

含氮杂环类衍生物抑制剂、其制备方法和应用

技术领域

5 本发明属于生物医药领域，具体涉及一种含氮杂环类衍生物抑制剂及其制备方法和应用。

背景技术

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)是跨膜受体酪氨酸激酶 ErbB 家族中的一员，通过与其配体表皮生长因子(EGF)或转化生长因子 α (TGF α)结合激活。
10 激活的 EGFR 在细胞膜上形成同源二聚体，或与家族中其它受体(如 ErbB-2，ErbB-3，或 ErbB-4)形成异源二聚体，引起 EGFR 细胞内关键的酪氨酸残基磷酸化，从而激活细胞内下游信号通路，在细胞增殖、生存及抗凋亡中起重要作用。EGFR 的激活突变、过表达或基因扩增等可导致 EGFR 的过度激活，促进细胞向肿瘤细胞转化，并在肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移以及血管形成中起重要作用，
15 是抗癌药物特别是肺癌治疗药物开发的重要靶点。

第一代 EGFR 小分子抑制剂包括吉非替尼(易瑞沙)和厄洛替尼(特罗凯)在肺癌治疗中显示出良好的疗效，已作为一线药物用于治疗伴随 EGFR 激活突变(包括 L858R 和 delE746_A750)的非小细胞肺癌(NSCLC)。但经第一代小分子 EGFR 抑制剂治疗 10-12 月后，几乎所有的 NSCLC 患者对第一代小分子抑制剂均产生
20 耐药性，其耐药机制中有半数以上是由于 EGFR 看门基因残基 T790M 的继发突变导致。

奥希替尼(Osimertinib 或 AZD9291)是第三代 EGFR TKI 抑制剂，针对 EGFR T790M 突变导致的耐药具有高响应率和良好治疗效果，并于 2015 年 11 月获得美国 FDA 加速批准上市，其在临床上能有效治疗 EGFR T790M 耐药突变的晚期
25 非小细胞肺癌患者。尽管奥希替尼在临床上治疗 EGFR T790M 突变的非小细胞肺癌取得了巨大的成功，患者在经过 9~14 个月治疗后仍不可避免出现了耐药的现象。经研究表明，高达 20~40% 的耐药患者耐药是由于 EGFR C797S 突变导致。EGFR C797S 突变使 797 位的半胱氨酸转变为丝氨酸，导致奥希替尼无法与 EGFR 蛋白形成共价结合键，从而引起耐药。目前临床还没有针对 EGFR C797S
30 耐药突变的有效抑制剂。因此，迫切需要开发新型高活性的 EGFR 抑制剂以解决 EGFR C797S 突变导致的药物耐药性问题。

诺华公司报道了针对 EGFR C797S 耐药的化合物 EAI0450，属于一种 EGFR 变构抑制剂，在联合 EGFR 单抗药物如西妥昔单抗后，对 L858R/T790M/C797S 突变的小鼠体内药效模型中显示了较好的抗肿瘤效果，但该化合物单药无效且不能抑制含 delE746_A750 的 C797S 耐药突变，未能进入临床研究。2017 年 Ken
35

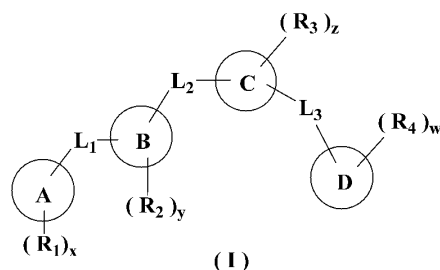
Uchibori 等报道了 Brigatinib (AP26113) 和 EGFR 单抗(如西妥昔单抗)联用, 能克服 C797S 这个突变导致的第三代 EGFR 抑制剂耐药, 在 PC9 (EGFR-C797S/T790M/de119)小鼠药效模型显示了良好的抗肿瘤药效, 但 Brigatinib 同样面临单药体外活性低和体内无显著抗肿瘤活性, 同样未有进一步临床研究。

- 5 肺癌是威胁人类健康的重大疾病, 肺癌死亡率已占有恶性肿瘤首位。在我国, 肺癌发病率逐年上升, 每年新发病例 70 万左右。我国肺癌伴有 EGFR 激活性突变的病例占有 NSCLC 约 35% 左右, 使用第一代或第三代 EGFR 抑制剂能起到良好的治疗效果, 但后期都会产生新的耐药突变, 因此开发新一代抗耐药的 EGFR 抑制剂具有巨大的临床和市场价值。

10

发明内容

本发明的目的在于提供一种通式 (I) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其中通式 (I) 所示的化合物结构如下:



- 15 其中:

环 A、环 B、环 C 和环 D 各自独立地选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

- L₁、L₂ 和 L₃ 各自独立地选自键、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、
 基、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}(CH_2)_{n1}-$ 、
 $-(CH_2)_n(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_nO(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nO(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、
 20 $(CR_{aa}R_{bb})_{n3}S(CH_2)_{n4}-$ 、 $-(CH_2)_nS(CR_{aa}R_{bb})_{n3}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n3}(CH_2)_nNR_{cc}-$ 、
 $-(CH_2)_nNR_{aa}(CR_{bb}R_{cc})_{n-}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{aa}C(O)-$ 、 $-(CH_2)_nP(O)R_{aa}-$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_m-$ 、
 $(CH_2)_nS(O)_mNR_{aa}-$ 或 $-(CH_2)_nNR_{aa}S(O)_m-$;

- R₁ 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、
 烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR_a$ 、 $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ 、
 25 $-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$, 所述的氨基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷
 氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一
 步被取代; 或者, 其中两个 R₁ 与他们之间的原子相连形成环烷基、杂环基、芳
 基和杂芳基, 所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

- R₂ 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、
 烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR_a$ 、 $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ 、
 30 $-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$, 所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、

杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_3 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR_a$ 、 $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ 、 $-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$ ，其中所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_4 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR_a$ 、 $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ 、 $-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$ ，其中所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地可以进一步被取代；

或者，其中一个 R_2 和一个 R_4 与它们之间原子相连形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地可以进一步被取代；

R_a 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地可以进一步被取代；

R_{aa} 、 R_{bb} 和 R_{cc} 各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地可以进一步被取代；

x 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

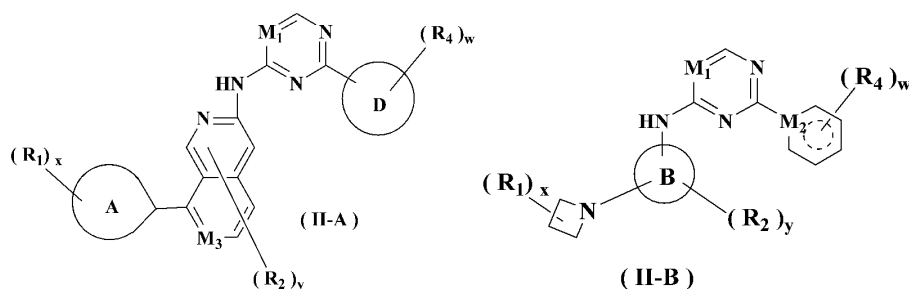
y 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

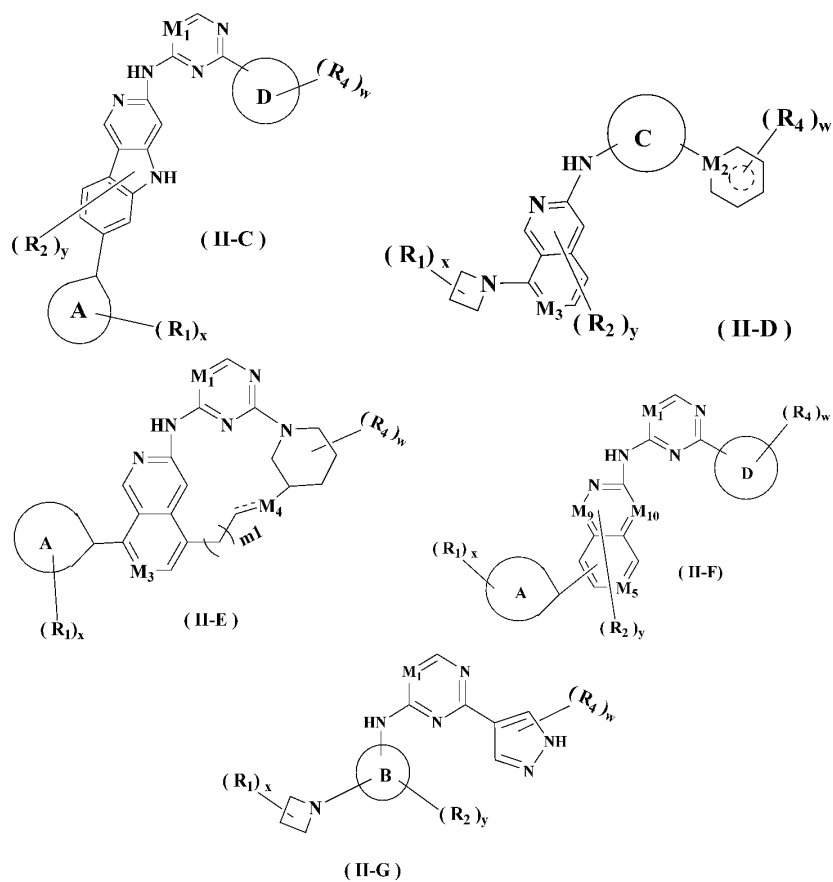
z 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

w 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

p 、 m 、 n 、 $n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 和 $n5$ 各自独立地为 0、1、2 或 3。

