-氟苯基) (4-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)噁嗪-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 528&530 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.74-3.71 (m, 2H), 3.52-3.48 (m, 2H).
实施例 249 (4-氟-3-甲氧苯基) (4-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)噁嗪-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 524 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.03-8.99 (m, 1H), 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.91-3.70 (m, 4H), 3.68-3.55 (m, 2H), 3.54-3.44 (m, 2H).

实施例 250 (2-甲氧基吡啶-4-基) (4-(5-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 507 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02-8.99 (m, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.39-7.30 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.98(s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.78-3.70 (m, 4H), 3.55-3.38 (m, 2H).
实施例 251 (3-氯苯基)(4-(5-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 510&512 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-9.01 (m, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.43- 7.37 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.79-3.69 (m, 4H), 3.68-3.51 (m, 2H).
实施例 252 (2-氟-5-甲氧基苯基) (4-(5-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 524 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.03-8.99 (m, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.25 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.95-6.87 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.87-3.69 (m, 4H), 3.68-3.64 (m, 2H).
实施例 253 (3-氟-5-甲氧基苯基) (4-(5-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 524 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.03-8.99 (m, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.73-6.65 (m, 2H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.85-3.75 (m, 4H), 3.62-3.56 (m, 2H).
实施例 254 (4-甲氧基吡啶-2-基)(4-(5-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 507 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.03-8.99 (m, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.25 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.91-6.81 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.95(s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.85-3.80 (m, 4H), 3.79-3.68 (m, 2H).

实施例 255 (3-甲氧苯基)(4-(5- -(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑- -4-基)-1,6-二氮杂萘- -5-基)吡啶-2-基)哌 嗪-1-基)甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 506 [<i>M</i> + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02 (m, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 3H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 4H) 3.70-3.55 (m, 2H).
---	---	--

[0115] 实施例256

5-(6-(4-(乙基磺酰)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘



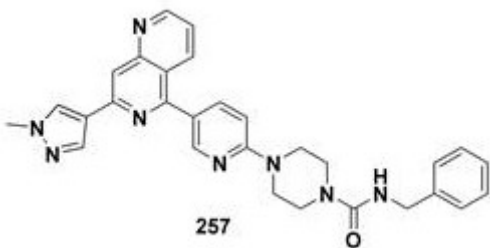
将化合物7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1,6-二氮杂萘盐酸盐(合成参考实施例214的第三步)(20 mg, 0.054 mmol)溶解在*N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中,依次加入三乙胺(16 mg, 0.162 mmol)和乙基磺酰氯(9 mg, 0.064 mmol),加完后在25℃下磁力搅拌15分钟。加水(10 mL)淬灭,混合物用二氯甲烷(10 mL × 2)萃取,合并有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤。将有机相用无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂,减压脱溶。残余物用制备型高效液相色谱纯化(Agilent ZORBAX XDB-C18, 4.6 × 50 mm, 3.5 μm, ACN/H₂O (0.5 % NH₄OH) 15 %-35 %)得到目标产物5-(6-(4-(乙基磺酰)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘(11.4 mg, 黄色固体),产率:46 %;

MS *m/z* (ESI): 464 [*M* + 1];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03-8.99 (m, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.85-3.74 (m, 4H), 3.50-3.41 (m, 4H), 3.02-2.95 (m, 2H), 1.47-1.40 (m, 3H)。

[0116] 实施例257

N-苯甲基-4-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺

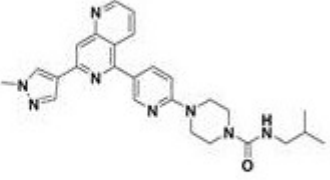


将苄胺(11 mg, 0.10 mmol)和三乙胺(25 mg, 0.25 mmol)溶解在二氯甲烷(5 mL), 加入氯甲酸苄酯(16 mg, 0.10 mmol)室温搅拌10分钟, 然后加入7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1,6-二氮杂萘盐酸盐(合成参考实施例214的第三步)(20 mg, 0.05 mmol)。升温至60℃反应5小时。减压脱溶, 残余物溶于乙酸乙酯(20 mL), 用饱和食盐水洗(20 mL), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物通过制备液相纯化(Agilent ZORBAX XDB- C18, 4.6 × 50 mm, 3.5μm, ACN/H₂O (0.5 % NH₄OH) 15 %-35 %)得到目标产物*N*-苄甲基-4-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺(7 mg, 黄色固体), 产率: 28.2 %;

MS *m/z* (ESI): 505 [*M* + 1];

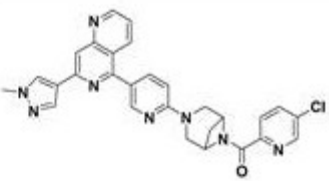
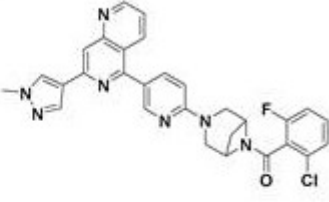
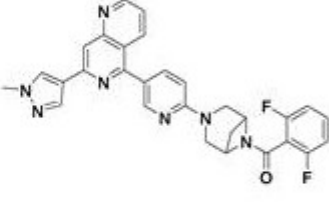
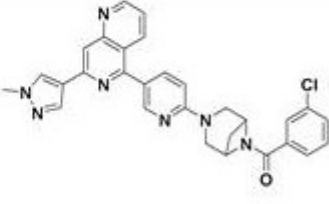
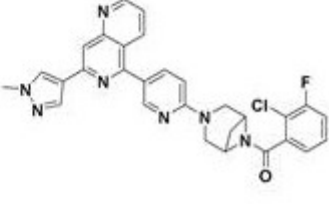
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.04-8.97 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.44-7.25 (m, 6H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.80-3.72 (m, 4H), 3.63-3.59 (m, 4H)。

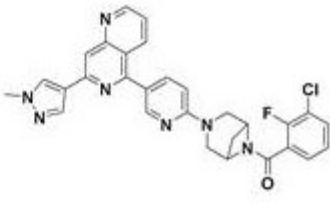
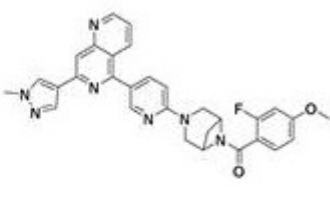
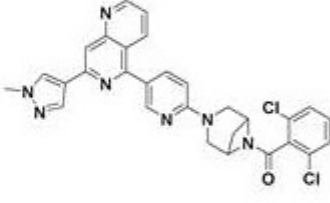
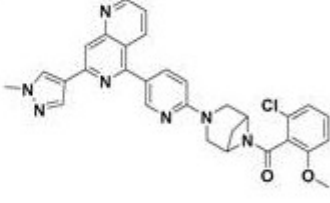
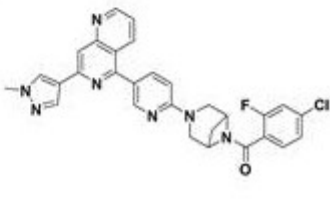
[0117] 实施例258的合成参照实施例257的操作步骤:

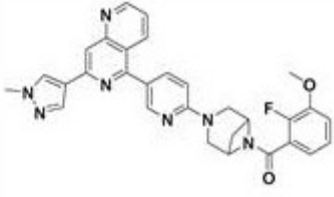
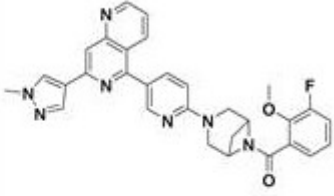
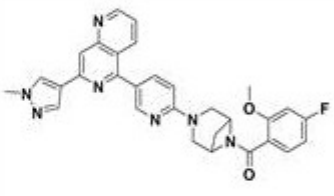
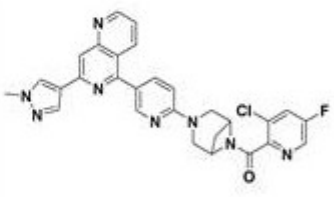
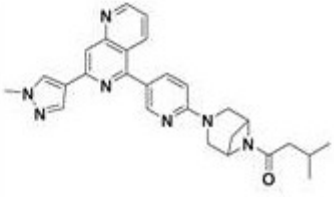
实施例与名称	结构	MS与 ¹ H NMR
实施例 258 <i>N</i> -异丁基-4-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 471 [<i>M</i> + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.82-3.69 (m, 4H), 3.65-3.53 (m, 4H), 3.16-3.08 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 1H), 0.99-0.91 (m, 6H)。

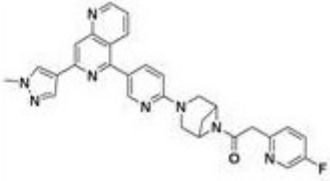
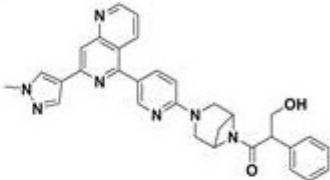
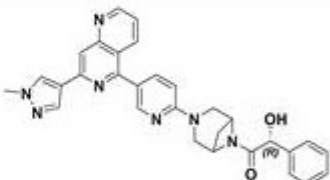
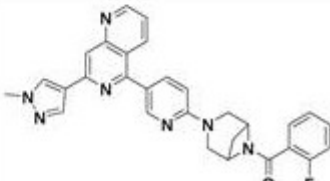
[0118] 实施例259到283的合成步骤参考实施例223的合成。

实施例与名称	结构	MS与 ¹ H NMR
实施例 259 (3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)苯基甲酮		MS m/z (ESI): 488 [M + 1] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-8.99 (m, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01-7.94 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.50-7.35 (m, 4H), 6.69 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.83-4.69 (m, 2H), 4.47-4.37 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.80-3.64 (m, 3H), 3.00-2.96 (m, 1H), 1.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H).
实施例 260 (3-氟苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)甲酮		MS m/z (ESI): 506 [M + 1] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-8.99 (m, 1H), 8.60-8.56 (m, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.46-7.34 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.83-4.71 (m, 2H), 4.43-4.35 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.86-3.69 (m, 3H), 3.00-2.94 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 1H).
实施例 261 (3-氯吡啶-2-基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)甲酮		MS m/z (ESI): 523&525 [M + 1] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-8.99 (m, 1H), 8.59-8.63 (m, 1H), 8.55-8.49 (m, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.41-7.30 (m, 2H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.60-4.51 (m, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 4H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 1H), 1.83-1.82 (m, 1H).
实施例 262 (3-氟吡啶-2-基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)甲酮		MS m/z (ESI): 507 [M + 1] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-8.99 (m, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.47-8.39 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02-7.92 (m, 2H), 7.57-7.34 (m, 3H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.00-4.87 (m, 2H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.95-3.78 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 1H), 1.83-1.82 (m, 1H).
实施例 263 (3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)吡啶-2-基甲酮		MS m/z (ESI): 489 [M + 1] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-8.99 (m, 1H), 8.63-8.54 (m, 2H), 8.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.13-8.07 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 6.69 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.56-5.49 (m, 1H), 4.92-4.84 (m, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 4H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 1.82 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H).
实施例 264 (5-氟吡啶-2-基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)甲酮		MS m/z (ESI): 507 [M + 1] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-8.99 (m, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.38-8.42 (m, 1H), 8.20-8.15 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00-7.93 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.53-5.45 (m, 1H), 4.89-4.84 (m, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.14-4.00 (m, 1H), 4.01-3.91 (m, 4H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 1.83-1.81 (m, 1H).

实施例 265 (5-氯吡啶-2-基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 523&525 [<i>M</i> + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-8.99 (m, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 8.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.18-7.88 (m, 5H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.53-5.43 (m, 1H), 4.92-4.81 (m, 1H), 4.36-4.20 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.26-2.92 (m, 2H), 1.82 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H).
实施例 266 (2-氯-6-氟苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 540&542 [<i>M</i> + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-8.99 (m, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.42-7.30 (m, 3H), 7.07 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.99-4.92 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.90-3.73 (m, 3H), 3.00-2.92 (m, 1H), 1.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H).
实施例 267 (2,6-二氟苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 524 [<i>M</i> + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-8.99 (m, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04-7.94 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.00-6.92 (m, 2H), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.43-4.25 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.88-3.73 (m, 3H), 3.00-2.92 (m, 1H), 1.82 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H).
实施例 268 (3-氯苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 522&524 [<i>M</i> + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-8.99 (m, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.83-4.69 (m, 2H), 4.43-4.34 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.86-3.65 (m, 3H), 3.00-2.92 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 1H).
实施例 269 (2-氯-3-氟苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 540&542 [<i>M</i> + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.01 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.16-8.12 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.90-4.82 (m, 2H), 4.39-4.32 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.87-3.66 (m, 3H), 2.86-2.78 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H).

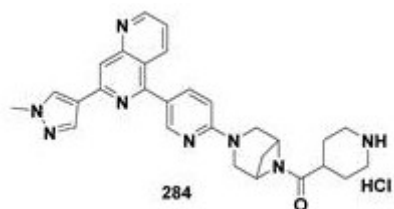
实施例 270 (3-氯-2-氟苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 540&542 [<i>M</i> + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.87-4.85 (m, 1H), 4.56-4.54 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 1H), 2.99-2.93 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 1H).
实施例 271 (2-氟-4-甲氧苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 536 [<i>M</i> + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.03-9.01 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.13-8.09 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 6.76-6.67 (m, 2H), 6.65-6.62 (m, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.76-3.67 (m, 3H), 2.95-2.90 (m, 1H), 1.76-1.74 (m, 1H).
实施例 272 (2,6-二氯苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 556, 558&560 [<i>M</i> + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.62-8.61 (m, 1H), 8.46-8.44 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 4H), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.99-4.96 (m, 1H), 4.27-4.25 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.01-2.96 (m, 1H), 1.87-1.85 (m, 1H).
实施例 273 (2-氯-6-甲氧苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 552&554 [<i>M</i> + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.62-8.61 (m, 1H), 8.45-8.43 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.84-6.81 (m, 1H), 6.72-6.70 (m, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 4.32-4.19 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.93-3.72 (m, 5H), 3.58-3.55 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 1.81-1.79 (m, 1H).
实施例 274 (4-氯-2-氟苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 540&542 [<i>M</i> + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-8.99 (m, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.23-7.14 (m, 2H), 6.69 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.38-4.33 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.70-3.63 (m, 3H), 3.00-2.92 (m, 1H), 1.78 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H).

实施例 275 (2-氟-3-甲氧基苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 536 [<i>M</i> + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.18 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.72-8.62 (m, 2H), 8.25-8.13 (m, 4H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.19-7.02 (m, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.65-4.58 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.89-3.73 (m, 3H), 3.00-2.92 (m, 1H), 1.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H).
实施例 276 (3-氟-2-甲氧基苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 536 [<i>M</i> + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.16 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.72-8.62 (m, 2H), 8.25-8.13 (m, 4H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.23-7.04 (m, 3H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.54-4.38 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.81-3.63 (m, 3H), 3.00-2.92 (m, 1H), 1.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H).
实施例 277 (4-氟-2-甲氧基苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 536 [<i>M</i> + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.06 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.60-8.51 (m, 2H), 8.19-8.08 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.68-6.64 (m, 2H), 4.84-4.77 (m, 1H), 4.44-4.29 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.84-3.69 (m, 6H), 3.00-2.92 (m, 1H), 1.75-1.73 (m, 1H).
实施例 278 (3-氯-5-氟吡啶-2-基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 541&543 [<i>M</i> + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.07 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.65-8.62 (m, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.43-8.40 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12-8.06 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 4.38-4.33 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.92-3.73 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 1H), 1.75-1.73 (m, 1H).
实施例 279 3-甲基-1-(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)丁烷-1-酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 468 [<i>M</i> + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.08-9.01 (m, 1H), 8.60-8.50 (m, 2H), 8.15-8.08 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.20-4.11 (m, 1H), 4.05-3.90 (m, 5H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.17-1.93 (m, 3H), 1.71-1.69 (m, 1H), 0.97-0.88 (m, 6H).

实施例 280 2-(5-氟吡啶-2-基)-1-(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)乙烷-1-酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 521 [<i>M</i> + 1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-9.00 (m, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.19-4.16 (m, 1H), 4.07-3.97 (m, 4H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.80-3.63 (m, 3H), 2.87-2.80 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 1H).
实施例 281 3-羟基-1-(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-苯基丙烷-1-酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 532 [<i>M</i> + 1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-8.98 (m, 1H), 8.64-8.49 (m, 1H), 8.46-8.38 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.03-7.89 (m, 2H), 7.42-7.30 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.74-6.30 (m, 1H), 4.78-4.52 (m, 2H), 4.24-4.06 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.90-3.65 (m, 4H), 3.35-3.29 (m, 0.5 H), 2.87-2.80 (m, 0.5H), 2.70-2.54 (m, 1H).
实施例 282 (2 <i>R</i>)-2-羟基-1-(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)-2-苯基乙烷-1-酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 518 [<i>M</i> + 1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-9.00 (m, 1H), 8.63-8.50 (m, 1H), 8.47-8.38 (m, 1H), 8.17-8.06 (m, 2H), 8.03-7.90 (m, 2H), 7.44-7.29 (m, 6H), 6.72-6.31 (m, 1H), 5.03-4.90 (m, 1H), 4.84-4.48 (m, 2H), 4.22-4.14 (m, 1H), 4.12-3.95 (m, 4H), 3.90-3.67 (m, 2H), 3.37-2.83 (m, 1H), 2.76-2.42 (m, 1H).
实施例 283 (2-氟苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 506 [<i>M</i> + 1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-8.99 (m, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.40-4.32 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.81-3.64 (m, 3H), 3.00-2.89 (m, 1H), 1.78-1.76 (m, 1H).