在本发明的某些实施方案中，所述的式(I)化合物进一步如通式(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)所示：





其中：

5  表示饱和、不饱和或部分饱和环；

 为单键或双键；

M₁ 为 C、N、CH；

M₂ 为 N、NH、CH、CH₂、O 或 S；

M₃ 为 N、CH；

10 M₄ 为 N、NH、CH、CH₂、O 或 S；

M₅ 为 N、CH；

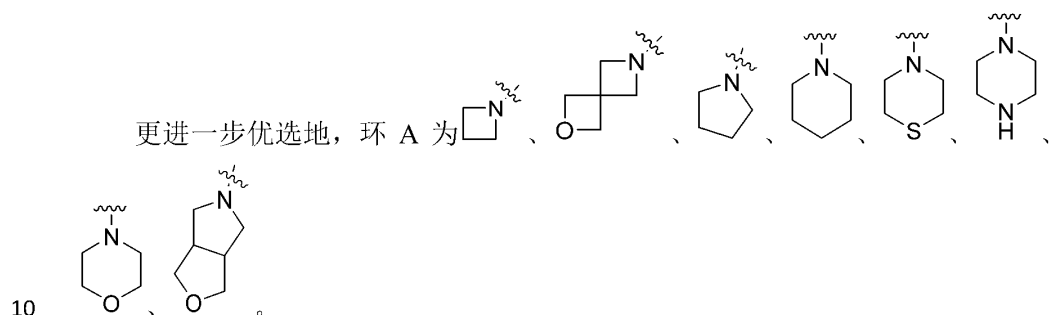
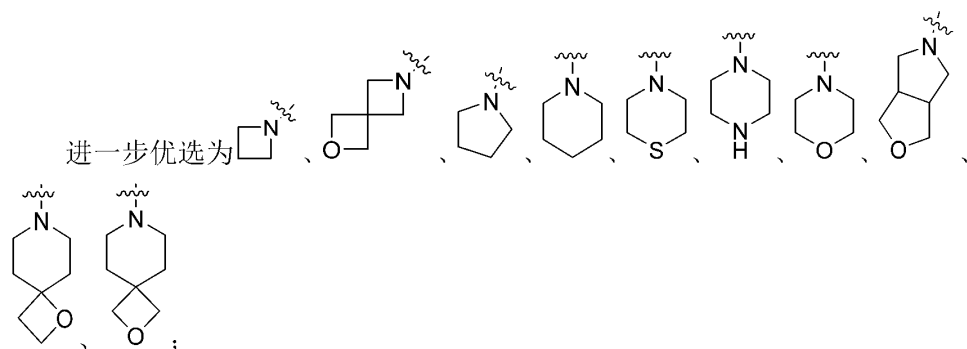
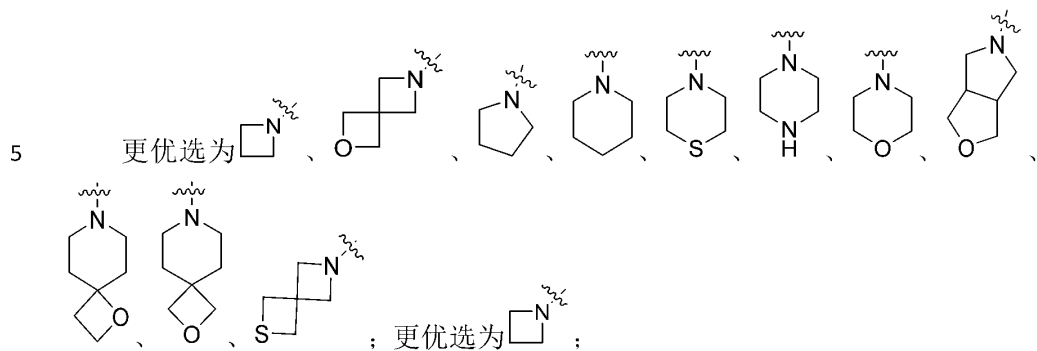
M₉ 为 N、CH；

M₁₀ 为 N、CH；

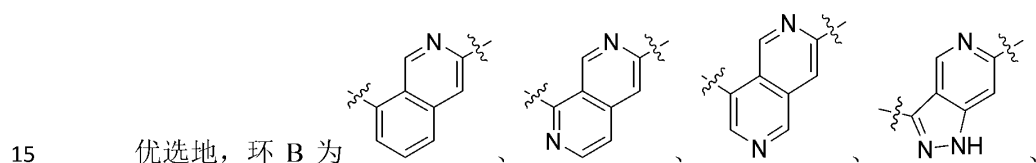
m₁ 为 0、1、2、3 或 4。

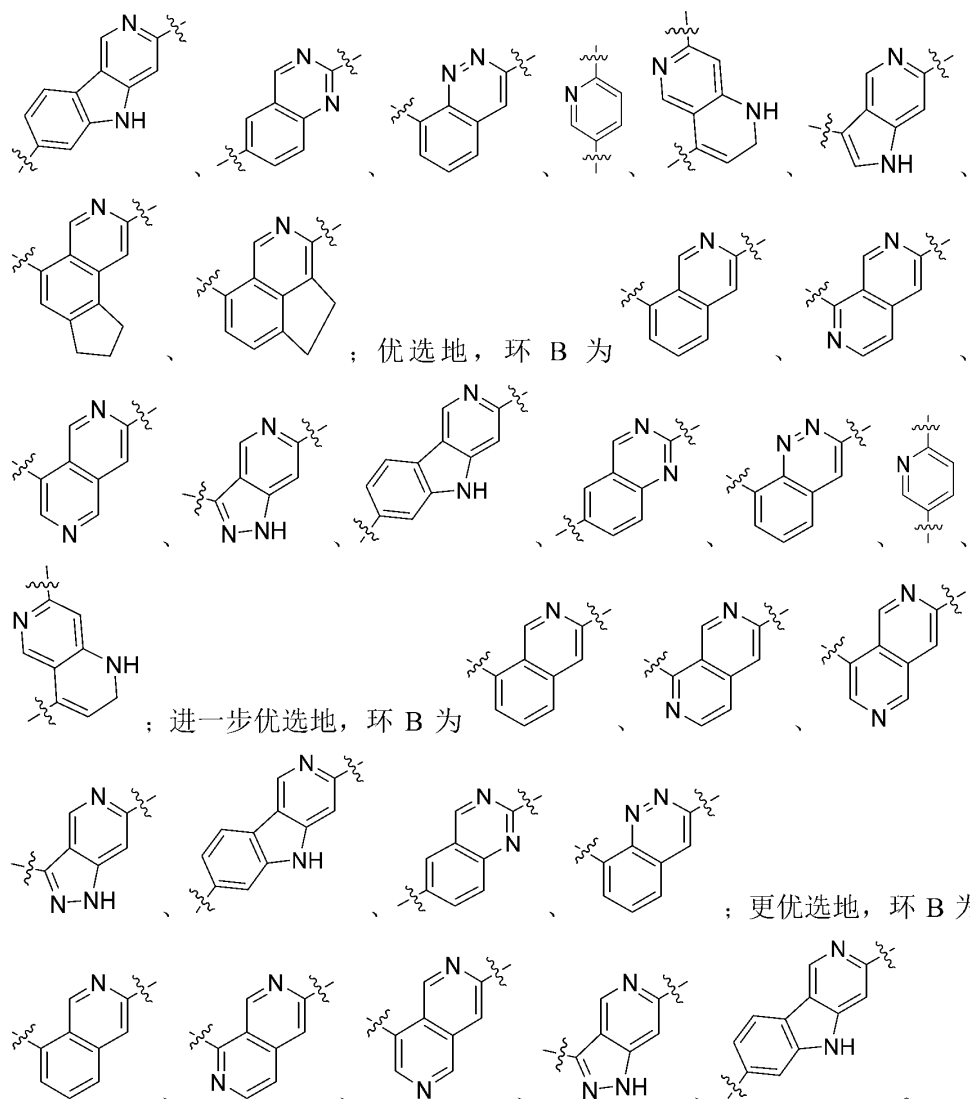
15 在本发明的某些实施方案中，环 A 选自 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，其中，3-12 元杂环基和 5-14 元杂芳基中的杂原子独立地选自氮、氧、硫和磷，杂原子的个数独立地为 1、2、3 或 4；或者，环 A 不存在，L₁ 和 R₁ 直接相连；

优选地，环 A 选自 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基；其中，3-12 元杂环基和 5-14 元杂芳基中的杂原子独立地选自氮、氧、硫和磷，杂原子的个数独立地为 1、2、3 或 4；优选 4-10 元杂环基；更优选 4-6 元单环杂环基、7-9 元螺环杂环基或 8-10 元稠环杂环基；