[0119] 实施例284

3-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)(哌啶-4-基)甲酮盐酸盐



第一步

4-(3-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

将化合物1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-胺(15 mg, 0.04 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中,并加1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸(12 mg, 0.05 mmol)、2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(19 mg, 0.05 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(11 mg, 0.08 mmol),在室温搅拌0.5 小时。加二氯甲烷(20 mL)稀释,用水(20 mL × 2)和饱和食盐水(20 mL × 2)洗。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。残余物由制备液相纯化(Agilent ZORBAX XDB- C18, 4.6 × 50 mm, 3.5μm, CH₃CN/H₂O((0.1 % TFA) 15% - 30 %)得到目标产物4-(3-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(8.6 mg, 黄色固体)。产率:36 %。MS *m/z* (ESI):595 [M + 1];

第二步

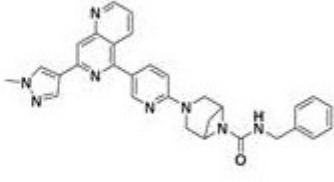
3-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基(哌啶-4-基)甲酮盐酸盐

将化合物4-(3-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(8.6 mg, 0.01 mmol)溶于盐酸的1,4-二氧六环溶液(2 mL, 8.00 mmol, 4 M)中,并在常温下反应1小时。反应液直接浓缩,得到目标产物3-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基(哌啶-4-基)甲酮盐酸盐(5.4 mg, 黄色固体)。产率:78 %;

MS *m/z* (ESI):495 [M + 1];

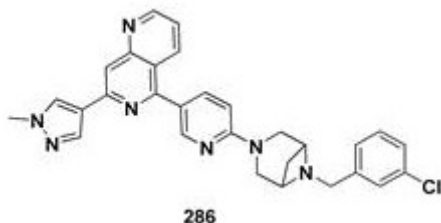
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.38-9.37 (m, 1H), 9.33-9.29 (m, 1H), 8.65-8.52 (m, 3H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 4.74-4.68 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.46-3.44 (m, 2H), 3.10-3.04 (m, 4H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.17-2.14 (m, 4H), 1.93-1.89 (m, 4H);

实施例285的合成参照实施例257的操作步骤:

实施例与名称	结构	MS与 ¹ H NMR
实施例 285 N-苯甲基-3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 517 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-8.99 (m, 1H), 8.64-8.61 (m, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 5H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.67-4.63 (m, 1H), 4.42-4.36 (m, 4H), 4.30 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.65-3.57 (m, 2H), 2.81-2.74 (m, 1H).

[0120] 实施例286

6-(3-氯苯甲基)-3-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷



将化合物3-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷(粗品,0.17 mmol)溶于1,2-二氯乙烷(2 mL)中,并加入3-氯苯甲醛(29 mg,0.20 mmol)和醋酸硼氢化钠(72 mg,0.34 mmol),在常温下反应8小时。加入饱和氯化铵溶液淬灭反应,分出有机相,水相用二氯甲烷(10 mL × 2)萃取。合并有机相用饱和食盐水(10 mL)洗,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。残余物由制备液相纯化(Agilent ZORBAX XDB-C18,4.6 × 50 mm,3.5 μm,CH₃CN/H₂O((0.1 % TFA)25% - 55 %)得到目标产物6-(3-氯苯基)-3-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷(3 mg,黄色固体)。产率:3 %;

MS *m/z* (ESI):508&510 [*M* + 1];

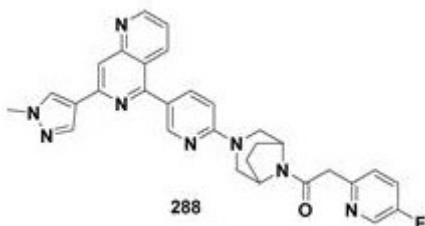
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.93-8.92 (m, 1H), 8.48-8.47 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30-7.19 (m, 3H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87-3.84 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 3H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.71-1.69 (m, 1H), 1.52-1.49 (m, 2H)。

[0121] 实施例287的合成参照实施例286的操作步骤:

实施例与名称	结构	MS与 ¹ H NMR
实施例 287 6-(2,6-二氟苯基)-3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷		MS <i>m/z</i> (ESI): 510 [<i>M</i> + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.08-9.02 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53-8.46 (m, 1H), 8.16-8.07 (m, 3H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.80-4.66 (m, 2H), 4.43-4.30 (m, 2H), 4.23-4.11 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.77-3.64 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H)。

[0122] 实施例288

2-(5-氟吡啶-2-基)-1-(3-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)乙烷-1-酮



第一步

3-(5-溴吡啶-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

将化合物5-溴-2-氟吡啶(4.9 g,28.2 mmol)、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(2.00 g,9.40 mmol)和*N,N*-二异丙基乙胺(3.60 g,28.20 mmol)加入二甲基亚砜(5 mL),升温至100 °C反应过夜。冷却至室温,用乙酸乙酯(50 mL)稀释,水(50 mL × 3)和饱和食盐水(50 mL)洗。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱分离纯化(10 ~ 20%乙酸乙酯/石油醚)得到目标产物3-(5-溴吡啶-2-基)-3,8-二氮杂双环

[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(3.10 g,白色固体),产率:89.5 %;

MS m/z (ESI): 368&370 $[M + 1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.0$, 4.0 Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.46–4.52 (m, 2H), 3.88–3.58 (m, 2H), 3.26–3.03 (m, 2H), 2.04–1.76 (m, 4H), 1.45 (s, 9H);

第二步

3-(5-(7-氯-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

将化合物3-(5-溴吡啶-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(3.10 g, 8.40 mmol)、联硼酸频那醇酯(3.20 g, 12.60 mmol)、醋酸钾(1.70 g, 16.80 mmol)、[1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(0.61 g, 0.80 mmol)加入二氧六环(30 mL),抽真空氮气置换三次,升温至90 °C反应4小时。冷却至室温后加入5,7-二氯-1,6-二氮杂萘(1.70 g, 8.40 mmol)、四(三苯基膦)钯(0.97 g, 0.80 mmol)、无水碳酸钾(2.30 g, 16.60 mmol)和水(6 mL),升温至85 °C氮气氛围下反应过夜。减压浓缩,将残余物溶于乙酸乙酯(100 mL)后水(100 mL)和饱和食盐水(100 mL)洗。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。残余物用硅胶柱分离纯化(20 ~ 70%乙酸乙酯/石油醚)得到目标产物3-(5-(7-氯-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(1.90 g,黄色固体)。产率:49.8 %;

MS m/z (ESI): 452&454 $[M + 1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.08 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.56–8.46 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.72–7.63 (m, 1H), 7.59–7.52 (m, 1H), 6.84–6.76 (m, 1H), 4.45–4.42 (m, 2H), 4.23–3.96 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.00–1.98 (m, 2H), 1.85–1.75 (m, 2H), 1.50 (s, 9H);

第三步

3-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

将化合物3-(5-(7-氯-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(1.90 g, 4.20 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1*H*-吡唑(1.70 g, 8.40 mmol)、磷酸钾(1.80 g, 8.40 mmol)和四三苯基膦钯(0.49 g, 0.40 mmol)加入*N,N*-二甲酰基乙酰胺(8 mL)与水(2 mL)的混合溶液,抽真空氮气置换三次,升温至140 °C反应4小时。冷却至室温后,反应液用乙酸乙酯(100 mL)稀释,然后饱和食盐水洗(80 mL $\times$ 3)。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。残余物用硅胶柱分离纯化(20 ~ 100 %乙酸乙酯/石油醚)得到目标产物3-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(1.40 g,黄色固体)。产率:66.8 %;

MS m/z (ESI): 498 $[M + 1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.05–9.00 (m, 1H), 8.62–8.58 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72–7.63 (m, 1H), 7.59–7.52 (m, 2H), 6.84–6.76 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.28–4.06 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.27 (s, 2H),

2.04-1.98 (m, 2H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.50 (s, 9H);

第四步

5-(6-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂萘盐酸盐

将化合物3-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(1.40 g, 2.80 mmol)溶于氯化氢的1,4-二氧六环溶液(5 mL, 20.00 mmol, 4 M), 室温搅拌1小时。减压浓缩得5-(6-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂萘盐酸盐(1.20 g, 黄色固体), 粗品。MS *m/z* (ESI): 398 [M + 1];

第五步

2-(5-氟吡啶-2-基)-1-(3-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)乙烷-1-酮

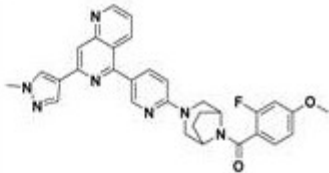
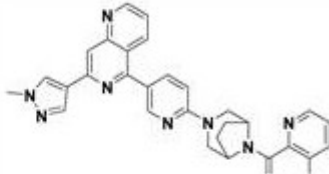
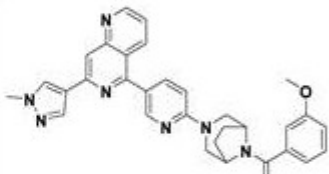
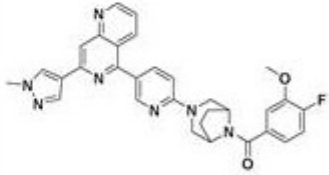
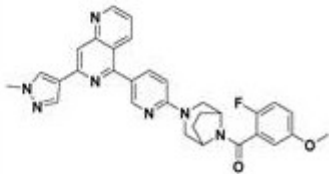
将化合物5-(6-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂萘盐酸盐(17 mg, 0.04 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 并加2-(5-氟吡啶-2-基)乙酸(8 mg, 0.05 mmol)、2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(19 mg, 0.05 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(11 mg, 0.08 mmol), 室温搅拌0.5小时。加二氯甲烷(20 mL)稀释, 饱和食盐水(20 mL × 2)洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物由制备液相纯化(Agilent ZORBAX XDB- C18, 4.6 × 50 mm, 3.5 μm, CH₃CN/H₂O((0.1 % TFA) 20 % - 40 %)得到目标产物2-(5-氟吡啶-2-基)-1-(3-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)乙烷-1-酮(6 mg, 黄色固体)。产率: 28 %;

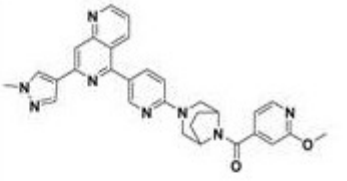
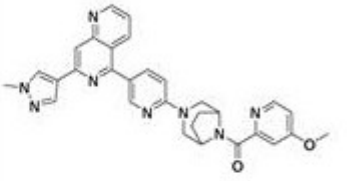
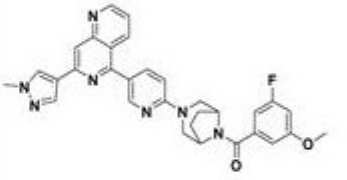
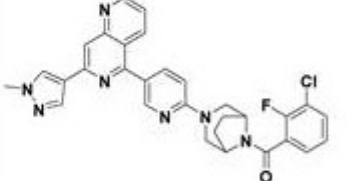
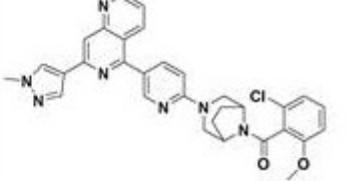
MS *m/z* (ESI): 535 [M + 1];

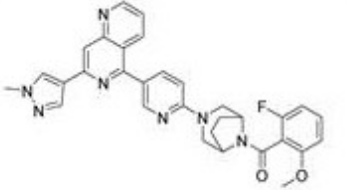
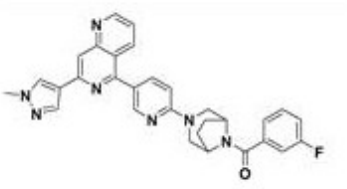
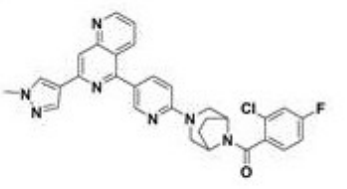
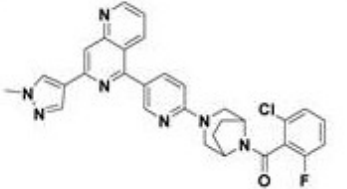
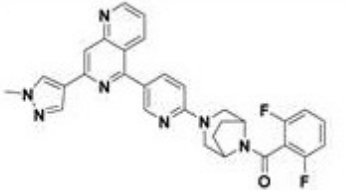
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.58-8.57 (m, 1H), 8.42-8.40 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.47-7.35 (m, 3H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.05-3.90 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.21-3.18 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 1H), 1.96-1.81 (m, 4H)。

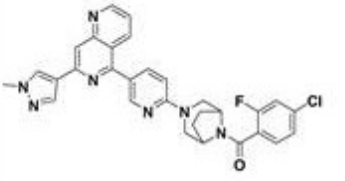
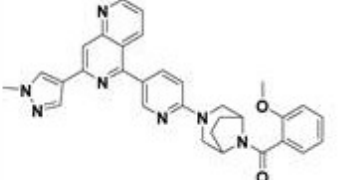
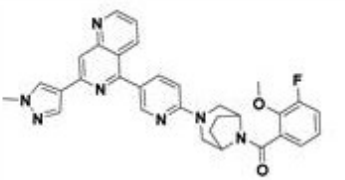
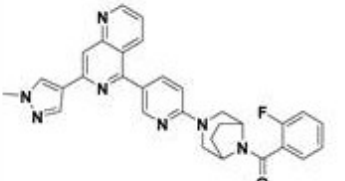
[0123] 实施例289到320的合成步骤参考实施例288合成: 其中用不同的酸取代2-(5-氟吡啶-2-基)乙酸:

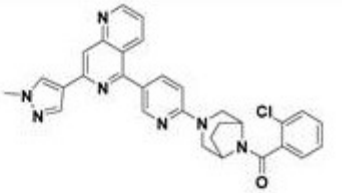
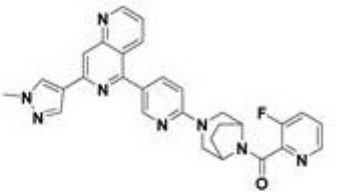
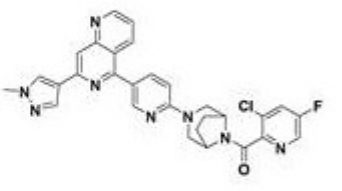
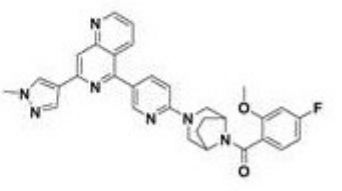
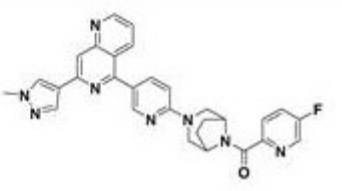
实施例与名称	结构	MS与 ¹ H NMR
实施例 289 (2 <i>R</i>)-2-羟基-1-(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-苯基乙烷-1-酮		MS m/z (ESI): 532 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.57-8.49 (m, 1H), 8.39-8.35 (m, 1H), 8.11-8.10 (m, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.96-7.95 (m, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 6H), 6.74-6.55 (m, 1H), 5.23-5.16 (m, 1H), 4.97-4.96 (m, 1H), 4.25-4.06 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.19-3.17 (m, 1H), 3.04-3.01 (m, 1H), 2.00-1.98 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H).
实施例 290 (3,5-二氟苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS m/z (ESI): 538 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.59-8.58 (m, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70-7.52 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.03-5.02 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.38-3.20 (m, 2H), 2.05-2.04 (m, 2H), 1.95-1.92 (m, 2H).
实施例 291 (2-氟-3-甲氧基苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS m/z (ESI): 550 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.05-9.00 (m, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.19-6.98 (m, 3H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.74-4.54 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.77-3.64 (m, 1H), 3.36-3.28 (m, 2H), 2.25-2.00 (m, 4H).
实施例 292 (2-氯-3-氟苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS m/z (ESI): 554&556 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.05-9.00 (m, 1H), 8.61-8.60 (m, 1H), 8.47-8.41 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 3H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.82-6.77 (m, 1H), 4.78-4.50 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.25-2.00 (m, 4H).
实施例 293 (3-氯苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS m/z (ESI): 536&538 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.00-8.96 (m, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.44-7.32 (m, 4H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.70-4.48 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.19-2.01 (m, 4H).

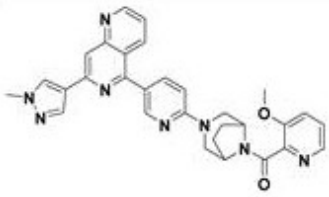
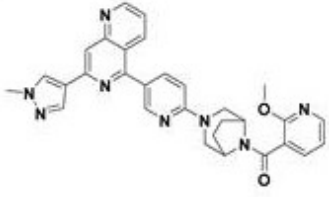
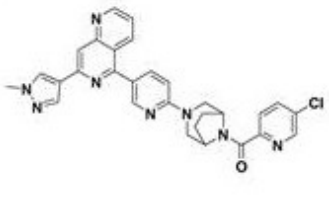
实施例 294 (2-氟-4-甲氧基苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS m/z (ESI): 550 [M + 1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.05-9.00 (m, 1H), 8.62-8.57 (m, 1H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.43-7.29 (m, 2H), 6.82-6.73 (m, 2H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.72-4.55 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.38-3.24 (m, 2H), 2.19-2.00 (m, 4H).
实施例 295 (3-氯吡啶-2-基)(3-(5-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS m/z (ESI): 537&539 [M + 1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.05-9.00 (m, 1H), 8.61-8.52 (m, 2H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00-7.93 (m, 2H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 5.18-5.10 (m, 1H), 4.22-4.09 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.36-3.28 (m, 1H), 2.27-2.07 (m, 2H), 2.01-1.84 (m, 2H).
实施例 296 (3-甲氧基苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS m/z (ESI): 532 [M + 1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.05-9.00 (m, 1H), 8.62-8.60 (m, 1H), 8.47-8.42 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.42-7.29 (m, 2H), 6.99-6.88 (m, 3H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.73-4.53 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.65-3.46 (m, 2H), 3.33-3.22 (m, 1H), 2.22-2.01 (m, 4H).
实施例 297 (4-氟-3-甲氧基苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS m/z (ESI): 550 [M + 1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.05-9.00 (m, 1H), 8.62-8.58 (m, 1H), 8.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.19-7.02 (m, 2H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.73-4.56 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.72-3.47 (m, 2H), 3.35-3.22 (m, 1H), 2.20-2.03 (m, 4H).
实施例 298 (2-氟-5-甲氧基苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS m/z (ESI): 550 [M + 1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.05-9.00 (m, 1H), 8.62-8.58 (m, 1H), 8.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.73-4.50 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.37-3.26 (m, 2H), 2.23-2.01 (m, 4H).

实施例 299 (2-甲氧基吡啶-4-基)(3-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 533 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05-9.00 (m, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.73-4.49 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.41-3.23 (m, 2H), 2.23-2.01 (m, 4H).
实施例 300 (4-甲氧基吡啶-2-基)(3-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 533 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05-9.00 (m, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.46-8.38 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.76-4.52 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82-3.62 (m, 2H), 3.35-3.29 (m, 1H), 2.23-2.01 (m, 4H).
实施例 301 (3-氟-5-甲氧基苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 550 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05-9.00 (m, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.73-6.64 (m, 3H), 4.74-4.52 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 2.23-2.01 (m, 4H).
实施例 302 (3-氯-2-氟苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 554&556 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05-9.00 (m, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.75-4.49 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.76-3.54 (m, 1H), 3.36-3.20 (m, 2H), 2.23-2.00 (m, 4H).
实施例 303 (2-氯-6-甲氧基苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 566&568 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05-9.00 (m, 1H), 8.61-8.58 (m, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.08-6.97 (m, 1H), 6.90-6.75 (m, 2H), 4.75-4.49 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (s, 1.5H), 3.77 (s, 1.5H), 3.63-3.49 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.19-1.98 (m, 4H).

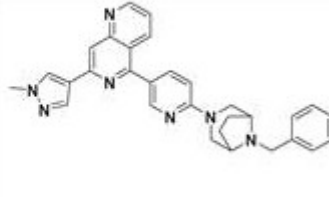
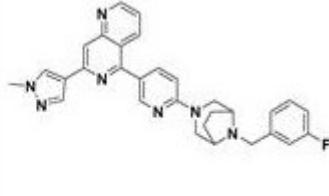
实施例 304 (2- 氯 -6- 甲氧基苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 550 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05-9.00 (m, 1H), 8.62-8.57 (m, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.14-8.11 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 6.82-6.67 (m, 3H), 4.74-4.52 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s, 1.5H), 3.78 (s, 1.5H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.33-3.20 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 4H).
实施例 305 (3-氟苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 520 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02-8.96 (m, 1H), 8.52-8.45 (m, 2H), 8.13-8.07 (m, 2H), 8.06-7.96 (m, 2H), 7.80-7.92 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.12-7.00 (m, 2H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.73-4.48 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.33-3.15 (m, 2H), 2.22-2.00 (m, 4H).
实施例 306 (2- 氯 -4- 氟苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 554&556 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.58-8.57 (m, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.09-5.08 (m, 1H), 4.17-4.14 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.89-3.88 (m, 1H), 3.41-3.38 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H).
实施例 307 (2- 氯 -6- 氟苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 554&556 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.58-8.57 (m, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.39-7.28 (m, 3H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.14-5.13 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.96-1.92 (m, 2H).
实施例 308 (2,6- 二 氟 苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 538 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.58-8.57 (m, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.12-5.11 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97-3.96 (m, 1H), 3.41-3.38 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 2H).

实施例 309 (4- 氟 -2- 氟 苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 554&556 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03-9.01 (m, 1H), 8.58-8.57 (m, 1H), 8.43-8.41 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.07-5.05 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 4.03-4.02 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 2H).
实施例 310 (2- 甲 氧 基 苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 532 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02-9.00 (m, 1H), 8.58-8.57 (m, 1H), 8.43-8.41 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 3H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.10-5.08 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.94-3.93 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 2H).
实施例 311 (3- 氟 -2- 甲 氧 基 苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 550 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.58-8.57 (m, 1H), 8.43-8.41 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.09-5.07 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98-3.94 (m, 4H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 2H).
实施例 312 (2-氟苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 520 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.58-8.57 (m, 1H), 8.43-8.41 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.09-5.08 (m, 1H), 4.18-4.14 (m, 2H), 4.05-4.04 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.99-1.86 (m, 2H).

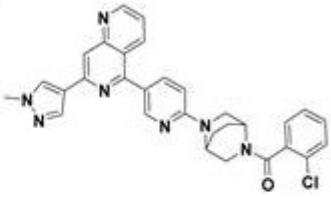
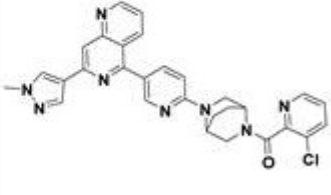
实施例 313 (2-氯苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS m/z (ESI): 536&538 [M + 1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.58-8.57 (m, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 4H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.11-5.10 (m, 1H), 4.18-4.11 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.42-3.39 (m, 1H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 2H), 1.99-1.86 (m, 2H).
实施例 314 (3-氟吡啶-2-基)(3-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS m/z (ESI): 521 [M + 1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.58-8.57 (m, 1H), 8.50-8.48 (m, 1H), 8.44-8.41 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.37-3.35 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.95-1.91 (m, 2H).
实施例 315 (3-氯-5-氟吡啶-2-基)(3-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS m/z (ESI): 555&557 [M + 1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.58-8.57 (m, 1H), 8.45-8.40 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.11-5.10 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.910-3.88 (m, 1H), 3.46-3.43 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 2H).
实施例 316 (4-氟-2-甲氧基苯基)(3-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS m/z (ESI): 550 [M + 1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.58-8.57 (m, 1H), 8.43-8.41 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 6.76-6.68 (m, 2H), 5.08-5.06 (m, 1H), 4.16-4.11 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.93-3.92 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H).
实施例 317 (5-氟吡啶-2-基)(3-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS m/z (ESI): 521 [M + 1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.58-8.57 (m, 1H), 8.46-8.45 (m, 1H), 8.44-8.42 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.18-5.11 (m, 2H), 4.22-4.17 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.47-3.39 (m, 2H), 2.09-2.07 (m, 2H), 1.95-1.93 (m, 2H).

实施例 318 (3-甲氧基吡啶-2-基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 533 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.58-8.57 (m, 1H), 8.43-8.41 (m, 1H), 8.25-8.24 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 3H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.47-3.45 (m, 1H), 3.32-3.30 (m, 1H), 2.12-1.96 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 2H).
实施例 319 (2-甲氧基吡啶-3-基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 533 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.58-8.57 (m, 1H), 8.43-8.41 (m, 1H), 8.26-8.25 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.08-5.07 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.15-3.12 (m, 1H), 2.11-2.10 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H).
实施例 320 (5-氯吡啶-2-基)(3-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮		MS <i>m/z</i> (ESI): 537&539 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.58-8.57 (m, 2H), 8.44-8.40 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.16-5.11 (m, 2H), 4.22-4.17 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.08-2.07 (m, 2H), 1.95-1.93 (m, 2H).

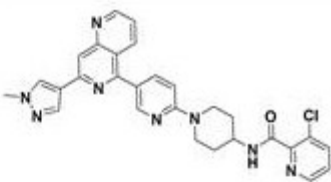
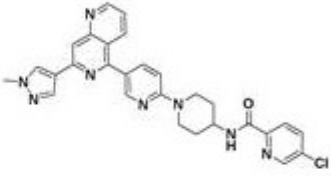
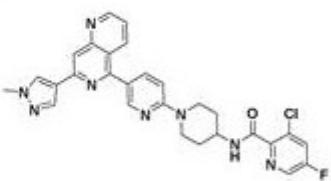
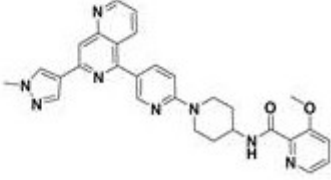
[0124] 实施例321到322的合成步骤参考实施例286合成。

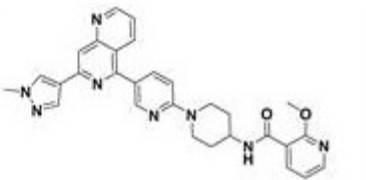
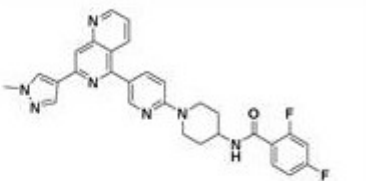
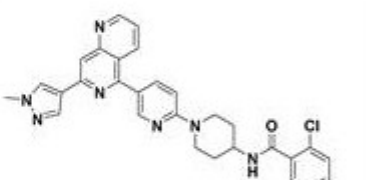
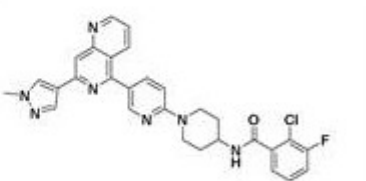
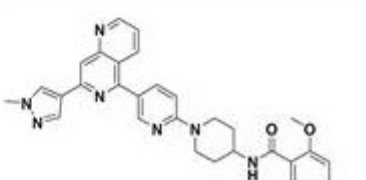
实施例与名称	结构	MS与 ¹ H NMR
实施例 321 5-(6-(8-苯甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘		MS <i>m/z</i> (ESI): 488 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.05-9.00 (m, 1H), 8.62-8.57 (m, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01-7.90 (m, 2H), 7.45-7.28 (m, 5H), 7.16-6.97 (m, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.75-4.55 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.78-2.40 (m, 4H), 2.18-1.94 (m, 4H).
实施例 322 5-(6-(8-(3-氟苯基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘		MS <i>m/z</i> (ESI): 506 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.05-9.00 (m, 1H), 8.62-8.57 (m, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02-7.90 (m, 2H), 7.45-7.28 (m, 2H), 7.14-7.03 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.75-4.55 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.78-2.44 (m, 4H), 2.22-1.95 (m, 4H).

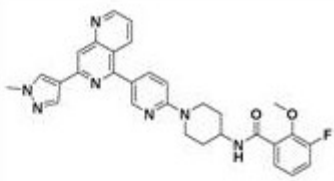
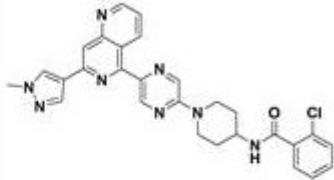
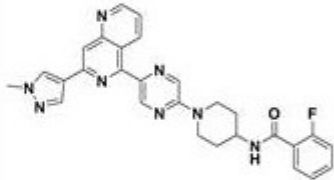
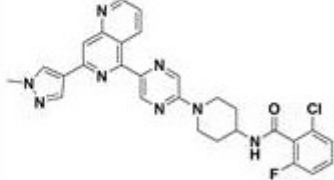
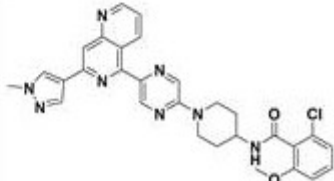
[0125] 实施例323到324的合成步骤参考实施例288合成。

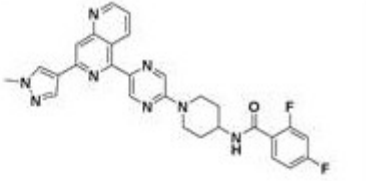
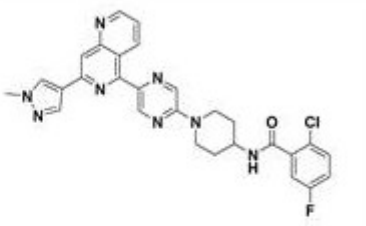
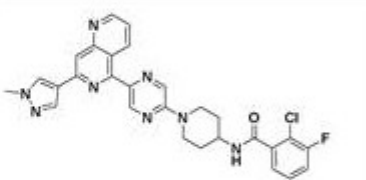
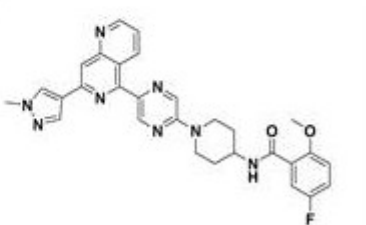
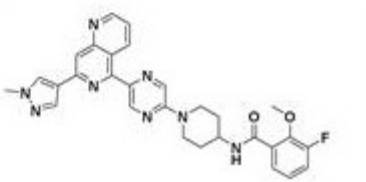
实施例与名称	结构	MS与 ¹ H NMR
实施例 323 (2-氯苯基)(5-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-2-基)甲酮		MS m/z (ESI): 536&538 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.09-9.08 (m, 1H), 8.59-8.51 (m, 2H), 8.15-8.14 (m, 1H), 8.10-8.07 (m, 1H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.49-7.32 (m, 5H), 6.65-6.63 (m, 1H), 5.15-5.08 (m, 2H), 4.05-3.88 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.81-3.53 (m, 2H), 2.22-2.18 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 2H).
实施例 324 (3-氯吡啶-2-基)(5-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-2-基)甲酮		MS m/z (ESI): 537&539 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-9.03 (m, 1H), 8.57-8.44 (m, 3H), 8.13-8.08 (m, 2H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 6.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.19-5.12 (m, 1H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.70-3.44 (m, 3H), 2.33-2.05 (m, 4H).

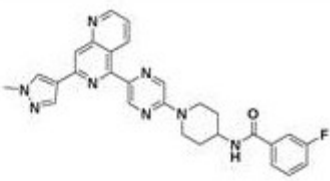
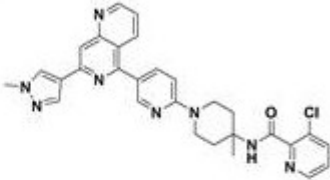
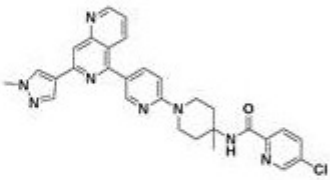
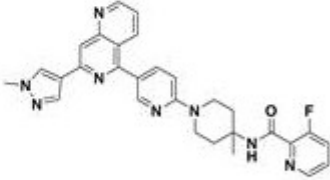
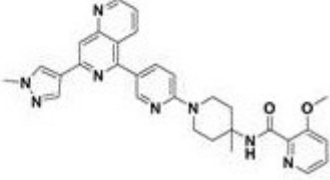
[0126] 实施例325到365的合成步骤参考实施例183合成。

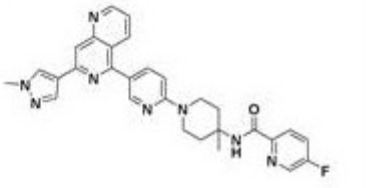
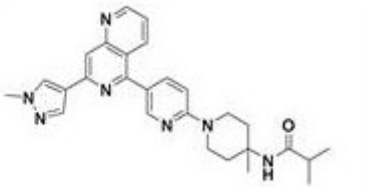
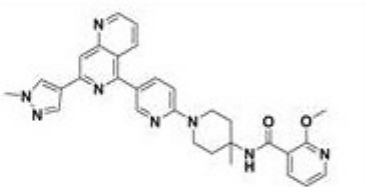
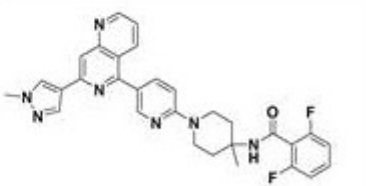
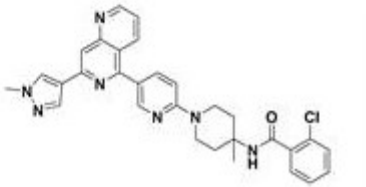
实施例与名称	结构	MS与 ¹ H NMR
实施例 325 3-氯-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)吡啶-4-基)-2-氨基甲酰基吡啶		MS m/z (ESI): 525&527 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.60-8.59 (m, 1H), 8.47-8.44 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.45-4.41 (m, 2H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.26-3.21 (m, 2H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 2H).
实施例 326 5-氯-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)吡啶-4-基)-2-氨基甲酰基吡啶		MS m/z (ESI): 525&527 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.45-4.42 (m, 2H), 4.30-4.25 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.27-3.20 (m, 2H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H).
实施例 327 3-氯-5-氟-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)吡啶-4-基)-2-氨基甲酰基吡啶		MS m/z (ESI): 543&545 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.60-8.59 (m, 1H), 8.45-8.43 (m, 1H), 8.34-8.33 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.45-4.41 (m, 2H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 2H), 2.20-2.18 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H).
实施例 328 3-甲氧基-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)吡啶-4-基)-2-氨基甲酰基吡啶		MS m/z (ESI): 521 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02-9.00 (m, 1H), 8.60-8.59 (m, 1H), 8.46-8.44 (m, 1H), 8.21-8.20 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 3H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.42-4.38 (m, 2H), 4.30-4.27 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.22-2.19 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 2H).

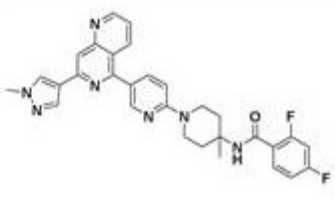
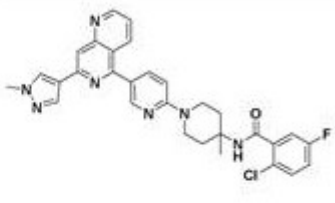
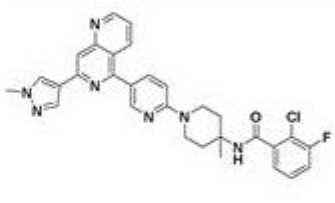
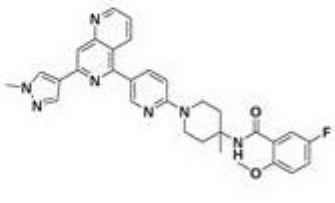
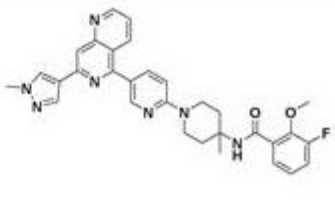
实施例 329 2-甲氧基-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)尼克酰胺		MS m/z (ESI): 521 $[M + 1]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.61-8.60 (m, 1H), 8.46-8.44 (m, 1H), 8.29-8.27 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.40-4.31 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 2H), 1.63-1.59 (m, 2H).
实施例 330 2,4-二氟-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 526 $[M + 1]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16-8.12 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.88-6.86 (m, 2H), 6.44-6.40 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 2H), 4.39-4.36 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.27-3.22 (m, 2H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 2H).
实施例 331 2-氯-5-氟-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 542&544 $[M + 1]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03-9.01 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.31-6.29 (m, 1H), 4.43-4.39 (m, 2H), 4.38-4.35 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.27-3.24 (m, 2H), 2.24-2.10 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H).
实施例 332 2-氯-3-氟-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 542&544 $[M + 1]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03-9.01 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.17-6.14 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 2H), 4.39-4.36 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.26-3.21 (m, 2H), 2.25-2.21 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H).
实施例 333 2-甲氧基-5-氟-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 538 $[M + 1]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05-9.03 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99-7.97 (m, 3H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.95-6.89 (m, 2H), 4.37-4.32 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 2H), 1.64-1.60 (m, 2H).