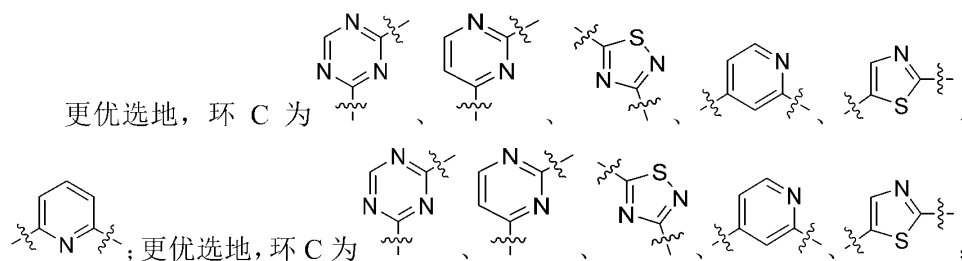


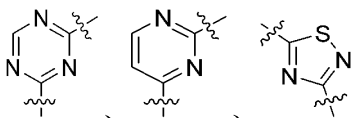
在本发明的某些实施方案中，环 B 选自 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基；其中，3-12 元杂环基和 5-14 元杂芳基中的杂原子独立地选自氮、氧、硫和磷，杂原子的个数独立地为 1、2、3 或 4；优选 5-14 元杂芳基，所述的杂芳基为单环或稠环；优选 8-14 元杂芳基；





在本发明的某些实施方案中, 环 C 选自 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基; 其中, 3-12 元杂环基和 5-14 元杂芳基中的杂原子独立地选自氮、氧、硫和磷, 杂原子的个数独立地为 1、2、3 或 4; 优选 5-6 元杂芳基;





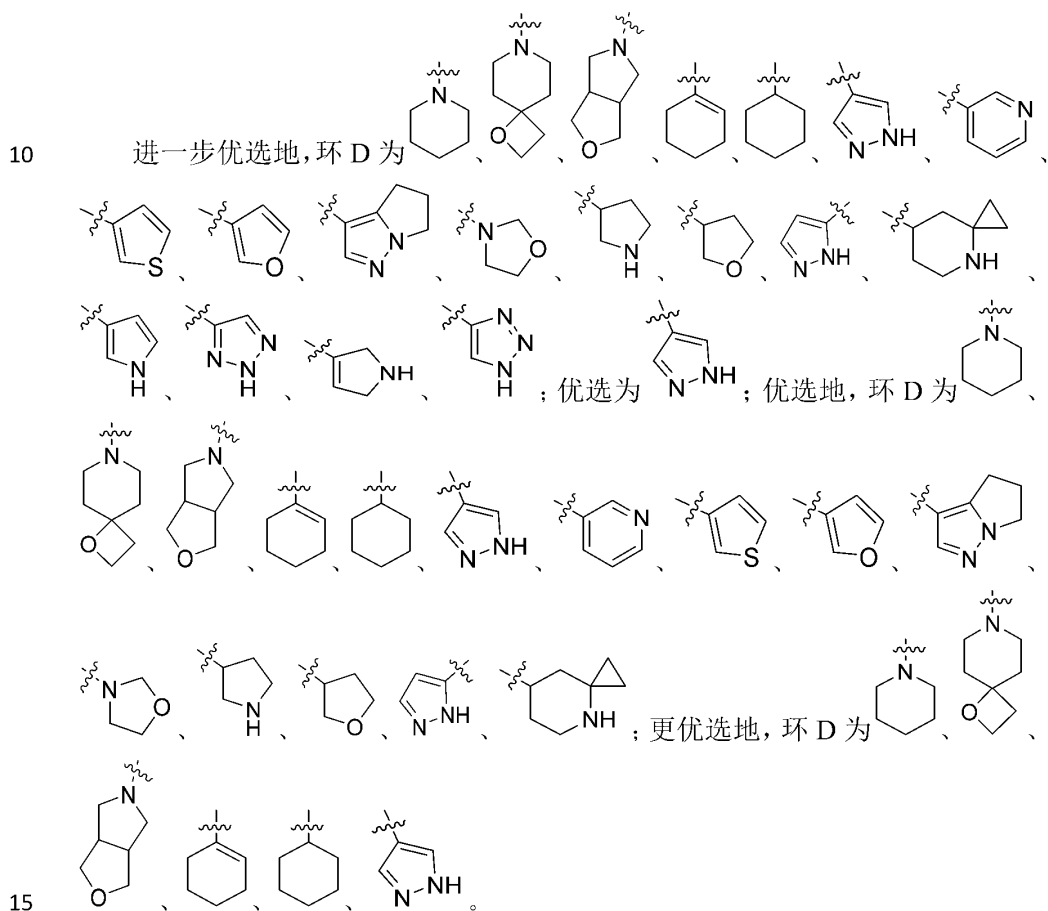
更进一步优选地，环C为 、、。

在本发明的某些实施方案中，环 D 选自 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基；其中，3-12 元杂环基和 5-14 元杂芳基中的杂原子独立地选自氮、氧、硫和磷，杂原子的个数独立地为 1、2、3 或 4；优选 C₃₋₆ 环烷基、

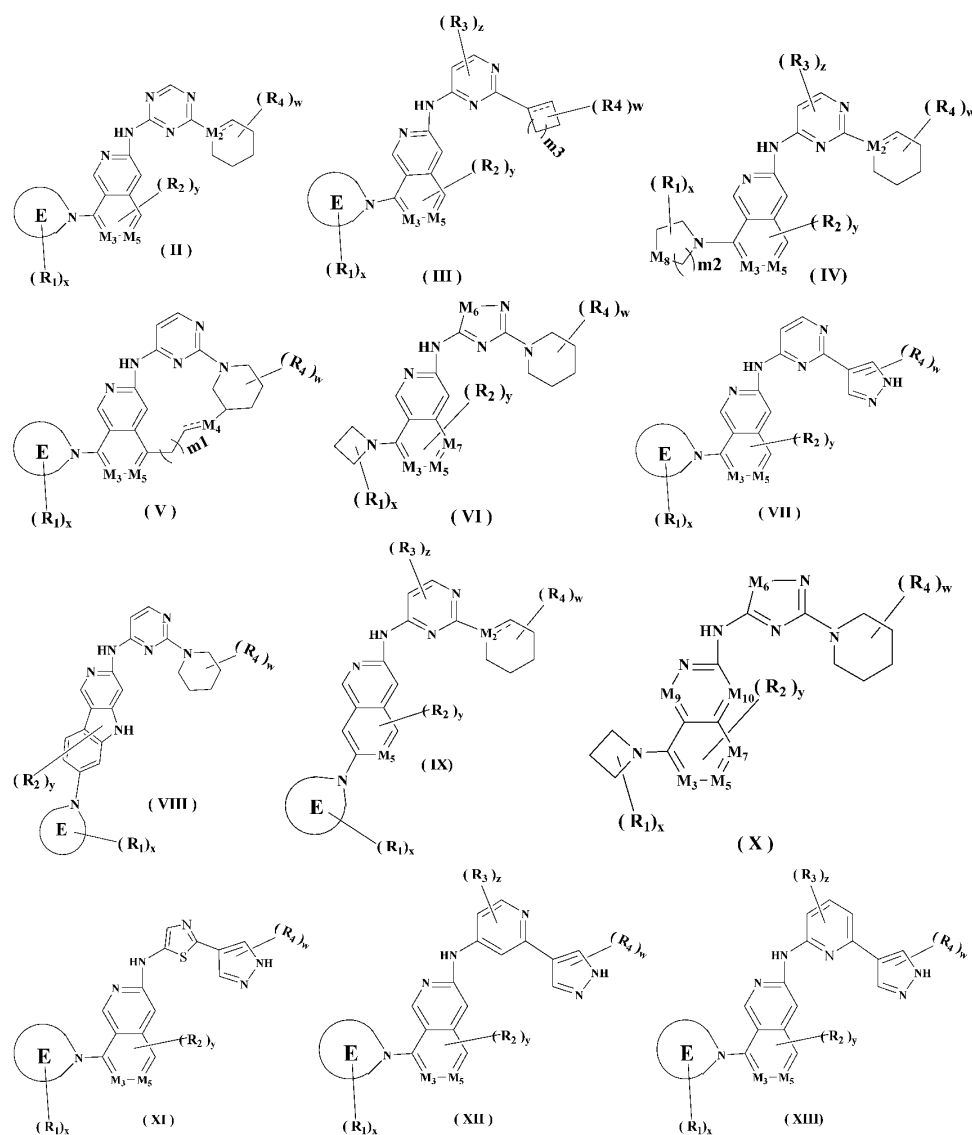
5 5-8 元杂环基、5-8 元杂芳基:

更优选 C₃₋₆ 环烷基、5-8 元杂环基、5-6 元杂芳基；所述的 5-8 元杂环基选自 5-6 元单环杂环基、7-8 元螺环杂环基或 7-8 元稠环杂环基；

更优选 5 元杂芳基、6 元杂芳基、5-6 元单环杂环基、7-8 元螺环杂环基或 7-8 元稠环杂环基；



在本发明的某些实施方案中，所述的式(I)化合物进一步如通式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)或(XIV)所示：