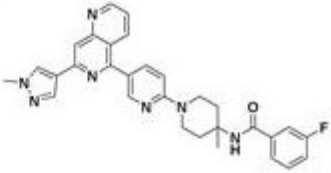
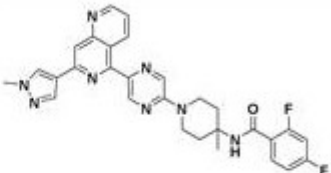
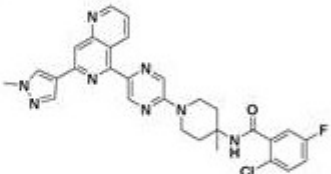
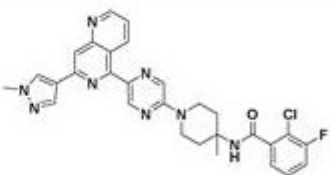
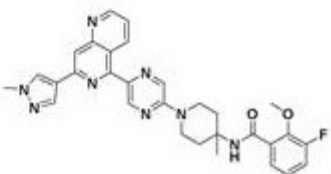
实施例 334 3- 氯 -2- 甲 氧 基 -N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H- 吡唑-4-基)-1,6-二氮杂 萘-5-基)吡啶-2-基)嘧啶 -4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 538 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-9.02 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 2H), 7.92-7.98 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.40-4.37 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.33-3.29 (m, 2H), 2.23-2.19 (m, 2H), 1.66-1.63 (m, 2H).
实施例 335 2- 氯 -N-(1-(5-(7-(1-甲基 -1H-吡唑-4-基)-1,6-二 氮杂萘-5-基)吡啶-2-基) 嘧啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 525&527 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.30-9.25 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.56-4.52 (m, 2H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.35-3.31 (m, 2H), 2.33-2.30 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H).
实施例 336 2- 氯 -N-(1-(5-(7-(1-甲基 -1H-吡唑-4-基)-1,6-二 氮杂萘-5-基)吡啶-2-基) 嘧啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 509 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.02-9.00 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15-8.09 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 2H), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.31-3.28 (m, 2H), 2.26-2.23 (m, 2H), 1.38-1.35 (m, 2H).
实施例 337 2- 氯 -6- 氯 -N-(1-(5-(7-(1- 甲 基 -1H- 吡 唑 -4- 基)-1,6-二氮杂萘-5-基) 吡啶-2-基)嘧啶-4-基)苯 甲酰胺		MS m/z (ESI): 543&545 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.18-9.15 (m, 2H), 8.32-8.21 (m, 4H), 7.73 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.52-4.49 (m, 2H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.41-3.38 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 2H), 1.69-1.66 (m, 2H).
实施例 338 2- 氯 -6- 甲 氧 基 -N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H- 吡唑-4-基)-1,6-二氮杂 萘-5-基)吡啶-2-基)嘧啶 -4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 555&557 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.28-9.23 (m, 2H), 8.31-8.27 (m, 4H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.54-4.51 (m, 2H), 4.42-4.40 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.37-3.33 (m, 2H), 2.34-2.31 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 2H).

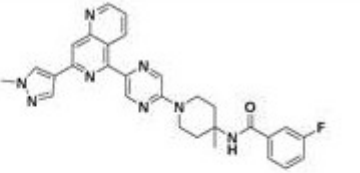
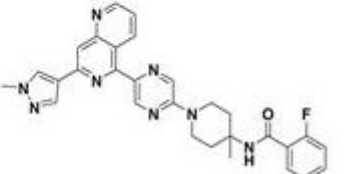
实施例 339 2,4-二氟-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡嗪-2-基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 527 [M + 1]⁺ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.03-9.01 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16-8.12 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.02-6.91 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.62-6.58 (m, 1H), 4.49-4.46 (m, 2H), 4.41-4.39 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.33-3.29 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H).
实施例 340 2-氯-5-氟-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡嗪-2-基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 543&545 [M + 1]⁺ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.04-9.02 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.49-4.46 (m, 2H), 4.41-4.39 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.33-3.29 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 2H).
实施例 341 2-氯-3-氟-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡嗪-2-基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 543&545 [M + 1]⁺ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.01-8.98 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.50-4.47 (m, 2H), 4.41-4.39 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.28-3.25 (m, 2H), 2.29-2.25 (m, 2H), 1.35-1.31 (m, 2H).
实施例 342 5-氟-2-甲氧基-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡嗪-2-基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 539 [M + 1]⁺ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.02-9.00 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 4.44-4.39 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.36-3.30 (m, 2H), 2.25-2.21 (m, 2H), 1.35-1.31 (m, 2H).
实施例 343 3-氟-2-甲氧基-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡嗪-2-基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 539 [M + 1]⁺ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.02-9.00 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 4.46-4.41 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.36-3.30 (m, 2H), 2.26-2.22 (m, 2H), 1.36-1.33 (m, 2H).

实施例 344 3-氯-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 509 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.02-9.00 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 6.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.54-4.51 (m, 2H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.28-3.26 (m, 2H), 2.26-2.23 (m, 2H), 1.38-1.35 (m, 2H).
实施例 345 3-氯-N-(4-甲基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-胺基甲酰基吡啶		MS m/z (ESI): 539&541 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.06-9.00 (m, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.51-8.44 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.88-7.80 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.50-3.39 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.61 (s, 3H).
实施例 346 5-氯-N-(4-甲基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-胺基甲酰基吡啶		MS m/z (ESI): 539&541 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.05-8.98 (m, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 8.15-8.12 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98-7.94 (m, 2H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.48-3.37 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.59 (s, 3H).
实施例 347 3-氯-N-(4-甲基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-胺基甲酰基吡啶		MS m/z (ESI): 523 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.07-9.01 (m, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00-7.96 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.53-3.42 (m, 2H), 2.47-2.40 (m, 2H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.61 (s, 3H).
实施例 348 3-甲氧基-N-(4-甲基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-胺基甲酰基吡啶		MS m/z (ESI): 535 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.06-9.01 (m, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03-7.95 (m, 3H), 7.49-7.38 (m, 3H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.15-4.04 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.51-3.39 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.60 (s, 3H).

实施例 349 5- 氟 -N-(4- 甲基-1-(5-(7-(1- 甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-胺基甲酸吡啶		MS <i>m/z</i> (ESI): 523 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01-8.99 (m, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.27-8.20 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00-7.93 (m, 3H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.51-3.37 (m, 2H), 2.43-2.35 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.60 (s, 3H).
实施例 350 N-(4- 甲基-1-(5-(7-(1- 甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)异丁酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 470 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05-8.98 (m, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01-7.94 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.08- 4.01 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.44-3.32 (m, 2H), 2.39-2.31-2.26 (m, 1H), 2.25-1.97 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.20-1.05 (m, 6H).
实施例 351 2- 甲氧基 -N-(4- 甲基-1-(5-(7-(1- 甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)尼克酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 535 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03-8.99 (m, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.53-8.48 (m, 1H), 8.46-8.40 (m, 1H), 8.30-8.25 (m, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.14-7.03 (m, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.43-3.31 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.60 (s, 3H).
实施例 352 2,6- 二氟 -N-(4- 甲基-1-(5-(7-(1- 甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 540 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03-9.01 (m, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.51-8.42 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.45-7.31 (m, 2H), 7.00-6.87 (m, 3H), 5.81 (s, 1H), 4.16-4.07 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.49-3.40 (m, 2H), 2.45-2.31 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.62 (s, 3H).
实施例 353 2- 氯 -N-(4- 甲基-1-(5-(7-(1- 甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 538&540 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02-9.00 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00-7.96 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 4H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.50-3.47 (m, 2H), 2.40-2.36 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.59 (s, 3H).

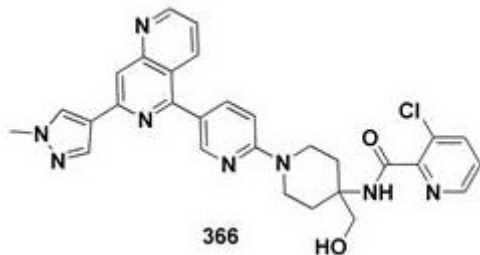
实施例 354 2,4-二氟-N-(4-甲基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 540 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-9.02 (m, 1H), 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.13-8.06 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99-7.98 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.53 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.12-4.08 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.46-3.44 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.61 (s, 3H).
实施例 355 2-氯-5-氟-N-(4-甲基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 556&558 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-9.03 (m, 1H), 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 3H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.11-4.07 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.49-3.47 (m, 2H), 2.40-2.37 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.61 (s, 3H).
实施例 356 2-氯-3-氟-N-(4-甲基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 556&558 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.03-9.02 (m, 1H), 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.32-7.31 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.12-4.09 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.53-3.47 (m, 2H), 2.41-2.37 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.62 (s, 3H).
实施例 357 5-氟-2-甲氧基-N-(4-甲基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 552 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.03-9.01 (m, 1H), 8.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01-7.98 (m, 3H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.18-4.15 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.41-3.36 (m, 2H), 2.41-2.37 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.60 (s, 3H).
实施例 358 3-氟-2-甲氧基-N-(4-甲基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 552 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.06-9.05 (m, 1H), 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17-8.11 (m, 2H), 8.05-8.03 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.16-7.15 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.13-4.10 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.47-3.44 (m, 2H), 2.43-2.40 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.61 (s, 3H).

实施例 359 3-氟-N-(4-甲基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 522 [M + 1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04-9.02 (m, 1H), 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15-8.14 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.00-7.98 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.51-3.48 (m, 2H), 2.48-2.40 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.61 (s, 3H).
实施例 360 2,4-二氟-N-(4-甲基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 541 [M + 1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.02-9.00 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15-8.09 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 6.54-6.51 (m, 1H), 4.21-4.17 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.51-3.47 (m, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.63 (s, 3H).
实施例 361 2-氯-5-氟-N-(4-甲基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 557&559 [M + 1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.02-9.00 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.21-4.17 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.57-3.51 (m, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.62 (s, 3H).
实施例 362 2-氯-3-氟-N-(4-甲基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 557&559 [M + 1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.01-8.99 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.19-4.16 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.57-3.51 (m, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.63 (s, 3H).
实施例 363 3-氟-2-甲氧基-N-(4-甲基-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 553 [M + 1] ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.01-8.99 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89-7.86 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.50-3.46 (m, 2H), 2.43-2.40 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.61 (s, 3H).

实施例 364 3-氯-N-(4-甲基-1-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 523 [<i>M</i> + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.32 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.01-8.99 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52-7.40 (m, 4H), 7.22-7.20 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.11-4.08 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.58-3.55 (m, 2H), 2.43-2.40 (m, 2H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.62 (s, 3H).
实施例 365 2-氯-N-(4-甲基-1-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 523 [<i>M</i> + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.01-8.99 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.64-6.61 (m, 1H), 4.18-4.14 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.48-3.45 (m, 2H), 2.45-2.42 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.62 (s, 3H).

[0127] 实施例366

3-氯-N-(4-(羟甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-氨基甲酰基吡啶



第一步

(4-(羟甲基)-1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将(1-(5-溴-2-基)-4-(羟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(合成参考实施例44的第二步)(1.00 g, 2.6 mmol)和联硼酸频那醇酯(0.99 g, 3.9 mmol)溶解在二氧六环(30 mL)中,依次加入双(三苯基膦)二氯化钯(0.19 g, 0.26 mmol),醋酸钾(0.51 g, 5.2 mmol),氮气保护下加热至90℃反应8小时。反应液降至室温后,粗品的二氧六环溶液直接投料下一步。MS *m/z* (ESI): 434 [*M* + 1];

第二步

(1-(5-(7-氯-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-(羟甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

向(4-(羟甲基)-1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.14 g, 2.6 mmol)的二氧六环(30 mL)溶液中,依次加入5,7-二氯-1,6-二氮杂萘(0.52 g, 2.6 mmol),四(三苯基膦)钯(0.30 g, 0.26 mmol),碳酸钾(0.90 g, 6.5 mmol)和水(6 mL)。氮气保护下加热至85℃反应16小时。反应液降至室温后加入乙酸乙酯(50 mL)和水(20 mL)稀释,分离有机相,水相用乙酸乙酯萃取(50 mL × 2)。合并有机相用饱和食盐水洗涤(50 mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。残余物用柱层析纯化

(乙酸乙酯)得到目标化合物 (1-(5-(7-氯-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-(羟甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.65 g,黄色固体),收率53.2 %。MS m/z (ESI): 470 & 472 $[M + 1]$;

第三步

(4-(羟甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将 (1-(5-(7-氯-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-(羟甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.65 g,1.39 mmol),1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1*H*-吡唑(0.58 g,2.8 mmol)溶解在*N,N*-二甲基乙酰胺(10 mL)中,依次加入四(三苯基膦)钯(0.16 g,0.14 mmol),磷酸钾(0.89 g,4.17 mmol)和水(2 mL)。在氮气保护下加热至140 °C反应4小时。反应液降至室温后倒入水中(50 mL),用乙酸乙酯(50 mL $\times$ 3)萃取。有机相合并后用饱和食盐水洗涤(50 mL $\times$ 3),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。残余物用柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:3)得到目标化合物 (4-(羟甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.42 g,白色固体),收率58.8 %;

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

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.98-8.97 (m, 1H), 8.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93-7.92 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.45 (s, 9H);

第四步

4-(羟甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-胺

(4-(羟甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.28 g,0.54 mmol)溶解在甲醇(3 mL)中,加入盐酸二氧六环溶液(3 mL,12.00 mmol,4 M),在室温下反应3小时。反应液浓缩,加入二氯甲烷(15 mL),三乙胺调节pH至8-9,再次浓缩得到目标化合物粗品4-(羟甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-胺(粗品,0.45 g,黄色固体),直接投下一步。MS m/z (ESI): 416 $[M + 1]$;

第五步

3-氯-*N*-(4-(羟甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-氨基甲酰基吡啶

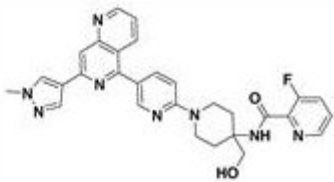
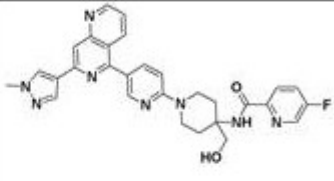
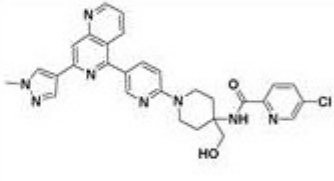
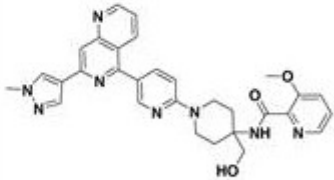
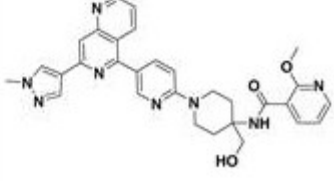
将3-氯邻吡啶甲酸(10 mg,0.06 mmol),2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(27 mg,0.072 mmol),三乙胺(20 mg,0.20 mmol)溶解在*N,N*-二甲基甲酰胺(4 mL)中,室温搅拌10 分钟,加入4-(羟甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-胺(粗品,80 mg,0.096 mmol),室温搅拌反应2小时。反应液浓缩,加入二氯甲烷(20 mL),依次用1 M氢氧化钠溶液(5 mL,5 mmol)和饱和食盐水(25 mL)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。残余物用高效液相色谱制备提纯得

到目标化合物3-氯-*N*-(4-(羟甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-氨基甲酰基吡啶(28 mg,黄色固体),收率52.6 %;

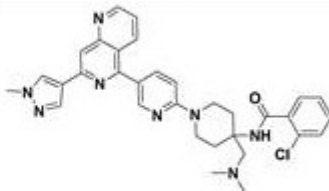
MS m/z (ESI): 555 $[M + 1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.47-8.44 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.51-3.46 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 2H)。

[0128] 实施例367到371的合成步骤参考实施例366合成。

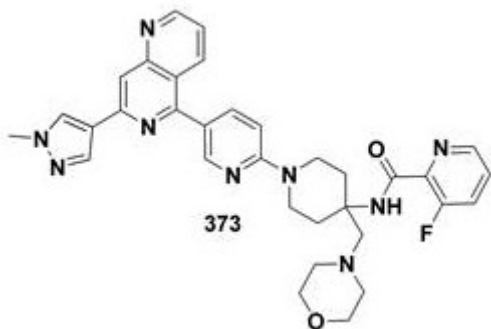
实施例与名称	结构	MS 与 ^1H NMR
实施例 367 3-氟-N-(4-(羟甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-氨基甲酰基吡啶		MS m/z (ESI): 539 [M + 1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.47-8.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.40-8.39 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.62-7.51 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.15-4.11 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 2.32-2.29 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H).
实施例 368 5-氟-N-(4-(羟甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-氨基甲酰基吡啶		MS m/z (ESI): 539 [M + 1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.21-9.19 (m, 1H), 8.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.60-8.57 (m, 1H), 8.41-8.36 (m, 2H), 8.28-8.18 (m, 5H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.59-7.58 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.33-4.30 (m, 0.4H), 4.15-4.12 (m, 1.6H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 0.4H), 3.92 (s, 1.6H), 3.81-3.76 (m, 1.6H), 3.65-3.62 (m, 0.4H), 3.12-3.08 (m, 0.4), 2.73-2.70 (m, 0.4H), 2.51-2.48 (m, 1.6H), 2.12-2.06 (m, 1.6H).
实施例 369 5-氯-N-(4-(羟甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-氨基甲酰基吡啶		MS m/z (ESI): 555&557 [M + 1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.13-9.11 (m, 1H), 8.60-8.53 (m, 3H), 8.28-8.23 (m, 1H), 8.17-8.15 (m, 2H), 8.14-8.12 (m, 2H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.16-4.13 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 2H).
实施例 370 3-甲氧基-N-(4-(羟甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-氨基甲酰基吡啶		MS m/z (ESI): 551 [M + 1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.15-9.14 (m, 1H), 8.63-8.59 (m, 2H), 8.29-8.23 (m, 3H), 8.17-8.16 (m, 3H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.15-4.13 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.48-2.45 (m, 2H), 2.05-2.02 (m, 2H).
实施例 371 2-甲氧基-N-(4-(羟甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-氨基甲酰基吡啶		MS m/z (ESI): 551 [M + 1]; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.12-9.11 (m, 1H), 8.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.44-8.38 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.31-8.30 (m, 1H), 8.26-8.23 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.75-3.68 (m, 2H), 2.60-2.57 (m, 2H), 2.00-1.95 (m, 2H).

[0129] 实施例372的合成参照实施例44的操作步骤。

实施例与名称	结构	MS 与 ¹ H NMR
实施例 372 2-氯-N-(4-((二甲氨基)甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 581&583 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.03-9.02 (m, 1H), 8.61-8.60 (m, 1H), 8.45-8.43 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.44-7.34 (m, 4H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.40-4.37 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.47-3.41 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.86-2.83 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H).