- 5 其中, $\diagup$ 为单键或双键;
 M_1 为 C、N、CH;
 M_2 为 N、NH、CH、CH₂、O 或 S;
 M_3 为 N、CH;
 M_4 为 N、NH、CH、CH₂、O 或 S;
10 M_5 为 N、CH;
 M_6 为 S、CH=CH;
 M_7 为键、N、NH、CH;
 M_8 为 NH、CH₂、O 或 S;
 M_9 为 N、CH;
15 M_{10} 为 N、CH;

环 E 为 4-10 元杂环基；优选含 1-4 个 N、O、S 或 P 的 4-10 元杂环基；m1 为 0、1、2、3 或 4；

m2 为 1、2 或 3；

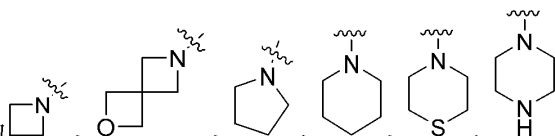
m3 为 1、2、3、4、5 或 6。

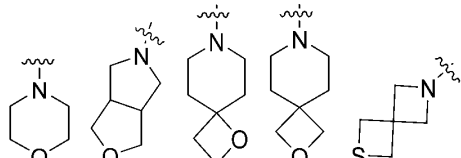
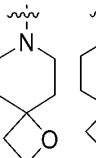
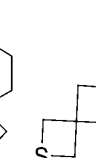
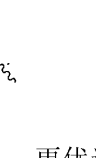
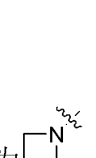
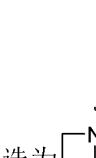
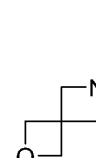
- 5 在本发明的某些实施方案中，对于通式 (VI)，当 M₆ 为 CH=CH，M₇ 为 CH 时，R₁ 不为取代或非取代的 -CH₂S(O)₂R_a。

在本发明的某些实施方案中，对于通式 (VI)，当 M₆ 为 CH=CH，M₇ 为 CH 时，R₁ 不为 -CH₂S(O)₂R_a。

- 10 在本发明的某些实施方案中，对于通式 (VI)，当 M₆ 为 CH=CH，M₇ 为 CH 时，R₁ 不为 -CH₂S(O)₂CH₃、-CHCH₃S(O)₂CH₃、-CH₂S(O)₂CH₂CH₃。

在本发明的某些实施方案中，环 E 选自 4-6 元单环杂环基、7-9 元螺环杂环

基或 8-10 元稠环杂环基；优选为 、、、、、、

、、、、、、、、、、、、

其中, R₅、R₆、R₇和R₈独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆羟烷基;优选地, R₅、R₆、R₇和R₈独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基;更优选地, R₅、R₆、R₇和R₈独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基;

n₆为0、1或2。

10 在本发明的某些实施方案中, R₆为甲基、氘代甲基、氟、氯。

在本发明的某些实施方案中, R₅和R₇独立地为甲基、乙基、正丙基或异丙基, 优选异丙基。

在本发明的某些实施方案中, R₈为-OCH₂CF₃、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CH₂F、-OCHF₂CF₃、-OCF₂CF₃, 优选-OCH₂CF₃。

15 在本发明的某些实施方案中, n₆为0。

在本发明的某些实施方案中, L₁选自键、取代或未取代的C₂₋₆烯基、取代或未取代的C₂₋₆炔基、-(CH₂)_n-、-(CH₂)_nC(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-、-(CH₂)_nC(O)NR_{aa}(CH₂)_{n1}-、-(CH₂)_n(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-、-(CR_{aa}R_{bb})_nO(CH₂)_{n1}-、-(CH₂)_nO(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-、-(CR_{aa}R_{bb})_{n3}S(CH₂)_{n4}-、-(CH₂)_nS(CR_{aa}R_{bb})_{n3}-、-(CR_{aa}R_{bb})_{n3}(CH₂)_nNR_{cc}-、-(CH₂)_nNR_{aa}(CR_{bb}R_{cc})_n-、-(CH₂)_nNR_{aa}C(O)-、-(CH₂)_nP(O)_pR_{aa}-、-(CH₂)_nS(O)_m-、-(CH₂)_nS(O)_mNR_{aa}-和-(CH₂)_nNR_{aa}S(O)_m-; 优选为键。

在本发明的某些实施方案中, R₁选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、-(CH₂)_nOR_a、-(CH₂)_nP(O)_p(R_a)_{n5}、-(CH₂)_nS(O)_pR_{aa}N(R_{aa})、-(CH₂)_nN=S(O)(R_{aa})₂、-(CH₂)_nS(O)_mR_a或-(CH₂)_nC(O)R_a, 所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基、-OR_{aa}、-S(O)R_{aa}N(R_{aa})、-N=S(O)(R_{aa})₂、-P(O)_p(R_{aa})_{n5}、-S(O)_mR_{aa}、-Se(O)_mR_{aa}或-C(O)R_{aa}中的一个或多个取代; 或者, 其中两个R₁与他们之间的原子相连形成C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基, 所述的C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基中的一个或多个取代。

在本发明的某些实施方案中， R_1 选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 $-OR_a$ 、 $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ 、 $-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$ ，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-12 元杂芳基、 $-OR_{aa}$ 、 $-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$ 、 $-S(O)_mR_{aa}$ 、 $-Se(O)_mR_{aa}$ 或 $-C(O)R_{aa}$ 中的一个或多个取代；或者，其中两个 R_1 与他们之间的原子相连形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，所述的 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基中的一个或多个取代；

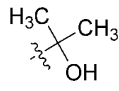
优选地， R_1 选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 $-OR_a$ 、 $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ 、 $-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$ ，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-12 元杂芳基、 $-OR_{aa}$ 、 $-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$ 、 $-S(O)_mR_{aa}$ 或 $-C(O)R_{aa}$ 中的一个或多个取代；

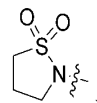
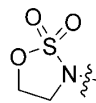
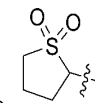
优选地， R_1 选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-12 元杂芳基、 $-OR_a$ 、 $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ 、 $-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$ ，所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-12 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 $-OR_{aa}$ 、 $-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$ 、 $-S(O)_mR_{aa}$ 或 $-C(O)R_{aa}$ 中的一个或多个取代；

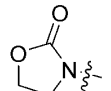
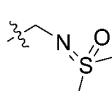
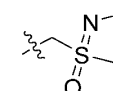
或者，其中两个 R_1 与他们之间的原子相连形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，所述的 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基中的一个或多个取代；

优选地, 其中两个 R_1 与他们之间的原子相连形成 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基, 所述的 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基中的一个或多个取代。

在本发明的某些实施方案中, R_1 为 $-CH_2S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2Se(O)_2CH_3$ 、-

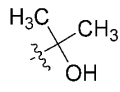
$CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2S(O)_2F$ 、 $-NCH_3S(O)_2CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、甲基、氢、、甲氧基、氰基、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH(CN)_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、氧代、羟基、-

CH_2COCH_3 、 $-COCH_3$ 、 $-CH_2P(O)(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NO_2$ 、、、、

10 、、; 或者, 其中两个 R_1 与他们之间的原子相连形

成 3-12 元杂环基, 优选为 、、。

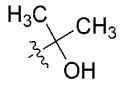
在本发明的某些实施方案中, R_1 为 $-CH_2S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2Se(O)_2CH_3$ 、-

$CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2S(O)_2F$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、甲基、氢、、甲氧基、氰基、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH(CN)_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、氧代、羟基、 $-CH_2COCH_3$ 、 $-COCH_3$ 、

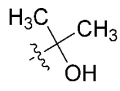
15 $-CH_2P(O)(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NO_2$; 或者, 其中两个 R_1 与他们之间的原子相连形成 3-12

元杂环基, 优选为 、、。

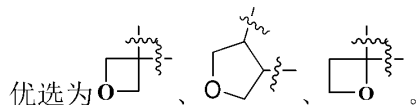
在本发明的某些实施方案中, R_1 为 $-CH_2S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2Se(O)_2CH_3$ 、-

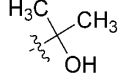
$CH_2S(O)_2CH_3$ 、甲基、氢、、甲氧基、氰基、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH(CN)_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、氧代、羟基、 $-CH_2COCH_3$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CH_2P(O)(CH_3)_2$; 或者, 其中

20 两个 R_1 与他们之间的原子相连形成 3-12 元杂环基, 优选为 、、、。

在本发明的某些实施方案中, R_1 为 $-CH_2S(O)_2CH_3$ 、甲基、氢、、甲

氧基、氰基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、氧代、羟基、 $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$ ；或者，其中两个 R_1 与他们之间的原子相连形成 3-12 元杂环基，



在本发明的某些实施方案中， R_1 为 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、甲基、氢、、甲
5 氧基、氰基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、氧代、羟基、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$ ；

或者，其中两个 R_1 与他们之间的原子相连形成 3-12 元杂环基，优选为 。

在本发明的某些实施方案中， L_2 选自键、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、 $-(\text{CH}_2)_n$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})(\text{CR}_{\text{aa}}\text{R}_{\text{bb}})_{\text{n}1-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{aa}}(\text{CH}_2)_{\text{n}1-}$ 、
10 $-(\text{CH}_2)_n(\text{CR}_{\text{aa}}\text{R}_{\text{bb}})_{\text{n}2-}$ 、 $-(\text{CR}_{\text{aa}}\text{R}_{\text{bb}})_n\text{O}(\text{CH}_2)_{\text{n}1-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CR}_{\text{aa}}\text{R}_{\text{bb}})_{\text{n}1-}$ 、 $-(\text{CR}_{\text{aa}}\text{R}_{\text{bb}})_{\text{n}3}\text{S}(\text{CH}_2)_{\text{n}4-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CR}_{\text{aa}}\text{R}_{\text{bb}})_{\text{n}3-}$ 、 $-(\text{CR}_{\text{aa}}\text{R}_{\text{bb}})_{\text{n}3}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{\text{cc}}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{\text{aa}}(\text{CR}_{\text{bb}}\text{R}_{\text{cc}})_{\text{n}-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{\text{aa}}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{P}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}_{\text{aa}}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_{\text{m}-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_{\text{m}}\text{NR}_{\text{aa}}-$ 和 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{\text{aa}}\text{S}(\text{O})_{\text{m}-}$ ；优选为 $-\text{NH}-$ 。

在本发明的某些实施方案中， R_2 选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 $-\text{OR}_{\text{a}}$ 、 $-\text{P}(\text{O})_{\text{p}}(\text{R}_{\text{a}})_{\text{n}5}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{m}}\text{R}_{\text{a}}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{a}}$ ，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、 $-\text{OR}_{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(\text{O})_{\text{p}}(\text{R}_{\text{aa}})_{\text{n}5}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{m}}\text{R}_{\text{aa}}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{aa}}$ 中的一个或多个取代；优选地， R_2 选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、 $-\text{OR}_{\text{a}}$ 、 $-\text{P}(\text{O})_{\text{p}}(\text{R}_{\text{a}})_{\text{n}5}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{m}}\text{R}_{\text{a}}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{a}}$ ，所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-2} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 $-\text{OR}_{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(\text{O})_{\text{p}}(\text{R}_{\text{aa}})_{\text{n}5}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{m}}\text{R}_{\text{aa}}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{aa}}$ 中的一个或多个取代；更优选地， R_2 为异丙基、氰基、三氟甲基、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ；进一步优选地， R_2 为异丙基、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 。

在本发明的某些实施方案中， R_2 为氧代、氟、异丙基、氰基、三氟甲基、-

NHCH(CH₃)₃、-OCH₂CF₃。

在本发明的某些实施方案中，L₃选自键、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、-(CH₂)_n-、-(CH₂)_nC(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-、-(CH₂)_nC(O)NR_{aa}(CH₂)_{n1}-、
 5 -(CH₂)_n(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-、-(CR_{aa}R_{bb})_nO(CH₂)_{n1}-、-(CH₂)_nO(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-、-
 (CR_{aa}R_{bb})_{n3}S(CH₂)_{n4}-、-(CH₂)_nS(CR_{aa}R_{bb})_{n3}-、-(CR_{aa}R_{bb})_{n3}(CH₂)_nNR_{cc}-、-
 (CH₂)_nNR_{aa}(CR_{bb}R_{cc})_n-、-(CH₂)_nNR_{aa}C(O)-、-(CH₂)_nP(O)_pR_{aa}-、-(CH₂)_nS(O)_m-、-
 (CH₂)_nS(O)_mNR_{aa}-和-(CH₂)_nNR_{aa}S(O)_m-；优选为键。

在本发明的某些实施方案中，R₃选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、
 10 氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、-OR_a、-P(O)_p(R_a)_{n5}、-S(O)_mR_a
 或-C(O)R_a，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤
 代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环
 基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、
 氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆
 15 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂
 环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基、-OR_{aa}、-P(O)_p(R_{aa})_{n5}、-S(O)_mR_{aa} 或-C(O)R_{aa} 中
 的一个或多个取代；优选地，R₃选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、
 氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₁₀ 环
 20 烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基、-OR_a、-P(O)_p(R_a)_{n5}、-S(O)_mR_a
 或-C(O)R_a，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷
 基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基任选地可以进一步
 被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、
 C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟
 25 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、-OR_{aa}、-P(O)_p(R_{aa})_{n5}、
 -S(O)_mR_{aa} 或-C(O)R_{aa} 中的一个或多个取代；或者，R₃ 和 R₄ 相连形成 5-10 元杂环
 基；更优选地，R₃ 为氢。

在本发明的某些实施方案中，-R₃-R₄-为-OCH₂-。

在本发明的某些实施方案中，R₃选自氢、甲氧基、甲基、氟、氯、溴、三氟
 甲基、氰基、环丙基或-COCH₃。

在本发明的某些实施方案中，R₄选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、
 30 氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、-OR_a、-P(O)_p(R_a)_{n5}、-S(O)_mR_a
 或-C(O)R_a，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷
 基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步
 35 被 R₄₋₁ 中的一个或多个取代；R₄₋₁ 选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、
 氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋

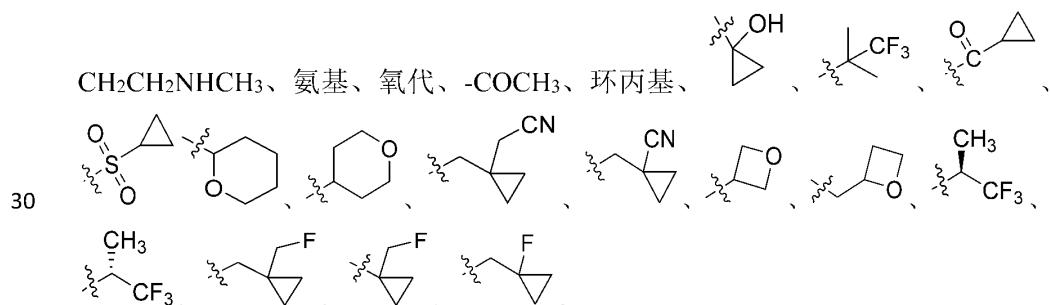
6 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基、-OR_{aa}、-P(O)_p(R_{aa})_{n5}、-S(O)_mR_{aa} 或 -C(O)R_{aa}；任选地，R₄₋₁ 被氢、氖、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个取代，其中，氨基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基，任选地被氢、氖、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基中的一个或多个取代。

10 在本发明的某些实施方案中，R₄ 选自氢、氖、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基、-OR_{aa}、-P(O)_p(R_{aa})_{n5}、-S(O)_mR_{aa} 或 -C(O)R_{aa}，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-10 元杂芳基任选地可以进一步

15 被 R₄₋₁ 中的一个或多个取代；R₄₋₁ 选自氢、氖、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基、-OR_{aa}、-P(O)_p(R_{aa})_{n5}、-S(O)_mR_{aa} 或 -C(O)R_{aa}；任选地，R₄₋₁ 被氢、氖、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个取代，其中，氨基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基，任选地被氢、氖、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基中的一个或多个取代。

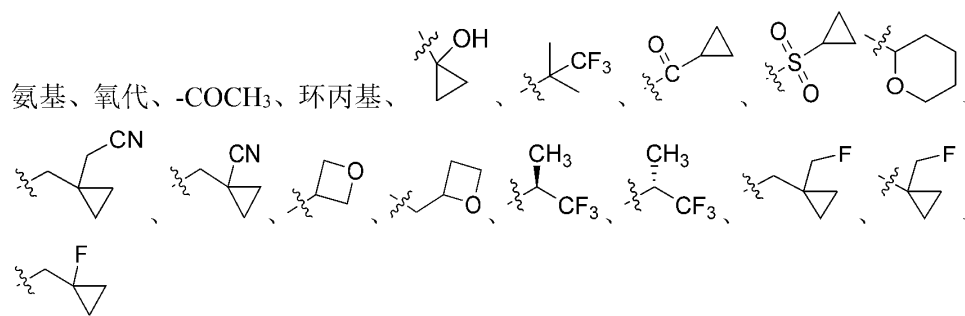
25

在本发明的某些实施方案中，R₄为氟、氯、甲基、羟基、甲氧基、硝基、氧代、-CD₃、-OCD₃、-CH₂F、-CHF₂、CH₂CF₃、-CH₂CH₂F、氢、-CH₂OCH₃、-CF₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CN、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂NH₂、-

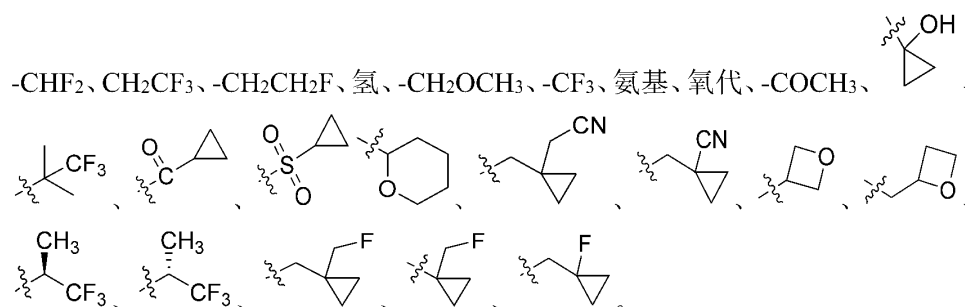


在本发明的某些实施方案中，R₄为氟、氯、甲基、羟基、甲氧基、硝基、氧

代、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 CH_2CF_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、氢、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、



5 在本发明的某些实施方案中， R_4 为氟、甲基、羟基、甲氧基、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、

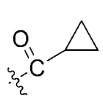
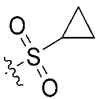
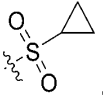


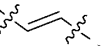
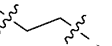
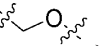
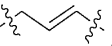
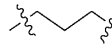
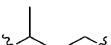
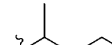
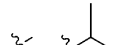
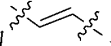
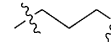
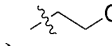
10 在本发明的某些实施方案中， R_4 选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 $-\text{OR}_a$ 、 $-\text{P}(\text{O})_p(\text{R}_a)_{n5}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_a$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ ，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、

15 氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、 $-\text{OR}_{aa}$ 、 $-\text{P}(\text{O})_p(\text{R}_{aa})_{n5}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{aa}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{aa}$ 中的一个或多个取代；优选的， R_4 选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、

20 氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、 $-\text{OR}_a$ 、 $-\text{P}(\text{O})_p(\text{R}_a)_{n5}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_a$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ ，所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基任选地可以进一步

25 被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 $-\text{OR}_{aa}$ 、 $-\text{P}(\text{O})_p(\text{R}_{aa})_{n5}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{aa}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{aa}$ 中的一个或多个取代；更优选的， R_4 为氟、甲基、羟基、甲

氧基、 $-\text{OCD}_3$ 、氢、、；进一步优选的， R_4 为氟、甲基、羟基、甲氧基、 $-\text{OCD}_3$ 、氢、。

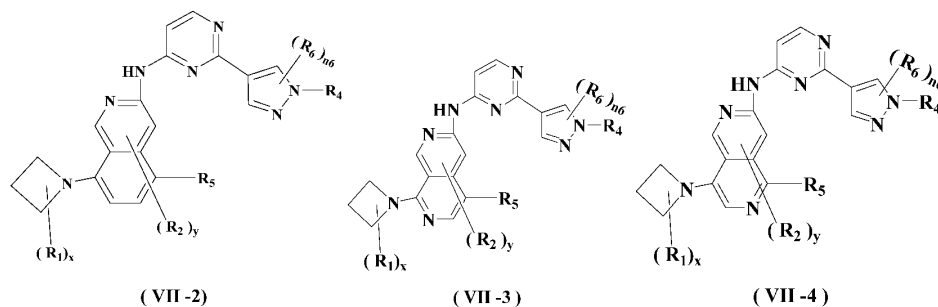
在本发明的某些实施方案中，其中一个 R_2 和一个 R_4 与它们之间原子相连形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个取代；优选地，其中， $-\text{R}_2-\text{R}_4-$ 为 、、、、、、、、；更优选地，其中， $-\text{R}_2-\text{R}_4-$ 为 、、、、、。

在本发明的某些实施方案中， R_a 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个取代取代。优选的， R_a 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基中的一个或多个取代。

在本发明的某些实施方案中， R_{aa} 、 R_{bb} 和 R_{cc} 各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、

氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基中的一个或多个取代取代。优选的，R_{aa}、R_{bb}和R_{cc}各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃羟烷基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃羟烷基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、卤代C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃羟烷基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基中的一个或多个取代。

在本发明的某些实施方案中，所述的化合物进一步如通式(VII-2)、(VII-3)或(VII-4)所示：



R₁独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃羟烷基、C₃₋₈环烷基、3-10元杂环基、-(CH₂)_nOR_{aa}、-(CH₂)_nP(O)_p(R_{aa})_{n5}、-(CH₂)_nS(O)R_{aa}N(R_{aa})、-(CH₂)_nN=S(O)(R_{aa})₂、-(CH₂)_nS(O)_mR_{aa}或-(CH₂)_nC(O)R_{aa}，所述的氨基、C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₃₋₈环烷基、3-10元杂环基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、卤代C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃羟烷基、-OR_{aa}、-S(O)R_{aa}N(R_{aa})、-N=S(O)(R_{aa})₂、-P(O)_p(R_{aa})_{n5}、-S(O)_mR_{aa}或-C(O)R_{aa}中的一个或多个取代；

R₂独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃烷基、卤代C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃羟烷基；

R₄独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃羟烷基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基、-S(O)_mR_a或-C(O)R_a，所述的氨基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃羟烷基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环基任选地可以进一步被R₄₊₁中的一个或多个取代；R₄₊₁独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、

- 硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基；任选地，R₄₋₁ 被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、
- 5 卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个取代，其中，氨基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基，任选地被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基
- 10 基中的一个或多个取代；优选地，R₄₋₁ 选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基；任选地，R₄₋₁ 被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基，其中，氨基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、
- 15 C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基，任选地被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基中的一个或多个取代；
- 20 R₅ 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基、氘代 C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基和氘代 C₁₋₃ 烷基任选地可以进一步被氘、卤素、氰基、羟基、硝基、C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基或氘代 C₁₋₃ 烷基中的一个或多个取代；优选地，R₅ 选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、
- 25 氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基；
- R₆ 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、-S(O)_mR_a 或 -C(O)R_a，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环基任
- 30 选地可以进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基和 C₁₋₃ 烷基中的一个或多个取代；优选地，R₆ 选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基；
- R_a 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基；优选地，R_a 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、
- 35 C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元

杂环基；

R_{aa} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基；

x 为 0、1、2、3；

5 y 为 0、1、2、3；

p 为 0、1、2 或 3；

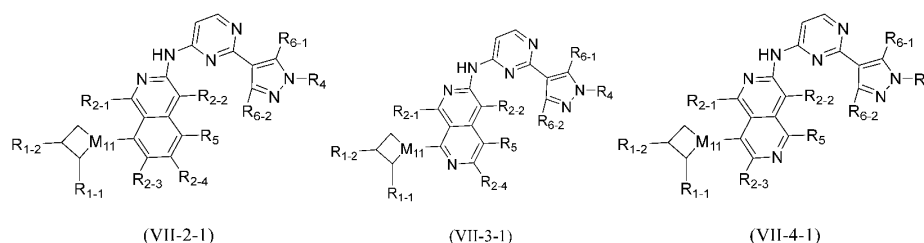
n 为 0、1、2 或 3；

m 为 0、1、2 或 3；

n5 为 0、1、2 或 3；

10 n6 为 0、1 或 2。

在本发明的某些实施方案中，所述的化合物进一步如通式 (VII-2-1)、(VII-3-1) 或 (VII-4-1) 所示：

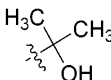


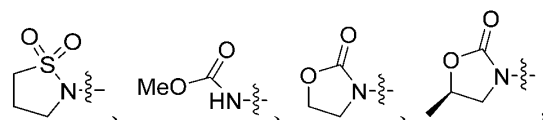
其中，

15 M_{11} 独立地为 CH 或 N；

R_{1-1} 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基；

R_{1-2} 独立地选自氨基、羟基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基，所述的氨基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、
20 $-C(O)R_{ee}$ 、 $-OR_{ee}$ 、 $-P(O)_p(R_{ee})_{n5}$ 、 $-S(O)_m R_{ee}$ 中的一个或多个取代；优选地， R_{1-2} 选自 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-NCH_3S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2SOCH_3$ 、 $-CH_2NO_2$ 、甲基、

氢、、甲氧基、氰基、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH(CN)_2$ 、羟基、 $-CH_2COCH_3$ 、