[0130] 实施例373

3-氟-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-((吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)-2-氨基甲酰基吡啶



第一步

(6-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(甲氧羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)硼酸

将化合物1-(5-溴吡啶-2-基)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-4-羧酸甲酯(合成参考实施例44的第一步)(4.60 g, 11.14 mmol)加入到1,4-二氧六环(50 mL)中,分批加入联硼酸频那醇酯(4.24 g, 16.71 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(1.22 g, 1.67 mmol)和乙酸钾(3.27 g, 33.41 mmol)。加完后置换氩气三次,在90℃下磁力搅拌并冷凝回流3小时。冷却至室温,减压脱溶得到目标产物(6-(4-((叔-丁氧基羰基)氨基)-4-(甲氧羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)硼酸(粗品),此混合物不经纯化直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 380 [M + 1];

第二步

4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-(5-(7-氯-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸甲酯

将化合物(6-(4-((叔-丁氧基羰基)氨基)-4-(甲氧羰基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)硼酸(粗品, 11.14 mmol), 5,7-二氯-1,6-二氮杂萘(2.65 g, 13.37 mmol), 四(三苯基膦)钯(1.92 g, 1.67 mmol), 无水碳酸钾(3.07 g, 22.28 mmol), 1,4-二氧六环(50 mL)和水(5 mL)混合加入到250 mL单口瓶中,置换氩气三次,在120℃下磁力搅拌并冷凝回流16小时。冷却至室温后,加入100 mL 水淬灭,用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(100 mL × 2)洗,无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂,滤液减压脱溶,残余物通过色谱硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 100:1 ~ 7:3)得到目标产物4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-(5-(7-氯-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸甲酯(3.20 g, 黄色油状)。

产率:58 %;

MS m/z (ESI): 498&500 $[M + 1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.08-9.06 (m, 1H), 8.53-8.47 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.14-4.12 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.44-3.42 (m, 2H), 2.21-3.19 (m, 2H), 1.46 (s, 9H);

第三步

4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸甲酯

将化合物4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-(5-(7-氯-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸甲酯(3.20 g, 6.43 mmol), 1-甲基-4-吡唑硼酸频那醇酯(1.6 g, 7.71 mmol), 四(三苯基膦)钯(1.11 g, 0.96 mmol), 无水碳酸钾(1.77 g, 12.85 mmol), *N,N*-二甲基乙酰胺(50 mL)混合加入到250 mL单口瓶中, 置换氩气三次, 在120℃下磁力搅拌并冷凝回流8小时。冷却至室温后, 加入100 mL 水淬灭, 用乙酸乙酯(100 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相并用饱和食盐水(100 mL $\times$ 2)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压脱溶, 残余物通过色谱硅胶柱纯化(二氯甲烷/甲醇 = 100:1 $\sim$ 9:1)得到目标产物4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸甲酯(2.77 g, 黄色油状)。产率:79 %;

MS m/z (ESI): 544 $[M + 1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02-9.00 (m, 1H), 8.58 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.18-4.09 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.55-3.34 (m, 4H), 2.26-2.18 (m, 2H), 1.46 (s, 9H);

第四步

(4-(羟甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将化合物4-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-羧酸甲酯(1.00 g, 1.842 mmol)加入到四氢呋喃(10 mL)中, 然后0℃下分批缓慢加入四氢铝锂(70 mg, 1.841 mmol), 在0℃下磁力搅拌0.5小时后。加入水(30 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(30 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相并用饱和食盐水(100 mL $\times$ 2)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂。滤液减压脱溶, 残余物通过色谱硅胶柱纯化(二氯甲烷/甲醇 = 100:1 $\sim$ 9:1)得到目标产物(4-(羟甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.70 g, 黄色固体)。产率:74 %;

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

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02-9.00 (m, 1H), 8.59 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.16-8.05 (m, 2H), 8.00-7.87 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.03-4.01 (m, 2H), 3.99 (s, 3H),

3.78 (s, 2H), 3.49-3.36 (m, 2H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.46 (s, 9H);

第五步

(4-甲酰基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将化合物(4-(羟甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.70 g, 1.359 mmol)加入到二氯甲烷(10 mL)中,然后加入戴斯马丁氧化剂(69 mg, 1.631 mmol),在室温下磁力搅拌1小时后。加入饱和亚硫酸钠水溶液(15 mL)淬灭,再向其中加入碳酸氢钠饱和水溶液(35 mL),用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。合并有机相并用饱和食盐水(100 mL × 2)洗,无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂,滤液减压脱溶得到目标产物(4-甲酰基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.60 g, 黄色油状)。产率:86 %;

MS m/z (ESI): 514 $[M + 1]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.56 (s, 1H), 9.03-8.98 (m, 1H), 8.59-8.57 (m, 1H), 8.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.11-8.09 (m, 2H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.20-4.06 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.21-3.18 (m, 2H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.43 (s, 9H);

第六步

(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-((吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

将化合物(4-甲酰基-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.12 g, 1.167 mmol)溶解在1,2-二氯乙烷(10 mL)中,依次加入吗啡啉(0.15 g, 1.400 mmol),氯化锌(0.79 g, 5.835 mmol)和氰基硼氢化钠(0.15 g, 2.334 mmol),室温下搅拌3小时。加水(30 mL)淬灭,用二氯甲烷(30 mL × 3)萃取,合并有机相并用饱和食盐水(100 mL × 2)洗,无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂。滤液减压脱溶,残余物通过色谱硅胶柱纯化(二氯甲烷/甲醇 = 100:1 ~ 9:1)得到目标产物(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-((吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.30 g, 黄色油状)。产率:44 %;

MS m/z (ESI): 585 $[M + 1]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02-9.00 (m, 1H), 8.58 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.11-8.09 (m, 2H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.39-7.27 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.13-4.11 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.70-3.68 (m, 4H), 3.25-3.23 (m, 4H), 2.86-2.84 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 4H), 1.45 (s, 9H);

第七步

1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-((吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-胺盐酸盐

将化合物(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-((吗啉-4-

基)甲基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(15 mg, 0.03 mmol)溶于二氯甲烷(1 mL)和甲醇(0.5 mL)中,室温下加入盐酸二氧六环(1 mL, 4.00 mmol, 4 M),在25℃下搅拌反应30分钟。反应液减压脱溶得到粗品1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-(吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-胺盐酸盐,直接进行下一步反应。MS m/z (ESI): 485 $[M + 1]$;

第八步

3-氟-*N*-(1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-(吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)-2-氨基甲酰基吡啶

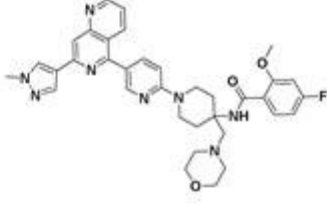
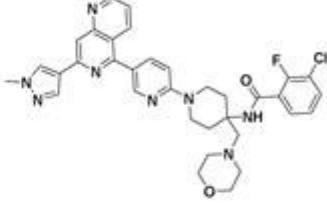
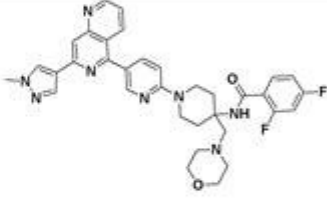
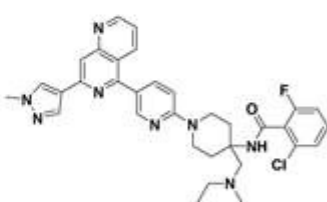
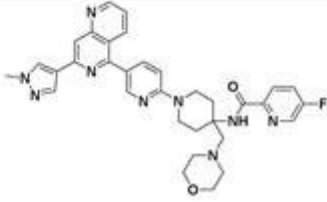
将化合物1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-(吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-胺盐酸盐(粗品, 0.03 mmol), 3-氟吡啶-2-羧酸(7 mg, 0.036 mmol)和三乙胺(10 mg, 0.09 mmol)溶于*N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中,室温加入2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(18 mg, 0.045 mmol),在25℃下磁力搅拌1小时。加水(20 mL)淬灭,用二氯甲烷(30 mL $\times$ 3)萃取。合并有机相用饱和食盐水(30 mL)洗,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。残余物经过制备型高效液相色谱制备得到目标产物3-氟-*N*-(1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-(吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)-2-氨基甲酰基吡啶(6.8 mg, 黄色固体)。产率: 38 %;

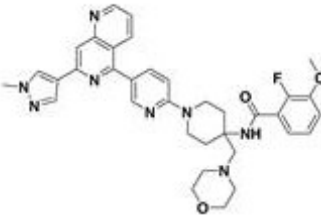
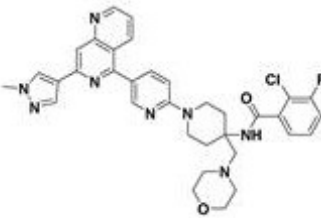
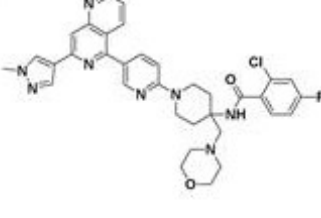
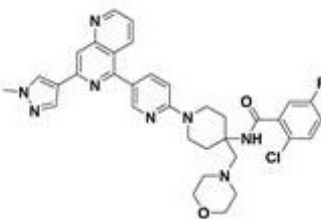
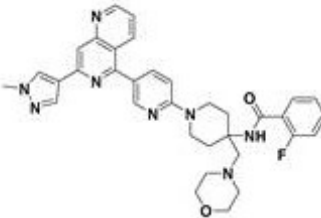
MS m/z (ESI): 608 $[M + 1]$;

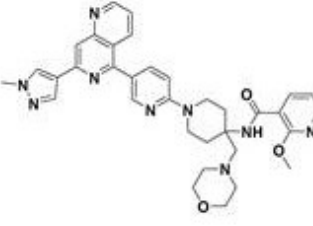
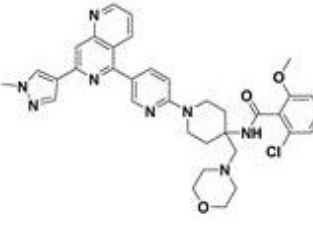
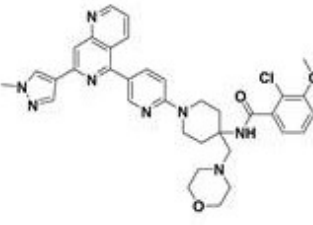
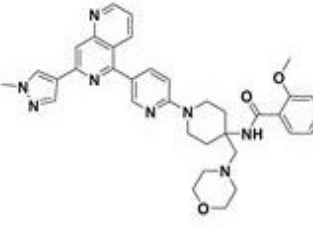
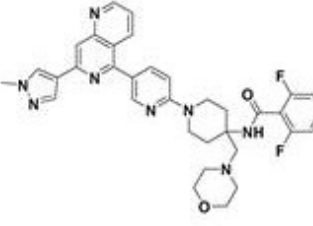
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.03-9.01 (m, 1H), 8.59 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.47-8.39 (m, 2H), 8.14-8.05 (m, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.78-3.76 (m, 4H), 3.32-3.30 (m, 2H), 3.12-3.10 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 4H), 2.64-2.62 (m, 2H), 1.84-1.82 (m, 2H)。

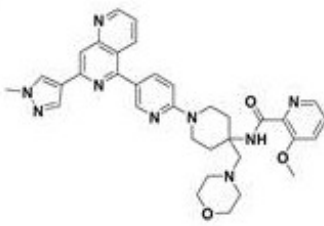
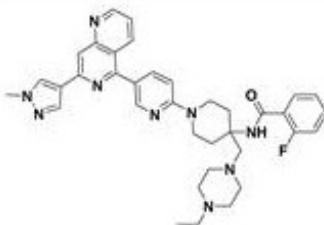
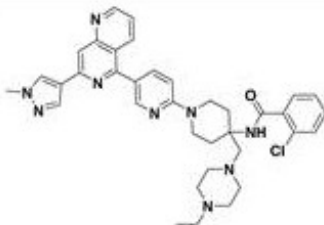
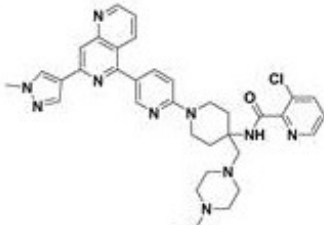
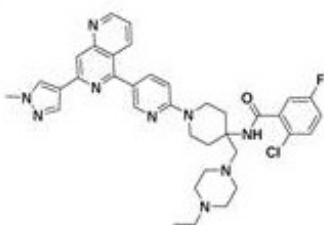
[0131] 实施例374到412的合成步骤参考实施例373的合成。

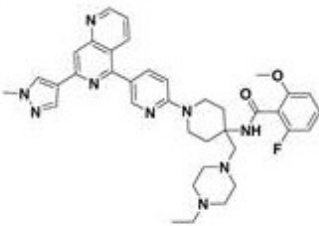
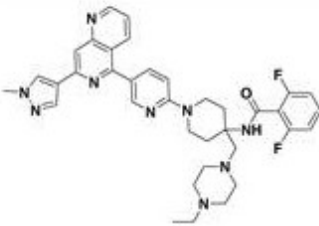
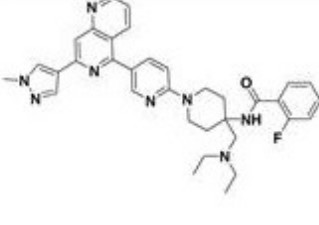
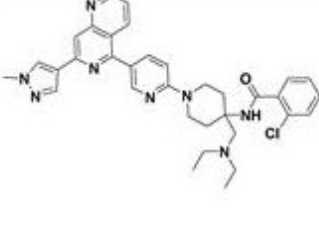
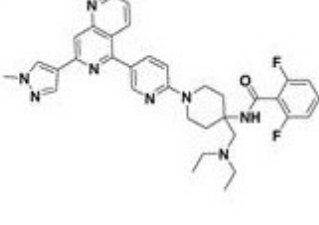
实施例与名称	结构	MS与 ¹ H NMR
实施例 374 3-氯-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-((吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)-2-氨基甲酰基吡啶		MS m/z (ESI): 624&626 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02-8.99 (m, 1H), 8.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.49-8.43 (m, 2H), 8.13-8.10 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.77-3.70 (m, 4H), 3.38-3.30 (m, 2H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.79-2.71 (m, 4H), 2.57-2.52 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H).
实施例 375 3-氯-5-氟-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-((吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)-2-氨基甲酰基吡啶		MS m/z (ESI): 642&644 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.03-8.99 (m, 1H), 8.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.71-3.65 (m, 4H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.75-2.62 (m, 4H), 2.59-2.50 (m, 2H), 1.86-1.81 (m, 2H).
实施例 376 2-氟-6-甲氧基-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-((吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 637 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.03-8.99 (m, 1H), 8.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.14-8.11 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.75-6.70 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.89-3.84 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.36-3.28 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 2H), 3.03-2.95 (m, 4H), 2.68-2.59 (m, 2H), 1.70-1.68 (m, 2H).
实施例 377 2-氯-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-((吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐		MS m/z (ESI): 623 & 625 [M + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.16-9.12 (m, 1H), 8.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.54-8.48 (m, 1H), 8.41-8.36 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.48-7.33 (m, 3H), 4.37-4.32 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.70-3.58 (m, 4H), 3.42-3.30 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.82-2.60 (m, 4H), 2.56-2.51 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H).

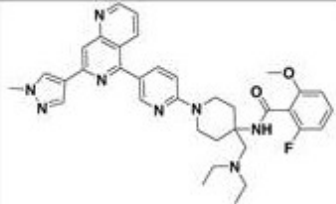
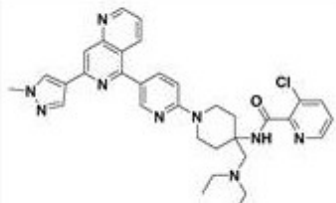
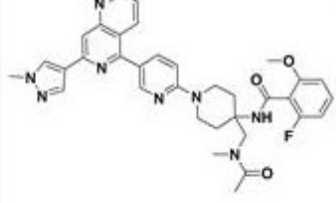
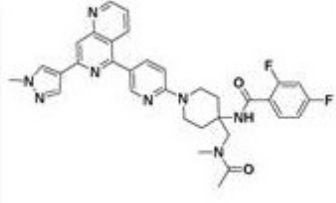
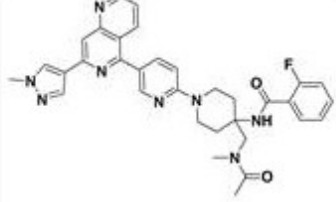
实施例 378 4-氟-2-甲氧基-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)-4-(吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 637 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.03-8.98 (m, 1H), 8.55-8.49 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04-7.97 (m, 2H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.12-3.99 (m, 3H), 3.97-3.88 (m, 3H), 3.78-3.66 (m, 4H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.88-2.70 (m, 4H), 2.49-2.40 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 2H).
实施例 379 3-氟-2-氯-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)-4-(吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 641&643 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.03-8.98 (m, 1H), 8.57-8.62 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09-7.97 (m, 3H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.79-3.68 (m, 4H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.89-2.71 (m, 4H), 2.58-2.42 (m, 2H), 1.88-1.67 (m, 2H), 1.33-1.27 (m, 2H).
实施例 380 2,4-二氟-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)-4-(吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 625 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.03-8.99 (m, 1H), 8.57-8.47 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05-7.96 (m, 3H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.56-7.42 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.78-3.69 (m, 4H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.88-2.75 (m, 4H), 2.50-2.40 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.38-1.27 (m, 2H).
实施例 381 2-氯-6-氟-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)-4-(吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 641&643 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.02-9.00 (m, 1H), 8.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10-8.02 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.86-3.80 (m, 4H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.44-1.21 (m, 4H).
实施例 382 5-氟-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)-4-(吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)-2-氨基苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 608 [M + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19-8.15 (m, 2H), 8.05-7.95 (m, 2H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.49-7.36 (m, 2H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.90-6.81 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.69-3.63 (m, 4H), 3.39-3.35 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 4H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 2H).

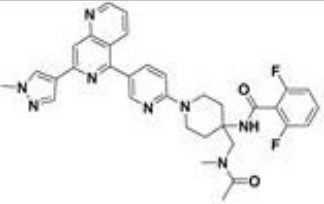
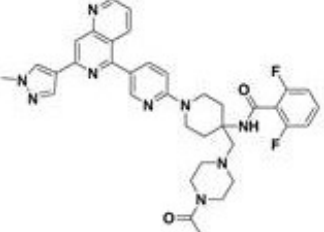
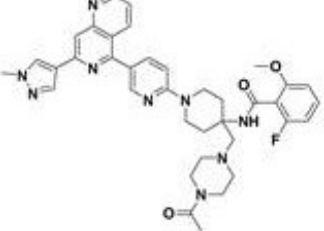
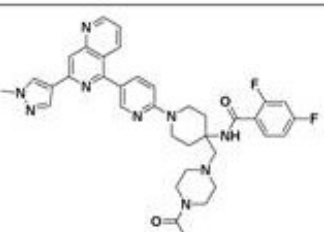
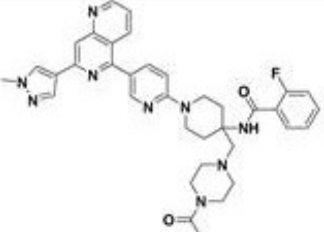
实施例 383 2- 氟 -3- 甲氧基 -N-(1-(5-(7-(1- 甲基 -1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-4-(吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 637 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.03-8.99 (m, 1H), 8.57-8.51 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.13-7.02 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.74-3.59 (m, 4H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 4H), 2.50-2.40 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.34-1.29 (m, 2H).
实施例 384 2-氯-3-氟-N-(1-(5-(7-(1- 甲基 -1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-4-(吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 641&643 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.03-8.99 (m, 1H), 8.55-8.47 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.58-7.48 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.91-3.81 (m, 4H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 2H), 2.56-2.46 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.42-1.22 (m, 2H).
实施例 385 2-氯-4-氟-N-(1-(5-(7-(1- 甲基 -1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-4-(吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 641&643 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.03-8.99 (m, 1H), 8.56-8.49 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07-7.98 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.86-3.72 (m, 4H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.56-2.49 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H).
实施例 386 2-氯-5-氟-N-(1-(5-(7-(1- 甲基 -1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-4-(吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 641&643 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.03-8.99 (m, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09-7.98 (m, 2H), 7.6-7.52 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.88-3.80 (m, 4H), 3.45-3.37 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 2H).
实施例 387 2- 氟 -N-(1-(5-(7-(1- 甲基 -1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-4-(吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 607 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.03-8.99 (m, 1H), 8.52-8.42 (m, 2H), 8.37-8.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04-7.97 (m, 2H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.33-7.20 (m, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.78-3.70 (m, 4H), 3.14-3.02 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 4H), 2.56-2.44 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.36-1.23 (m, 2H).