25 R_{2-1} 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基；

R_{2-2} 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基；

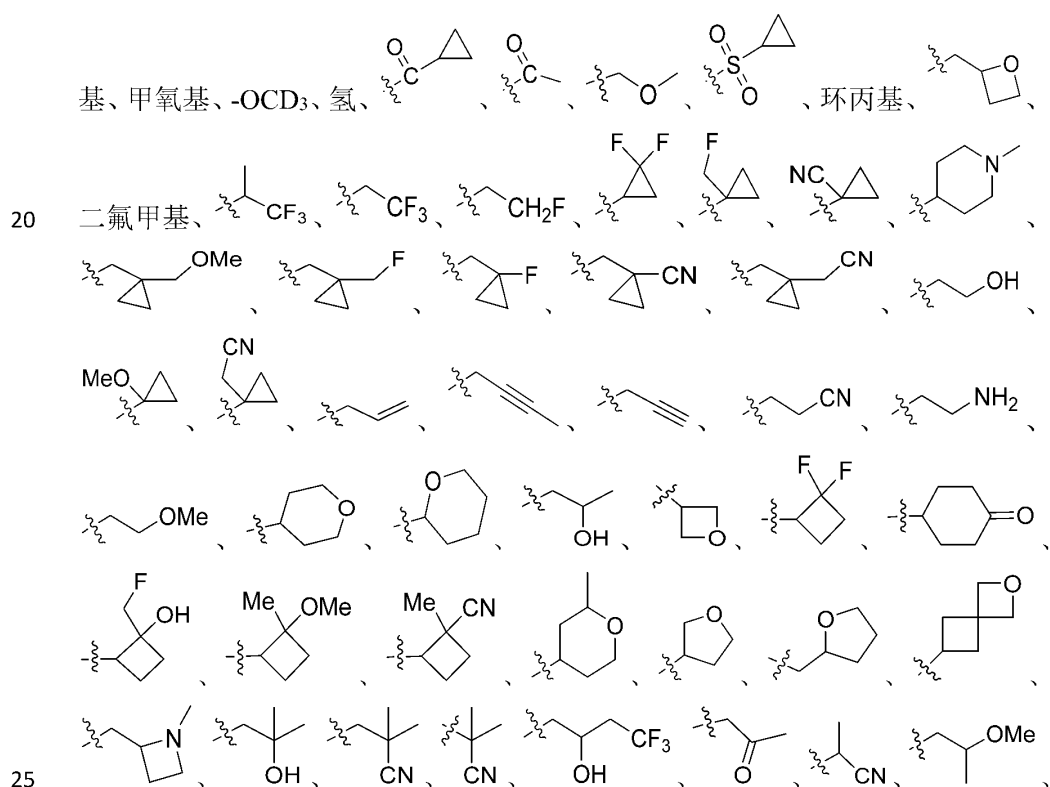
R_{2-3} 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基；

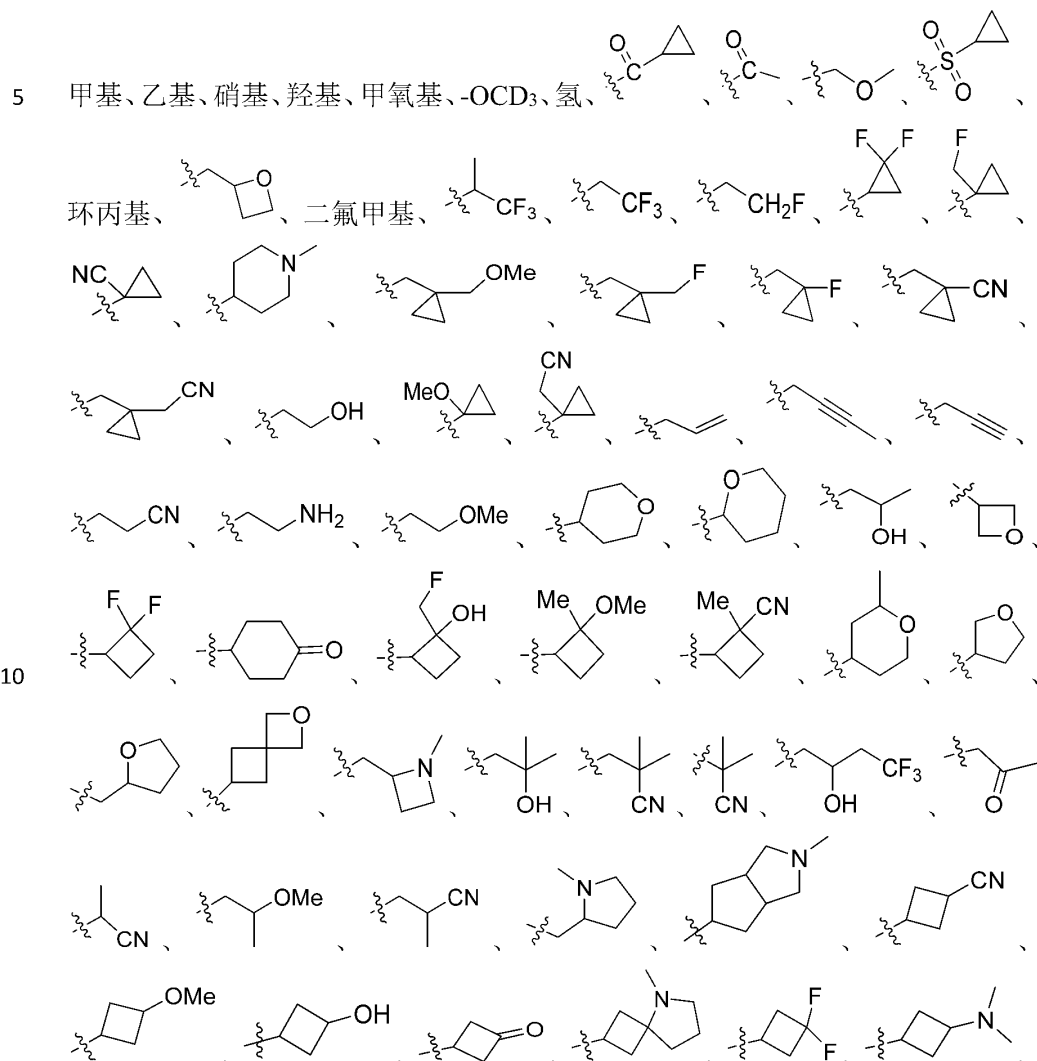
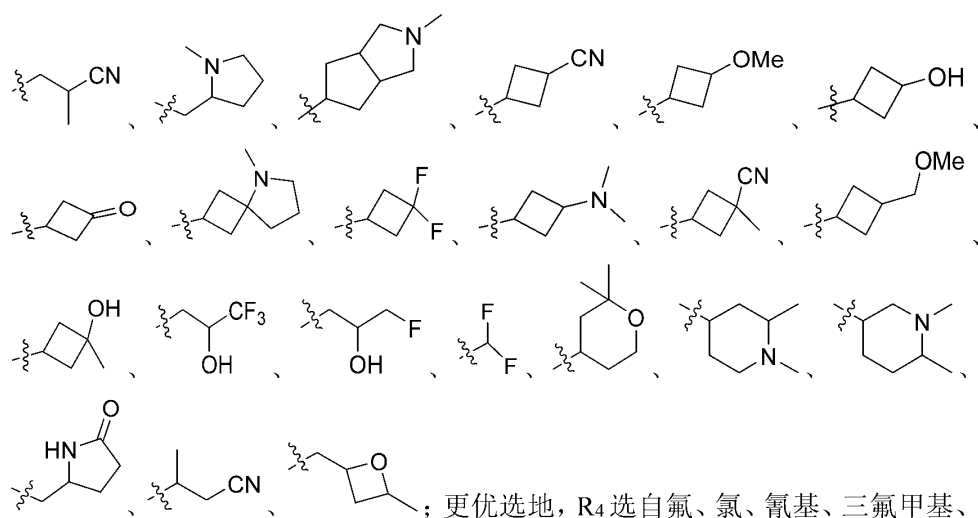
R_{2-4} 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基；

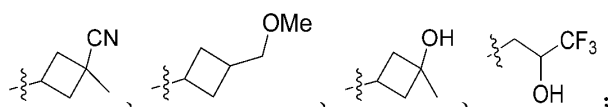
R₅ 独立地选自氨基、C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基或氘代 C₁₋₃ 烷基, 所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基和氘代 C₁₋₃ 烷基任选地可以进一步被氘、卤素、氰基、羟基、硝基、C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基或氘代 C₁₋₃ 烷基中的一个或多个取代;

R₄ 独立地选自卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-8 元杂环基、-S(O)_mR_d 或 -C(O)R_d, 所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基和 3-8 元杂环基任选地可以进一步被一个或多个 R₄₋₁ 取代;

R₄₋₁ 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基; 任选地, R₄₋₁ 被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个取代, 其中, 氨基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基, 任选地被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基中的一个或多个取代; 优选地, R₄ 选自氟、氯、氰基、三氟甲基、甲基、乙基、硝基、羟







R_{6-1} 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 氧代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基；

R_{6-2} 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 $-S(O)_mR_e$ 或 $-C(O)R_e$ ，所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环基任选地可以进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基和 C_{1-3} 烷基中的一个或多个取代；

R_d 独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-3} 氧代烷基；

R_e 独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-3} 氧代烷基；

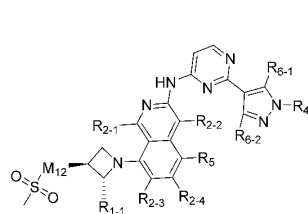
R_{ee} 独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-3} 氧代烷基；

m 独立地为 0、1 或 2；

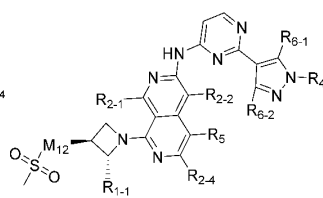
p 独立地为 0、1 或 2；

n_5 独立地为 0、1 或 2。

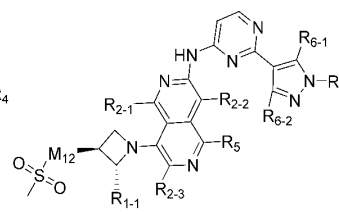
在本发明的某些实施方案中，所述的化合物进一步如通式 (VII-2-1-1)、(VII-3-1-1) 或 (VII-4-1-1) 所示：