实施例 388 2-甲氧基-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-4-((吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)尼克酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 620 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.04-8.99 (m, 1H), 8.56-8.47 (m, 2H), 8.31 (s, 2H), 8.16 (s, 3H), 7.98 (s, 2H), 7.66-7.53 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.83-3.64 (m, 4H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.88-2.77 (m, 4H), 2.54-2.48 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 2H).
实施例 389 2-氯-6-甲氧基-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-4-((吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 653&655 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.03-8.99 (m, 1H), 8.57-8.49 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.72-3.62 (m, 4H), 2.75-2.65 (m, 4H), 2.58-2.50 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.36-1.25 (m, 4H).
实施例 390 2-氯-3-甲氧基-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-4-((吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 653&655 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.03-8.99 (m, 1H), 8.57-8.49 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05-7.96 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.73-3.61 (m, 4H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 4H), 2.60-2.50 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 2H).
实施例 391 2-甲氧基-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-4-((吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 619 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.03-8.99 (m, 1H), 8.55-8.49 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04-7.97 (m, 2H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.10-4.00 (m, 3H), 3.99-3.90 (m, 3H), 3.82-3.68 (m, 4H), 3.12-3.03 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 4H), 2.56-2.42 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.36-1.29 (m, 2H).
实施例 392 2,6-二氟-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-4-((吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 625 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.03-8.98 (m, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83-7.91 (m, 2H), 7.59-7.47 (m, 2H), 7.21-7.00 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.88-3.77 (m, 4H), 3.25-3.14 (m, 2H), 3.11-2.91 (m, 4H), 2.58-2.42 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.46-1.16 (m, 2H).

实施例 393 3-甲氧基-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)-4-(吗啉-4-基)甲基)哌啶-4-基)-2-氨基甲酸酯吡啶		MS m/z (ESI): 620 $[M + 1]^+$ ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.03-8.98 (m, 1H), 8.53-8.52 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 8.05-7.94 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.52-7.40 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.12-3.99 (m, 3H), 3.97-3.88 (m, 3H), 3.82-3.66 (m, 4H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 2H), 2.99-2.85 (m, 4H), 2.58-2.41 (m, 2H), 1.84-1.65 (m, 2H).
实施例 394 N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-氟苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 634 $[M + 1]^+$ ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.02-8.99 (m, 1H), 8.55-8.79 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 4H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 3H), 1.75-1.70 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 4H).
实施例 395 2-氯-N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 650&652 $[M + 1]^+$ ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.02-8.99 (m, 1H), 8.54-8.50 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.88-7.70 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 4H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 2H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 3H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 4H).
实施例 396 3-氯-N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-氨基甲酸酯吡啶		MS m/z (ESI): 651&653 $[M + 1]^+$ ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02-9.00 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48-8.42 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.29-4.25 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 6H), 2.85-2.78 (m, 4H), 2.52-2.47 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 4H), 1.29-1.25 (m, 3H).
实施例 397 2-氯-N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂蔡-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-5-氟苯甲酰胺		MS m/z (ESI): 668&670 $[M + 1]^+$ ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.02-8.98 (m, 1H), 8.55-8.49 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 4H), 2.47-2.40 (m, 4H), 2.23-2.15 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 4H), 1.29-1.25 (m, 3H).

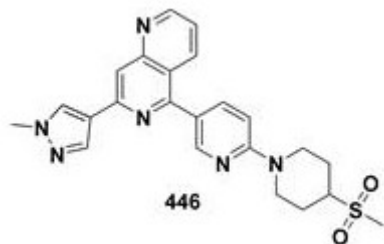
实施例 398 <i>N</i>-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氢杂蔡-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 664 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.07-9.01 (m, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 6.95-6.84 (m, 2H), 6.79-6.70 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.56-3.45 (m, 2H), 3.24-3.12 (m, 2H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.66-2.59 (m, 4H), 2.23-2.15 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 4H), 1.38-1.25 (m, 3H).
实施例 399 <i>N</i>-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氢杂蔡-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 652 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.02-8.98 (m, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.61-7.45 (m, 3H), 7.08-7.00 (m, 3H), 4.46-4.38 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.49-3.37 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 4H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 4H), 1.35-1.21 (m, 3H).
实施例 400 <i>N</i>-(4-((二乙胺基)甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氢杂蔡-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-氟苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 593 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.10-9.05 (m, 1H), 8.93 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 8.57-8.47 (m, 2H), 8.15-8.13 (m, 2H), 8.11-8.06 (m, 2H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.51-3.41 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 3.05-2.96 (m, 2H), 1.54-1.37 (m, 4H), 1.34-1.12 (m, 6H).
实施例 401 2-氯-<i>N</i>-(4-((二乙胺基)甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氢杂蔡-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 609&611 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05-9.01 (m, 1H), 8.57-8.49 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06-7.98 (m, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.55-3.40 (m, 4H), 3.38-3.30 (m, 2H), 2.96-2.91 (m, 2H), 1.56-1.39 (m, 4H), 1.35-1.05 (m, 6H).
实施例 402 <i>N</i>-(4-((二乙胺基)甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氢杂蔡-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 611 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.04 (s, 1H), 9.14-9.09 (m, 1H), 8.59-8.42 (m, 2H), 8.30-8.12 (m, 3H), 7.57-7.48 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.98-6.87 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.43-3.30 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 2H), 1.51-1.36 (m, 4H), 1.30-1.09 (m, 6H).

实施例 403 <i>N</i>-(4-(二乙胺基)甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 623 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.42 (s, 1H), 9.05-9.00 (m, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.13-8.10 (m, 2H), 8.01 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.48-3.35 (m, 4H), 3.23-3.16 (m, 2H), 2.98-2.87 (m, 2H), 1.55-1.36 (m, 4H), 1.34-1.09 (m, 6H).
实施例 404 3-氯-<i>N</i>-(4-(二乙胺基)甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-氨基苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 610&612 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02-9.00 (m, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04-7.94 (m, 2H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.44-4.30 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.41-3.27 (m, 4H), 3.16-3.06 (m, 4H), 2.86-2.78 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 6H).
实施例 405 2-氟-6-甲氧基-<i>N</i>-(1-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-4-(<i>N</i>-甲基乙酰氨基)甲基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 623 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 7.97-7.89 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.32-7.18 (m, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.83-6.74 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.95-3.87 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.33-3.25 (m, 2H), 3.22-3.10 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H).
实施例 406 2,6-二氟-<i>N</i>-(1-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-4-(<i>N</i>-甲基乙酰氨基)甲基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 611 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.96-3.80 (m, 2H), 3.37-3.25 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.35-2.15 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.99-1.90 (m, 2H).
实施例 407 2-氟-<i>N</i>-(1-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-4-(<i>N</i>-甲基乙酰氨基)甲基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 593 [<i>M</i> + 1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.98-7.97 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.94-3.81 (m, 2H), 3.33-3.14 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.36-2.24 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.99-1.92 (m, 2H).

实施例 408 2,6-二氟-N-(1-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-4-((<i>N</i>-甲基乙酰胺基)甲基)哌啶-4-基)苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 611 [M + 1]⁺ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98-7.97 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.97-3.85 (m, 2H), 3.31-3.21 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.33-2.18 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 2H).
实施例 409 N-(4-((4-乙酰基哌啶-1-基)甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 666 [M + 1]⁺ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03-8.98 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00-7.93 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.01-6.92 (m, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.33-4.23 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.45-3.38 (m, 2H), 3.36-3.22 (m, 2H), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.71-2.57 (m, 4H), 2.50-2.39 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.80-1.72 (m, 2H).
实施例 410 N-(4-((4-乙酰基哌啶-1-基)甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 678 [M + 1]⁺ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05-8.98 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 2H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.80-6.70 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.36-4.25 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.37-3.26 (m, 2H), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.72-2.59 (m, 4H), 2.52-2.40 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.76-1.67 (m, 2H).
实施例 411 N-(4-((4-乙酰基哌啶-1-基)甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2,4-二氟苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 666 [M + 1]⁺ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03-9.00 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10-8.02 (m, 2H), 8.00-7.93 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.93-6.82 (m, 2H), 6.58-6.56 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.63-2.52 (m, 4H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.88-1.76 (m, 2H).
实施例 412 N-(4-((4-乙酰基哌啶-1-基)甲基)-1-(5-(7-(1-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)-2-氟苯甲酰胺		MS <i>m/z</i> (ESI): 648 [M + 1]⁺ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.04-8.97 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08-7.92 (m, 4H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.19-7.10 (m, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.68-6.61 (m, 1H), 4.29-4.18 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.36-3.25 (m, 2H), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.64-2.42 (m, 6H), 2.06 (s, 3H), 1.88-1.76 (m, 2H).

[0132] 实施例446

7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-5-(6-(4-(甲磺基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-1,6-二氮杂萘



第一步

5-溴-2-(4-(甲磺基)哌啶-1-基)吡啶

将化合物5-溴-2-氟吡啶(0.89 g, 5.06 mmol)、4-(甲磺基)哌啶(0.75 g, 4.60 mmol)、碳酸钾(1.27 g, 9.20 mmol)溶于二甲基亚砜(10 mL)中,在80℃下反应8小时,将反应液倒入水(50 mL)中并用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。合并有机相用水(50 mL × 3)和饱和食盐水(50 mL × 3)洗,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。残余物通过色谱硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 100:1 ~ 3:1)得到目标产物5-溴-2-(4-(甲磺基)哌啶-1-基)吡啶(0.62 g, 黄色固体)。产率:42 %;

MS m/z (ESI): 319 & 321 $[M + 1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 6.59 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.46-4.44 (m, 2H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.24-2.20 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 2H);

第二步

(6-(4-(甲磺基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)硼酸

将化合物5-溴-2-(4-(甲磺基)哌啶-1-基)吡啶(0.62 g, 1.94 mmol),联硼酸频那醇酯(0.99 g, 3.89 mmol),醋酸钾(0.38 g, 3.88 mmol),[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(15 mg, 0.02 mmol)和1,4-二氧六环(20 mL)加入到一个100 mL的单口瓶中,加完后用氩气置换三次气体并让该反应在90℃下反应4小时。由此得到的目标产物(6-(4-(甲磺基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)硼酸粗品(1.94 mmol)反应液直接用于下一步无需后处理。MS m/z (ESI): 285 $[M + 1]$;

第三步

7-氯-5-(6-(4-(甲磺基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-1,6-二氮杂萘

将化合物(6-(4-(甲磺基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)硼酸(粗品, 1.94 mmol)反应液,5,7-二氯-1,6-二氮杂萘(0.42 g, 2.13 mmol)、碳酸钾(0.53 g, 3.88 mmol),四(三苯基膦)钯(23 mg, 0.02 mmol)和水(4 mL)加入到一个100 mL的单口瓶中,加完后用氩气置换三次气体并让该反应在100℃下反应6小时。冷却至室温,加水(50 mL)稀释,用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。合并有机相并用食盐水(50 mL × 2)洗,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。残余物通过色谱硅胶柱纯化(二氯甲烷/甲醇 = 100:1 ~ 25:1)得到目标产物7-氯-5-(6-(4-(甲磺基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-1,6-二氮杂萘(0.40 g, 黄色固体)。产率:51 %。MS m/z (ESI): 403 & 405 $[M + 1]$;

第四步

7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-5-(6-(4-(甲磺基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-1,6-二氮杂萘

将化合物7-氯-5-(6-(4-(甲磺基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-1,6-二氮杂萘(20 mg, 0.05 mmol), 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1*H*-吡唑(13 mg, 0.06 mmol)、磷酸钾(22 mg, 0.10 mmol), 四(三苯基膦)钯(12 mg, 0.01 mmol)和*N,N*-二甲基乙酰胺(10 mL)/水(2 mL)混合, 用氩气置换三次并让该反应在120℃下反应2小时。加水(50 mL)稀释, 用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。有机相用水(50 mL × 3)和饱和食盐水(50 mL × 3)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物由制备液相纯化(Agilent ZORBAX XDB- C18, 4.6 × 50 mm, 3.5μm, ACN/H₂O((0.1 % TFA) 15% - 40 %))得到目标产物7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-5-(6-(4-(甲磺基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-1,6-二氮杂萘(6.80 mg, 黄色固体)。产率: 31 %;

MS *m/z* (ESI): 449 [*M* + 1];

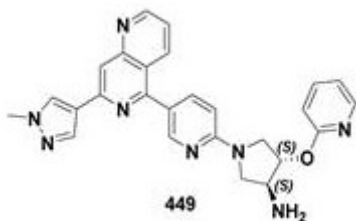
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02-9.01 (m, 1H), 8.59-8.58 (m, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.69-4.67 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.21-3.13 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.29-2.26 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H)。

[0133] 实施例447到448的合成步骤参考实施例446的合成。

实施例与名称	结构	MS 与 ¹ H NMR
实施例 447 5-(6-(4-(乙基磺基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘		MS <i>m/z</i> (ESI): 463 [<i>M</i> + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.03-9.01 (m, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.68-4.65 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.22-3.17 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 4H), 2.24-2.20 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.45 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H)。
实施例 448 7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(5-(4-(甲磺基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-1,6-二氮杂萘		MS <i>m/z</i> (ESI): 450 [<i>M</i> + 1]; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.01-9.00 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 4.72-4.69 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.22-3.18 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.33-2.30 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H)。

[0134] 实施例449

(3*S*, 4*S*)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-氧基)吡咯烷-3-胺



第一步

(3S,4S)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

将(3S,4S)-3-氨基-4-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.25 g, 1.20 mmol)、邻苯二甲酸酐(0.18 g, 1.20 mmol)、三乙胺(0.36 g, 3.60 mmol)和*N,N*-4-二甲氨基吡啶(12 mg, 0.10 mmol)加入四氢呋喃(10 mL),升温至70 °C反应过夜。减压浓缩,将残余物溶于乙酸乙酯(50 mL),用饱和食盐水洗(50 mL),有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。残余物用硅胶柱纯化(30 - 50 %乙酸乙酯/石油醚)得到目标产物(3S,4S)-1-(5-(7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-氧基)吡咯烷-3-胺(0.15 g,黄色固体)。产率:36.5 %;

MS m/z (ESI):355 [$M + 23$];

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88-7.83 (m, 2H), 7.78-7.72 (m, 2H), 5.08-4.94 (m, 1.5H), 4.66-4.56 (m, 1.5H), 4.02-3.80 (m, 3H), 2.23-2.21 (m, 1H), 1.47 (s, 9H);

第二步

2-(((3S,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-3-基)氨基甲酰基)苯甲酸

将(3S,4S)-3-氨基-4-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.15 g, 0.45 mmol)溶于无水*N,N*-二甲基乙酰胺(2 mL),加入钠氢(60 %分散在矿物油中,54 mg, 1.35 mmol)。室温下搅拌半小时,然后加入2-氟吡啶(0.13 g, 1.35 mmol),升温至80 °C反应4小时。冷却至室温后,将反应也倒入水中(20 mL),水相用乙酸乙酯萃取(15 mL $\times$ 3)。有机相合并后用饱和食盐水(30 mL $\times$ 2)洗,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩得到目标产物2-(((3S,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-3-基)氨基甲酰基)苯甲酸(0.20 g,黑色油状物)。粗品。MS m/z (ESI):428 [$M + 1$];

第三步

2-(((3S,4S)-4-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮盐酸盐

将2-(((3S,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-3-基)氨基甲酰基)苯甲酸(0.20 g, 0.45 mmol)溶于氯化氢的甲醇溶液(5 mL, 20.00 mmol, 4 M),室温下搅拌1小时。减压浓缩到目标产物2-(((3S,4S)-4-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮盐酸盐(粗品, 0.45 mmol)。粗品。MS m/z (ESI):310 [$M + 1$];

第四步

2-(((3S,4S)-1-(5-溴吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮

将2-(((3S,4S)-4-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮盐酸盐(粗品, 0.45 mmol)、5-溴-2-氟吡啶(0.24 g, 1.35 mmol)和*N,N*-二异丙基乙胺(0.35 g, 2.70 mmol)溶于二甲基亚砜(1 mL),升温至100 °C搅拌过夜。冷却至室温后将反应液倒入水中(20 mL),水相用乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 2)。有机相合并用水(30 mL $\times$ 2)和饱和食盐水(30 mL $\times$ 2)洗,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压脱溶。残余物硅胶柱分离纯化到目标产物2-(((3S,4S)-1-(5-溴吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(65 mg,白色固体)。产率:31.1 %;

MS m/z (ESI): 465 & 467 $[M + 1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24–8.14 (m, 1H), 7.90–7.68 (m, 4H), 7.62–7.46 (m, 2H), 6.85–6.68 (m, 2H), 6.40–6.30 (m, 1H), 6.19–6.08 (m, 1H), 5.22–5.12 (m, 1H), 4.38–4.28 (m, 1H), 4.14–3.84 (m, 2H), 3.69–3.58 (m, 1H), 3.52–3.41 (m, 1H);

第五步

2-(((3S,4S)-1-(5-(7-氯-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-氧基)吡咯烷-3-基)氨基甲酰)苯甲酸

将化合物2-(((3S,4S)-1-(5-溴吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-3-基)异二氢吡啶-1,3-二酮(65 mg, 0.14 mmol), 联硼酸频那醇酯(53 mg, 0.21 mmol), 醋酸钾(28 mg, 0.28 mmol), 1,1'-双二苯基膦基二茂铁二氯化钯(7 mg, 0.10 mmol)加入二氧六环(5 mL), 抽真空氮气置换三次, 升温至90 °C反应4小时。冷却至室温后加入5,7-二氯-1,6-二氮杂萘(28 mg, 0.14 mmol)、四三苯基膦钯(12 mg, 0.01 mmol)、无水碳酸钾(38 mg, 0.28 mmol)和水(1 mL)。升温至85 °C在氮气氛围下反应过夜。冷却至室温后减压浓缩得到产物2-(((3S,4S)-1-(5-(7-氯-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-氧基)吡咯烷-3-基)氨基甲酰)苯甲酸(0.20 g)。粗产物。MS m/z (ESI): 567 & 569 $[M + 1]$;

第六步

2-(((3S,4S)-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-3-基)氨基甲酰基)苯甲酸

将化合物2-(((3S,4S)-1-(5-(7-氯-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-氧基)吡咯烷-3-基)氨基甲酰)苯甲酸(0.20 g, 0.14 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(58 mg, 0.28 mmol)、磷酸钾(59 mg, 0.28 mmol)和四(三苯基膦)钯(12 mg, 0.01 mmol)加入 *N,N*-二甲酰基乙酰胺/水(4/1, 2.5 mL)的混合溶液, 抽真空氮气置换三次, 升温至140 °C反应4小时。冷却至室温后, 将反应液倒入水中(20 mL)稀释, 水相用二氯甲烷洗涤(20 mL $\times$ 2)。然后所得的水相减压浓缩得到产物2-(((3S,4S)-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-3-基)氨基甲酰基)苯甲酸(0.23 g, 黑色油状物)。粗品; MS m/z (ESI): 613 $[M + 1]$;

第七步

(3S,4S)-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-(吡啶吡啶-2-基氧基)吡咯烷-3-胺

将化合物2-(((3S,4S)-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基氧基)吡咯烷-3-基)氨基甲酰基)苯甲酸(0.23 g, 0.14 mmol)溶于盐酸水溶液(6 mL, 18.00 mmol, 3 M), 升温至50 °C搅拌3小时。减压浓缩, 残余物通过制备液相纯化(Agilent ZORBAX XDB- C18, 4.6 $\times$ 50 mm, 3.5 μm , ACN/ H_2O (0.5 % HCOOH) 25 %–40 %)得(3S,4S)-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂萘-5-基)吡啶-2-基)-4-(吡啶吡啶-2-基氧基)吡咯烷-3-胺盐酸盐(1.8 mg, 黄色固体), 产率: 2.77 %;

MS m/z (ESI): 465 $[M + 1]$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.04–8.98 (m, 1H), 8.60–8.56 (m, 1H), 8.44 (d,

$J = 8.0$ Hz, 1H), 8.20–8.16 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00–7.89 (m, 2H), 7.63–7.56 (m, 1H), 7.42–7.33 (m, 1H), 6.94–6.88 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.42–4.35 (m, 1H), 4.24–4.14 (m, 1H), 4.05–3.85 (m, 5H), 3.77–3.69 (m, 1H), 3.58–3.52 (m, 1H)。

[0135] 实施例450到451的合成步骤参考实施例449的合成：

实施例与名称	结构	MS与 ¹ H NMR
实施例 450 (R)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-(3-(吡啶-2-氧基)吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1,6-二氮杂苯		MS m/z (ESI): 450 [M + 1] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04–8.98 (m, 1H), 8.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.21–8.16 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.61–7.55 (m, 1H), 7.40–7.35 (m, 1H), 6.92–6.86 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.04–3.89 (m, 5H), 3.87–3.71 (m, 3H), 2.47–2.38 (m, 2H)。
实施例 451 (3S,4S)-1-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-氧基)吡咯烷-3-醇		MS m/z (ESI): 466 [M + 1] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02–9.00 (m, 1H), 8.60 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.17–8.15 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99–7.97 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70–7.65 (m, 1H), 7.40–7.35 (m, 1H), 6.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.41–5.31 (m, 2H), 5.17–5.08 (m, 1H), 4.65–4.58 (m, 1H), 4.26–4.18 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.86–3.80 (m, 1H), 3.68–3.60 (m, 1H)。

[0136] 实施例461的合成参考实施例223合成步骤。

实施例与名称	结构	MS与 ¹ H NMR
实施例 461 (3-氯吡啶-2-基)(4-(5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂苯-5-基)吡啶-2-基)嘧啶-1-基)甲酮		MS m/z (ESI): 511&513 [M + 1] ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.05–9.03 (m, 1H), 8.58–8.52 (m, 2H), 8.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99–7.97 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.42–7.38 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.05–4.01 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.85–3.82 (m, 2H), 3.76–3.72 (m, 2H), 3.42–3.40 (m, 2H)。

[0137] 生物学实验

RET激酶的活性抑制测试

使用体外激酶检测实验评估本发明的化合物对RET激酶活性的影响

实验方法概述如下：

使用均相时间分辨荧光 (HTRF) 激酶检测试剂盒 (Cisbio, 货号62TK0PEC), 通过检测激酶反应中底物的磷酸化水平来测定RET激酶的体外活性。反应缓冲液包含以下组分：试剂盒自带酶反应缓冲液 (1×)、5mM MgCl₂、1mM DTT；人源重组RET蛋白 (货号11997) 购自义翘神

州,用反应缓冲液稀释成0.1ng/μl的激酶溶液;底物反应溶液包括用反应缓冲液稀释成0.66μM生物素标记的酪氨酸激酶底物和12μM ATP;检测缓冲液包括用反应缓冲液稀释成0.1ng/μl Eu³⁺标记的笼状抗体-和41.25nM链霉亲和素标记的XL665。

[0138] 将化合物在100%DMSO中溶解稀释至25μM,然后用DMSO进行4倍的系列稀释至最低浓度为1.5nM,每个浓度点再使用反应缓冲液稀释40倍。

[0139] 向384孔检测板(Corning,货号4512)中添加4μL化合物溶液和2μL RET激酶溶液,混合均匀后室温孵育15分钟。随后加入4μL底物反应溶液,将反应混合物在室温孵育60分钟。随后加入与反应等体积的10μL检测缓冲液,混合均匀并在室温条件下静置30分钟后,用Envision读板机(Perkin Elmer)在620nm和665nm波长下检测反应进程。665/620的比值与底物的磷酸化程度呈正相关性,从而检测出RET激酶的活性。该实验中,未加RET激酶蛋白组作为100%抑制,加RET激酶蛋白但是未加化合物组作为0%抑制。化合物对RET激酶活性抑制百分比可以用以下公式计算:

化合物IC₅₀值由8个浓度点用XLfit(ID Business Solutions Ltd.,UK)软件通过以下公式计算:

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

其中Y为抑制百分比,X为待测化合物浓度的对数值,Bottom为最大抑制百分比,Top为最小抑制百分比,slope factor为曲线斜率系数。

[0140] RET M918T的活性抑制测试

使用体外激酶检测实验评估本发明的化合物对RET M918T活性的影响

实验方法概述如下:

使用HTRF激酶检测试剂盒(Cisbio,货号62TK0PEC),通过检测激酶反应中底物的磷酸化水平来测定RET M918T的体外活性。反应缓冲液包含以下组分:试剂盒自带酶反应缓冲液(1×)、5mM MgCl₂、1mM DTT;人源重组RET M918T蛋白(货号PV6217)购自Thermo Fish公司,用反应缓冲液稀释成0.35ng/μl的激酶溶液;底物反应溶液包括用反应缓冲液稀释成0.9μM生物素标记的酪氨酸激酶底物和18μM ATP;检测缓冲液包括用反应缓冲液稀释成0.1ng/μl Eu³⁺标记的笼状抗体和56.25nM链霉亲和素标记的XL665。

[0141] 将化合物在100%DMSO中溶解稀释至10μM,然后用DMSO进行4倍的系列稀释至最低浓度为0.61nM,每个浓度点再使用反应缓冲液稀释40倍。

[0142] 向384孔检测板(Corning,货号4512)中添加4μL化合物溶液和2μL RET M918T激酶溶液,混合均匀后室温孵育15分钟。随后加入4μL底物反应溶液,将反应混合物在室温孵育40分钟。随后加入与反应等体积的10μL检测缓冲液,混合均匀并在室温条件下静置30分钟后,用Envision读板机(Perkin Elmer)在620nm和665nm波长下检测反应进程。665/620的比值与底物的磷酸化程度呈正相关性,从而检测出RET M918T激酶的活性。该实验中,未加RET M918T激酶蛋白组作为100%抑制,加RET M918T激酶蛋白但是未加化合物组作为0%抑制。化合物对RET M918T活性抑制百分比可以用以下公式计算:

抑制百分比 = 100 - 100 * (待测化合物特定浓度下信号值 - 阴性对照信号值) / (阳性对照信号值 - 阴性对照信号值)。

[0143] 化合物IC₅₀值由8个浓度点用XLfit(ID Business Solutions Ltd.,UK)软件通过以下公式计算:

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

其中Y为抑制百分比,X为待测化合物浓度的对数值,Bottom为最大抑制百分比,Top为最小抑制百分比,slope factor为曲线斜率系数。

[0144] RET V804M的活性抑制测试

使用体外激酶检测实验评估本发明的化合物对RET V804M活性的影响

实验方法概述如下:

使用均相时间分辨荧光(HTRF)激酶检测试剂盒(Cisbio,货号62TK0PEC),通过检测激酶反应中底物的磷酸化水平来测定RET V804M的体外活性。反应缓冲液包含以下组分:试剂盒自带酶反应缓冲液(1×)、5mM MgCl₂、1mM DTT和0.08% Tween-20;人源重组RET V804M蛋白(货号PV6223)购自Thermo Fish,用反应缓冲液稀释成0.15ng/μl的激酶溶液;底物反应溶液包括用反应缓冲液稀释成0.9μM生物素标记的酪氨酸激酶底物和8μM ATP;检测缓冲液包括用反应缓冲液稀释成0.1ng/μl Eu³⁺标记的笼状抗体和56.25nM链霉亲和素标记的XL665。

[0145] 将化合物在100%DMSO中溶解稀释至25μM,然后用DMSO进行4倍的系列稀释至最低浓度为1.5nM,每个浓度点再使用反应缓冲液稀释40倍。

[0146] 向384孔检测板(Corning,货号4512)中添加4μL化合物溶液和2μL RET V804M激酶溶液,混合均匀后室温孵育15分钟。随后加入4μL底物反应溶液,将反应混合物在室温孵育30分钟。随后加入与反应等体积的10μL检测缓冲液,混合均匀并在室温条件下静置30分钟后,用Envision读板机(Perkin Elmer)在620nm和665nm波长下检测反应进程。665/620的比值与底物的磷酸化程度呈正相关性,从而检测出RET V804M激酶的活性。该实验中,未加RET V804M激酶蛋白组作为100%抑制,加RET V804M激酶蛋白但是未加化合物组作为0%抑制。化合物对RET V804M活性抑制百分比可以用以下公式计算:

抑制百分比 = 100 - 100 * (待测化合物特定浓度下信号值 - 阴性对照信号值) / (阳性对照信号值 - 阴性对照信号值)。

[0147] 化合物IC₅₀值由8个浓度点用XLfit(ID Business Solutions Ltd.,UK)软件通过以下公式计算:

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

其中Y为抑制百分比,X为待测化合物浓度的对数值,Bottom为最大抑制百分比,Top为最小抑制百分比,slope factor为曲线斜率系数。

[0148] RET V804L的活性抑制测试

使用体外激酶检测实验评估本发明的化合物对RET V804L活性的影响

实验方法概述如下:

使用HTRF激酶检测试剂盒(Cisbio,货号62TK0PEC),通过检测激酶反应中底物的磷酸化水平来测定RET V804L的体外活性。反应缓冲液包含以下组分:试剂盒自带酶反应缓冲液(1×)、5mM MgCl₂、1mM DTT和0.05% Tween-20;人源重组RET V804L蛋白(货号14-758)购自Merck,用反应缓冲液稀释成0.05ng/μl的激酶溶液;底物反应溶液包括用反应缓冲液稀释成1μM生物素标记的酪氨酸激酶底物和8μM ATP;检测缓冲液包括用反应缓冲液稀释成0.1ng/μl Eu³⁺标记的笼状抗体和62.5nM链霉亲和素标记的XL665。

[0149] 将化合物在100%DMSO中溶解稀释至100μM,然后用DMSO进行4倍的系列稀释至最低

浓度为6.1nM,每个浓度点再使用反应缓冲液稀释40倍。

[0150] 向384孔检测板(Corning,货号4512)中添加4μL化合物溶液和2μL RET V804L激酶溶液,混合均匀后室温孵育15分钟。随后加入4μL底物反应溶液,将反应混合物在室温孵育40分钟。随后加入与反应等体积的10μL检测缓冲液,混合均匀并在室温条件下静置30分钟后,用Envision读板机(Perkin Elmer)在620nm和665nm波长下检测反应进程。665/620的比值与底物的磷酸化程度呈正相关性,从而检测出RET V804L激酶的活性。该实验中,未加RET V804L激酶蛋白组作为100%抑制,加RET V804L激酶蛋白但是未加化合物组作为0%抑制。化合物对RET V804L活性抑制百分比可以用以下公式计算:

抑制百分比 = $100 - 100 * (\text{待测化合物特定浓度下信号值} - \text{阴性对照信号值}) / (\text{阳性对照信号值} - \text{阴性对照信号值})$ 。

[0151] 化合物IC₅₀值由8个浓度点用XLfit(ID Business Solutions Ltd.,UK)软件通过以下公式计算:

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

其中Y为抑制百分比,X为待测化合物浓度的对数值,Bottom为最大抑制百分比,Top为最小抑制百分比,slope factor为曲线斜率系数。

[0152] VEGFR2的活性抑制测试

使用体外激酶检测实验评估本发明的化合物对VEGFR2活性的影响

实验方法概述如下:

使用HTRF激酶检测试剂盒(Cisbio,货号62TK0PEC),通过检测激酶反应中底物的磷酸化水平来测定VEGFR2的体外活性。反应缓冲液包含以下组分:试剂盒自带酶反应缓冲液(1×)、5mM MgCl₂、1mM DTT、1mM MnCl₂、0.01% BSA和0.05% Tween-20;人源重组VEGFR2蛋白(货号10012)购自义翘神州,用反应缓冲液稀释成0.3ng/μl的激酶溶液;底物反应溶液包括用反应缓冲液稀释成0.3μM生物素标记的酪氨酸激酶底物和3.5μM ATP;检测缓冲液包括用反应缓冲液稀释成0.1ng/μl Eu³⁺标记的笼状抗体和18.75nM链霉亲和素标记的XL665。

[0153] 将化合物在100% DMSO中溶解稀释至1000μM,然后用DMSO进行4倍的系列稀释至最低浓度为0.06μM,每个浓度点再使用反应缓冲液稀释40倍。

[0154] 向384孔检测板(Corning,货号4512)中添加4μL化合物溶液和2μL VEGFR2激酶溶液,混合均匀后室温孵育15分钟。随后加入4μL底物反应溶液,将反应混合物在室温孵育40分钟。随后加入与反应等体积的10μL检测缓冲液,混合均匀并在室温条件下静置30分钟后,用Envision读板机(Perkin Elmer)在620nm和665nm波长下检测反应进程。665/620的比值与底物的磷酸化程度呈正相关性,从而检测出VEGFR2激酶的活性。该实验中,未加VEGFR2激酶蛋白组作为100%抑制,加VEGFR2激酶蛋白但是未加化合物组作为0%抑制。化合物对VEGFR2活性抑制百分比可以用以下公式计算:

抑制百分比 = $100 - 100 * (\text{待测化合物特定浓度下信号值} - \text{阴性对照信号值}) / (\text{阳性对照信号值} - \text{阴性对照信号值})$

化合物IC₅₀值由8个浓度点用XLfit(ID Business Solutions Ltd.,UK)软件通过以下公式计算:

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

其中Y为抑制百分比,X为待测化合物浓度的对数值,Bottom为最大抑制百分比,Top为

最小抑制百分比,slope factor为曲线斜率系数。

[0155] Ba/F3 KIF5B-RET细胞半数有效抑制浓度GI₅₀的测定

使用发光细胞活力测试实验评估本发明的化合物对Ba/F3 KIF5B-RET细胞增殖的影响。

[0156] 实验方法概述如下:

使用CellTiter-Glo (CTG) 检测试剂盒,通过采用一种独特的、稳定性荧光素酶检测有活力细胞代谢的指示剂ATP,试验中产生的发光信号和培养基中的有活力细胞数呈正比,从而检测Ba/F3 KIF5B-RET的细胞增殖状况。

[0157] Ba/F3 KIF5B-RET cell (南京科佰, CBP73195) 培养在RPMI1640培养基 (Thermofisher, 12440053) 中含10%FBS (GBICO, 10099-141) 和100units/ml青链霉素混合液 (Thermofisher, 15140122), 培养的细胞用0.25%胰酶 (Thermofisher, 25200056) 消化吹散后种植于白色384孔板 (Thermofisher, 164610), 每孔加含1000细胞的27μL培养基, 然后将384孔板置于含5%CO₂的培养箱中37°C培养过夜。化合物在100% DMSO中溶解并稀释至5mM, 之后用DMSO进行4倍的系列稀释至最低浓度为0.31μM, 每个浓度点再使用RPMI1640培养基稀释50倍。如果化合物GI₅₀值非常低, 可以降低化合物的起始浓度。每孔加入3μL稀释后的化合物, 轻轻离心混匀。其中, 不加细胞的培养基作为阴性对照 (100%抑制), 加0.2% DMSO组作为阳性对照 (0%抑制)。该384孔板置于37°C, 5% CO₂的培养箱中继续培养, 72小时后取出于室温放置30分钟, CTG试剂也取出平衡至室温, 每孔加30μLCTG试剂, 置于摇床上轻轻摇动以确保细胞裂解充分, 放置10分钟使冷光信号稳定, 然后用EnVision (Perkin Elmer) 读取冷光信号。另外为矫正细胞数, 同时设置T₀对照, 包括仅含培养基的空白对照和加细胞的对照, 两者的差值设为T₀对照, 在加药前通过加CTG试剂检测获得。

[0158] 化合物对Ba/F3 KIF5B-RET细胞增殖抑制的百分比可以用以下公式计算:

抑制百分比 = $100 - 100 * \{ [(signal_{化合物} - Signal_{阴性对照}) - T_{0对照}] / [(signal_{阳性对照} - Signal_{阴性对照}) - T_{0对照}] \}$ 。

[0159] 化合物GI₅₀值由8个浓度点用XLfit (ID Business Solutions Ltd., UK) 软件通过以下公式计算:

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

其中Y为抑制百分比, Bottom为the bottom plateau of the curve (S型曲线的底部平台值), Top为the top plateau of the curve (S型曲线的顶部平台值), X为待测化合物浓度的对数值。

[0160] LC-2/ad细胞半数有效抑制浓度GI₅₀的测定

使用发光细胞活力测试实验评估本发明的化合物对LC-2/ad细胞增殖的影响。

[0161] 实验方法概述如下:

使用CellTiter-Glo (CTG) 检测试剂盒,通过采用一种独特的、稳定性荧光素酶检测有活力细胞代谢的指示剂ATP,试验中产生的发光信号和培养基中的有活力细胞数呈正比,从而检测LC-2/ad的细胞增殖状况。

[0162] LC-2/ad cell (购自上海信裕生物公司) 培养在RPMI1640: F12 (1:1) 完全培养基 (Thermofisher, 72400047, 11765054) 中含10%FBS (GBICO, 10099-141) 和100units/ml青链霉素混合液 (Thermofisher, 15140122), 当细胞在培养容器中覆盖率达80-90%时, 用

0.25%胰酶(含EDTA)(Thermofisher, 25200056)消化吹散后种植于白色384孔板(Thermofisher, 164610), 每孔加27 μ l IMDM完全培养基, 其中含1000细胞, 然后将384孔板置于含5%CO₂的培养箱中37°C培养过夜。化合物在100% DMSO中溶解并稀释至1mM, 之后用DMSO进行4倍的系列稀释至最低浓度为0.061 μ M, 每个浓度点再使用RPMI1640: F12(1:1)培养基稀释50倍。如果化合物GI₅₀值非常低, 可以降低化合物的起始浓度。每孔加入3 μ l稀释后的化合物, 轻轻离心混匀。其中, 不加细胞的培养基作为阴性对照(100%抑制), 加0.2% DMSO组作为阳性对照(0%抑制)。该384孔板置于37°C, 5%CO₂的培养箱中继续培养, 96小时后取出于室温放置30分钟, CTG试剂也取出平衡至室温, 每孔加15 μ l CTG试剂, 置于摇床上轻轻摇动5分钟以确保细胞裂解充分, 放置10分钟使冷光信号稳定, 然后用EnVision(Perkin Elmer)读取冷光信号。另外为矫正细胞数, 同时设置T₀对照, 包括仅含培养基的空白对照和加细胞的对照, 两者的差值设为T₀对照, 在加药前通过加CTG试剂检测获得。

[0163] 化合物对LC-2/ad细胞增殖抑制的百分比可以用以下公式计算:

抑制百分比 = $100 - 100 * \{ [(signal_{\text{化合物}} - Signal_{\text{阴性对照}}) - T_{0\text{对照}}] / [(signal_{\text{阳性对照}} - Signal_{\text{阴性对照}}) - T_{0\text{对照}}] \}$ 。

[0164] 化合物GI₅₀值由8个浓度点用XLfit(ID Business Solutions Ltd., UK)软件通过以下公式计算:

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

其中Y为抑制百分比, Bottom为the bottom plateau of the curve(S型曲线的底部平台值), Top为the top plateau of the curve(S型曲线的顶部平台值), X为待测化合物浓度的对数值。

[0165] TT细胞半数有效抑制浓度GI₅₀的测定

使用发光细胞活力测试实验评估本发明的化合物对TT细胞增殖的影响。

[0166] 实验方法概述如下:

使用CellTiter-Glo(CTG)检测试剂盒, 通过采用一种独特的、稳定性荧光素酶检测有活力细胞代谢的指示剂ATP, 试验中产生的发光信号和培养基中的有活力细胞数呈正比, 从而检测TT的细胞增殖状况。

[0167] TT cell(ATCC, CRL-1803)培养在F12K培养基(Thermofisher, 21127022)中含10% FBS(GBICO, 10099-141)和100units/ml青链霉素混合液(Thermofisher, 15140122), 培养的细胞用0.25%胰酶(Thermofisher, 25200056)消化吹散后种植于白色384孔板(Thermofisher, 164610), 每孔加27 μ L含细胞的培养基, 然后将384孔板置于含5%CO₂的培养箱中37°C培养过夜。化合物在100% DMSO中溶解并稀释至1mM, 之后用DMSO进行4倍的系列稀释至最低浓度为0.061 μ M, 每个浓度点再使用F12K培养基稀释50倍。如果化合物GI₅₀值非常低, 可以降低化合物的起始浓度。每孔加入3 μ L稀释后的化合物, 轻轻离心混匀。其中, 不加细胞的培养基作为阴性对照(100%抑制), 加0.2% DMSO组作为阳性对照(0%抑制)。该384孔板置于37°C, 5% CO₂的培养箱中继续培养, 96小时后取出于室温放置30分钟, CTG试剂也取出平衡至室温, 每孔加30 μ L CTG试剂, 置于摇床上轻轻摇动以确保细胞裂解充分, 放置10分钟使冷光信号稳定, 然后用EnVision(Perkin Elmer)读取冷光信号。另外为矫正细胞数, 同时设置T₀对照, 包括仅含培养基的空白对照和加细胞的对照, 两者的差值设为T₀对照, 在加药前通过加CTG试剂检测获得。

[0168] 化合物对TT细胞增殖抑制的百分比可以用以下公式计算：

抑制百分比 = $100 - 100 * \{ [(\text{signal}_{\text{化合物}} - \text{Signal}_{\text{阴性对照}}) - T_{0\text{对照}}] / [(\text{signal}_{\text{阳性对照}} - \text{Signal}_{\text{阴性对照}}) - T_{0\text{对照}}] \}$

化合物GI₅₀值由8个浓度点用XLfit (ID Business Solutions Ltd., UK) 软件通过以下公式计算：

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

其中Y为抑制百分比, Bottom为the bottom plateau of the curve (S型曲线的底部平台值), Top为the top plateau of the curve (S型曲线的顶部平台值), X为待测化合物浓度的对数值。

[0169] 上述体外激酶检测实验的结果见下表1, 细胞实验的结果见表2。

[0170] 表1: 体外激酶活性检测结果

化合物编号	RET IC ₅₀ (nM)	RET V804M IC ₅₀ (nM)	RET V804L IC ₅₀ (nM)	RET M918T IC ₅₀ (nM)	VEGFR2 IC ₅₀ (nM)
23	0.95	0.47		1.07	
44	0.88				
142	2.47	0.99		1.31	
143	0.21	0.48		3.52	44.19
144	0.18			0.59	40.24
145	0.38			5.41	71.86
146	0.26			1.01	
147	0.26	0.31		0.89	10.83
148	1			6.94	36.67
149	1.66			6.27	64.56
150	1.67			8.69	30.47
151	3.38				
152	3.23	3.08		7.76	30.81
153	0.27	0.23		0.52	21.70
154	10.63				
155	2.32	1.93		2.87	14.55
156	0.98			2.92	10.9
157	2.36	3.96		4.63	6.5
158	34.65				
159	2.16	1.39		6.96	6.82
160	2.02	2.19		5.45	17.29
161	1.71	0.23		3.21	125.96
162	0.06	0.05		0.66	7.58
163	1.56				
164	0.62				
165	69.84				
166	79.86				
167	25.18				
168	0.47			1.32	
169	1.13	0.29		1.30	292.72
170	1.18	1.42			
171	0.67	0.63		7.13	340.12
172	1.37				
173	0.99			5.77	
174	3.4				
175	0.29	0.28		1.34	221.57
176	3.73	1.38		14.21	113.33
177	3.74	1.05		17.94	38.86
178	19.11				
179	0.29	0.06		1.84	206.82
180	0.9			4.75	413.35
181	4.41				

183	0.24	0.11		2.53	41.63
184	6.59				
185	1.18			2.46	81.63
186	3.94	1.59		9.63	201.11
187	0.89	0.51		3.49	75.19
188	1.93	0.44		3.80	45.91
189	4.79				
190	3.47				
191	13.53				
192	0.18	0.21		1.96	84.52
193	0.35	0.34		3.55	86.83
194	1.32	1.81		9.84	53.95
195	0.31	0.14		1.56	48.19
196	5.31				
197	4.72				
198	1.48	1.22		9.98	80.83
199	2.31				
200	15.08				
201	1.96	1.85		10.9	79.94
202	4.68	2.31		25.51	169.82
203	1.38	2.55		29.81	67.9
205	1.97			4.79	
206	8.91			14.55	
207	3.47				
208	8.5				
209	8.2				
210	3.84				
211	1.53				
212	78.04				
213	25.34				
214	3.63			12.15	
215	10.82				
216	2.82	0.43		4.33	93.79
217	8.76				
218	7.83			39.83	194
219	9.55			23.1	119.28
220	12.6			34.62	160.37
221	14.37			48.34	81.68
222	6.01			22.57	144.73
223	4.92			46.76	95.63
224	4.47			22.96	104.97
225	13.9				
226	8.72				
227	30.7				
228	2.88			16.15	54.91
229	11.42				
230	5.85			12.62	36.94
231	9.24			28.22	33.17
232	16.21				
233	17.55				
234	8.57			22.25	68.82
235	0.35			20.93	32.31
236	11.77				
237	11.83				
238	23.18				
239	38.27				
240	10.37				
241	26.39				
242	7.59				67.38

243	6.2				29.5
244	25.18				
245	4.88			20.88	43.76
246	2.39				38.47
247	2.15			8.77	33.56
248	3.75			18.31	53.24
249	13.07				
250	24.42				
251	15.12				
252	6.61			64.47	32.24
253	16.86			59.7	47.96
254	22.91				
255	13.34			62.72	44.71
256	26.84				
257	15.45				
258	6.46			50.75	127.21
259	4.12			12.83	44.78
260	3.61				29.61
261	28.37				
262	26.39				
263	9.91				
264	11.95				
265	30.44				
266	33.69				
267	30.7				
268	4.63				
269	22.42				
270	16.67				
271	9.76				
272	14.02				
273	30.14				
274	14.62				
275	13.77				
276	74.39				
277	30.79				
278	53.71				
279	55.45				
280	26.39				
281	13.34			62.72	44.71
282	15.91			44.61	107.3
283	13.04			39.1	219.35
284	12.09				
285	17.69				
286	2.04			5.38	70.94
287	5.65			30.34	70.99
288	6.58			10.78	111.16
289	11.46			17.11	129.67
290	14.58			21.03	47.94
291	1.98			20.44	31.39
292	0.8				
293	10.74				
294	0.38			2.81	19.67
295	1.09			12.32	42.78
296	3.59			16.33	44.31
297	3.47			10.49	55.78
298	5.54			10.46	60.58
299	5.24			15.23	74.61
300	9.27			12.22	53.3
301	2.98			5.7	46.08

302	8.62			8.01	64.8
303	0.83			4.04	24.38
304	1.04			8.54	54.33
305	3.88			39.55	61.38
306	11.78				
307	8.92			21.02	131.75
308	17.57				
309	17.78				
310	18.29				
311	23.75				
312	10.64				
313	21.22				
314	16.86				
315	9.39			22.97	129.8
316	26				
317	15.12				
318	21.47				
319	3.01			79.11	460.54
320	26.92			19.42	
321	4.57				
322	8.71				
323	7.69			13.8	36.55
324	9.24			17.91	21.84
325	3.06				
326	10.08				
327	2.91			10.51	28.79
328	3.22			5.2	61.96
329	7.05				47.67
330	2.34			6.06	
331	1.64			4.47	
332	0.82			1.31	
333	10.25				
334	3.27			9.45	
335	1.27			20.48	899.16
336	30.52				
337	1.47			16.26	966.39
338	1.59			12.58	679.27
339	23.9				
340	10.57				
341	7.1				497.75
342	64.14				
343	59.22				
344	64.02				
345	2.04			5.38	70.94
346	54.97				
347	7.04			20.09	50.67
348	11.99				
349	9.13			47.81	55.66
350	16.55				
351	22.74				
352	0.81			1.98	21.22
353	2.51				
354	3.96				157.23
355	3.04				196.25
356	1.14				105.32
357	37.56				
358	23.66				
359	20.44				
360	3.1			4.23	

361	2.49			3.65	
362	1.2			1.23	
363	14.15				
364	13.74				
365	3.14			11.83	
366	5.44				
367	19.02				
368	8.23			49.17	39.05
369	18.42			32.24	50.3
370	12.27				
371	26.39				
372	0.41			4.48	332.31
373	6.53			17.64	268.53
374	1.53			3.02	179.11
375	2.22			4.62	132.69
376	0.57			0.63	32.23
377	0.54			1.19	65.8
378	2.67				
379	5.07				
380	0.96			1.39	37.89
381	0.84			0.91	39.75
382				13.06	349.93
383	4.76			7.95	90.59
384	0.58			0.52	26.75
385	1.2			1.28	45.02
386	0.86			0.81	78.61
387	1.61			1.22	48.39
388	17.85			21.09	221.82
389	1.09			0.54	40.93
390	2.6				
391	6				
392	0.42			0.69	21.81
393	8.7				
394	0.87			1.13	142.77
395	2.52			2.37	99.44
396	1.05			9.86	44.03
397	1.82			2.95	32.87
398	0.56			0.59	45.47
399	0.63			0.94	37.58
400	3.11			4.16	51.76
401	1.7			6.25	92.39
402	1.46			3.39	58.8
403	0.77			1.68	78.19
404	2.30			19.0	182.05
405	0.85			2.15	67.61
406	1.42			6.65	58.84
407	9.16				
408	1.12			4.78	97.68
409	1.64			2.17	58.61
410	1.04			1.66	46.13
411	2.1			2.89	63.34
412	2.89			5.51	88.27
446	9.69			53.48	50.92
447				7.09	60.54
448	6.06			13.38	211.38
449	2			9.46	49.15
450	4.88			6.41	19.51
451	7.28				
461	2.66			13.58	36.67

[0171] 表2:体外细胞活性检测结果

化合物编号	Ba/F3_KIF5B-RET GI ₅₀ (nM)	LC-2/ad CCDC6 GI ₅₀ (nM)	TT C634W ATCC GI ₅₀ (nM)
23	518.26	18.69	
142	24.78	5.02	7.97
143	244.26	12.08	5.36
144	27.94	8.09	4.52
145	702.15	10.43	9.31
146	231.74	21.04	
147	105.35	2.42	1.25
148	965.61	32.23	59.35
149		37.03	35.95
150	855.75	32.05	82.99
151	559.84	59.45	
152	211.93	18.48	19.97
153	158.65	5.0	6.1
154	321.79	48.01	
155	136.42	37.28	18.59
156	67.51	25.07	7.75
157	312.54	30.85	27.89
158		556.06	
159	135.49	22.36	18.39
160	173.65	17.9	16.84
161	324.77	29.84	14.26
162	103.51	1.55	0.98
164	720.31	21.1	19.54
165	1555.84		
168		66.96	
169	197.39	10.14	2.31
170	522.1	24.82	25.61
171	516.12	28.99	25.41
172		28.02	
173	516.84	12.44	
174	318.77	31.31	
175	334.26	7.98	5.88
176	274.71	36.29	45.23
177	268.76	28.28	51.6
179	260.85	7.51	5.33
180	396.60	18.43	
181	883.77	66.68	
183	157.62	8.83	5.04
184	237.32	36.75	
185	136.02	13.41	7.67
186	229.57	34.43	12.22
187	241.42	14.79	9.83
188	192.05	15.42	19.3
189	362.33		

190	321.38	37	
192	210.86	3.85	3.91
193	147.57	4.45	7.43
194	271.67	13.02	31.22
195	215.15	9.44	3.54
198	243.31	19.21	27.58
199	318.54	41.3	
201	277.11	17.52	42.56
202	187.4	27.64	47.68
203	215.55	25.4	38.01
205		42.8	
206	898.33	70.89	
207		103.63	
210		96.36	
211		68.86	
213		178.56	
214	274.61	92.4	
215	601.01	230.46	
216	202.1	40.62	15.34
218	971.55		
223	793.65		
228	397.3		
230	473.18	102.92	249.12
231	615.5	126.95	301.75
234	491.32	63.8	151.26
235	326.84	85.93	208.72
237		203.39	584.34
242	888.52	198.36	469.38
243	903.01	158.22	214.51
245	386.43	93.42	233
246	865.63	146.35	
247	799.02	469.39	878.81
248	578.42	403.94	453.02
249		406.54	855.56
252	343	258.82	426.81
253	887.99	401.30	791.34
255	617.08	362.79	700.30
259	638.64	44.61	135.88
260	871.38	229.90	369.14
271	968.26		
275		234.94	548.45
281	617.08	362.79	700.30
286	330.94	34.45	84.8
287	857.68	194.76	486.51
288	756.40	320.47	530.4
289	445.16	348.23	492.58
290	716.69	500.41	706.35

291	459.59	79.19	179.69
292		71.72	187.11
293		688.03	
294	277.87	136.85	176.79
295	589.70	45.39	328.88
296	417.86	360.56	297.38
297	494.17	354.23	252.55
298	415.28	354.77	207.53
299	436.13	315.01	450.7
300	323.69	330.95	349.79
301	377.79	294.01	227.15
302	713.96		
303	422.3	354.78	362.22
304	348.09	316.17	277.7
305	991.95	262.44	430.52
308	774.67		
309	903.56		
310	598.31		
311	656.03		
312	794.56		
313	646.35		
314	583.37		
315	651.85		
316	708.98		
317	216	298.86	438.62
318	514.63		
320	467.99	488.48	778.82
322		344.87	732.16
323		378.61	123.46
324	746.25	290.41	425.1
327	493.06	69.78	171.7
329	933.23		
332	563.19		
345	330.94	34.45	84.8
347	285.11	63.74	136.98
349	614.76	191.09	330.19
352	619.78	99.14	425.4
353	677.96		
354	939.15		
356	942.56		
362	879.96	144.85	127.41
366		146.98	143.05
368	745.78	149.3	296.28
369	827.98	343.55	721.41
372	650.16		
374	748.49		
376	464.22	88.88	44.03

377	385.11	139.27	118.43
380	622.27		115.24
381	787.76		
383	831.02		
384	772.76		
386		228.50	150.29
387	657.42	134.61	134.56
388			
389	693.6	100.44	62.95
390	863.65		
392	607.20	78.54	58.81
394		120.26	51.71
395		203.92	96.59
396	512.03	94.22	65.41
397		243.47	151.24
398	736.92	52.86	27.56
399	636.95	91.1	38.26
400		467.94	517.93
401		333.91	281.8
402		311.63	278.06
403		145.9	154.65
404	811.76	188.48	203.78
405	641.09	77.65	58.63
406	717.75	135.01	173.48
407	828.47		244.87
408	685.15	96.42	125.23
409	506.99	94.44	79.31
410	445.39	66.25	61.38
411	499.71	119.39	100.08
412	417.64	123.33	109.82
446	314.32	84.74	237.43
447	220.16	217.22	421.58
448	473.19	201.59	283.41
449	439.24	468.31	315.1
450	328.53	425.29	470.94
451		840.01	853.51
461	466.35	57.4	159.11

[0172] 由上述实验结果可知,本发明的实施例化合物能够有效抑制RET激酶的活性,可以用于治疗RET激酶介导的疾病,例如癌症,尤其是恶性血液病、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、脑胶质瘤。部分化合物也能有效抑制Ba/F3_KIF5B-RET 肿瘤细胞、LC-2/ad肿瘤细胞和TT肿瘤细胞增殖。

[0173] 对于本领域技术人员来说,很明显,本公开不局限于上述说明性的实施例,并且在不背离本公开实质特性的条件下,其可以通过其它具体形式来具体实施。因此,期望在各方面都认为这些实施例是说明性的和非限制性的,应参照的是附加的权利要求,而不是上述实施例,且由此在权利要求的等效含义和范围内的所有变化都被包括在其中。