(VII-2-1-1)



(VII-3-1-1)



(VII-4-1-1)

其中，

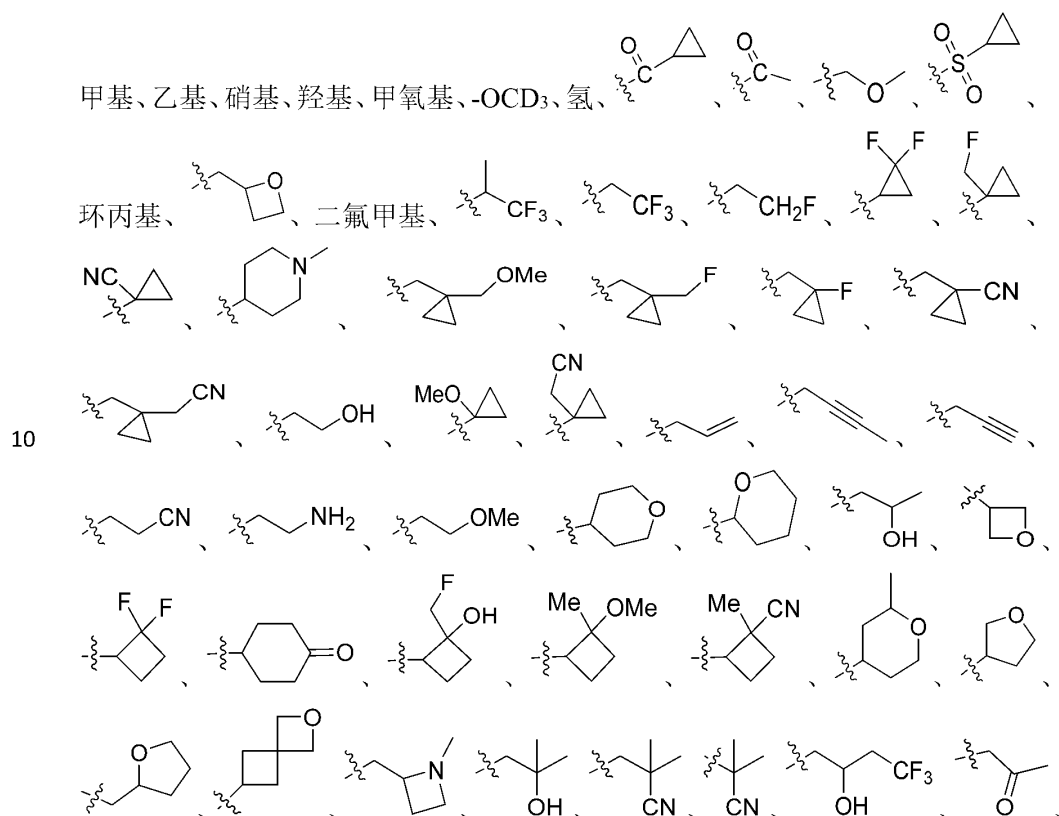
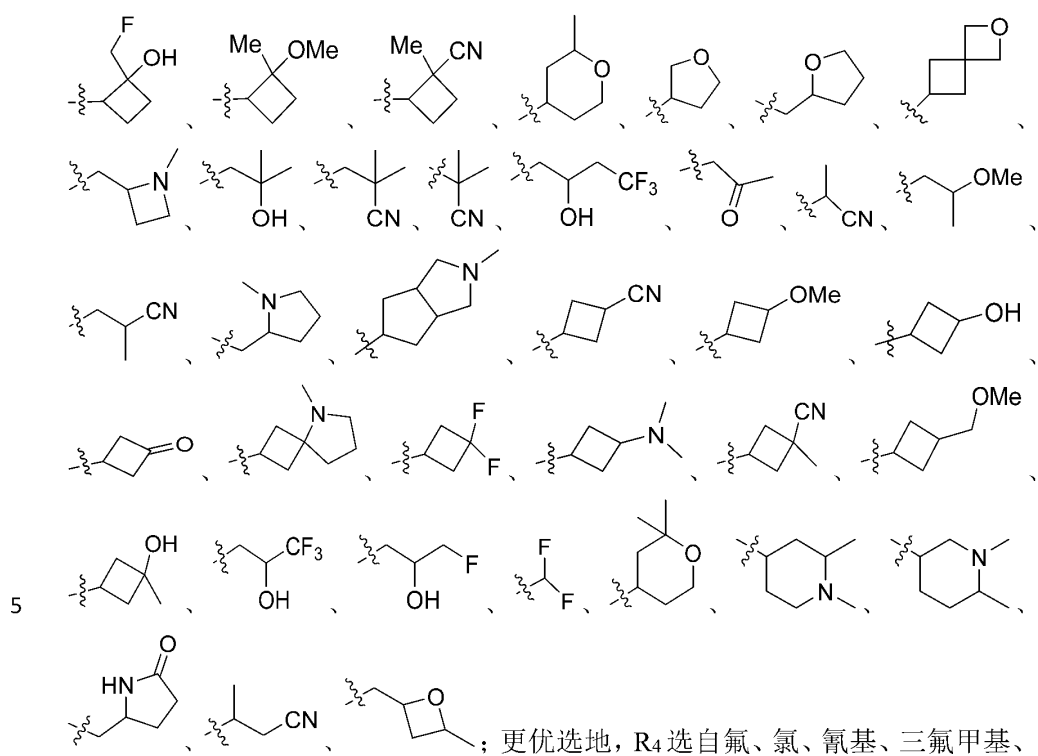
M_{12} 独立地选自键、 NR_9 或 $CR_{10}R_{11}$ ；

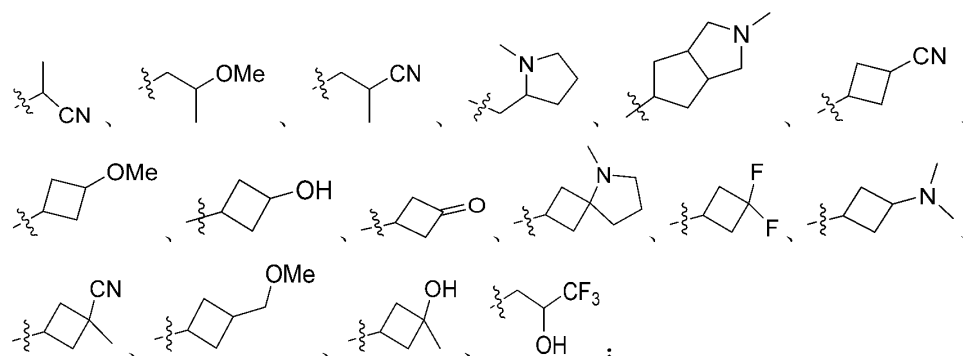
R_9 独立地选自氢、氘、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基；

R_{10} 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基；

R_{11} 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基；

R_{1-1} 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基；





R_{6-1} 独立地选自氢、氘、氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、

5 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基；

R_{6-2} 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 $-S(O)_mR_e$ 或 $-C(O)R_e$ ，所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3-8 元杂环基任

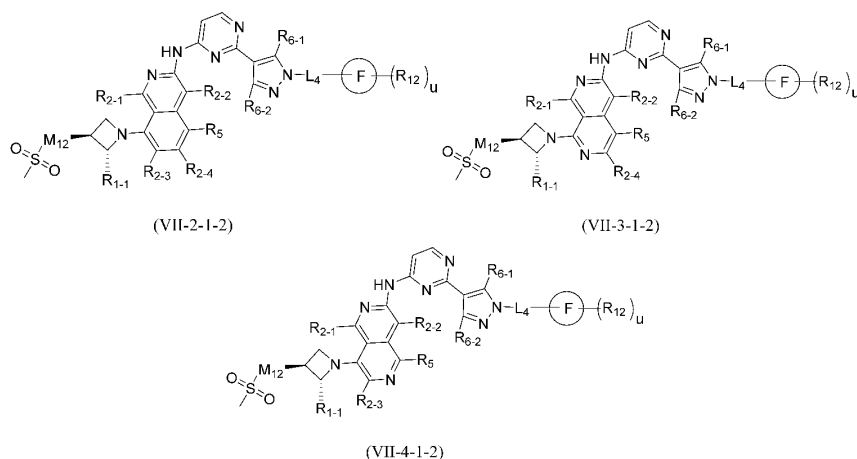
10 个取代；

R_d 独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 氘代烷基；

R_e 独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 氘代烷基；

15 m 独立地为 0、1 或 2。

在本发明的某些实施方案中，所述的化合物进一步如通式 (VII-2-1-2)、(VII-3-1-2) 或 (VII-4-1-2) 所示：



20 其中，

M_{12} 独立地选自键、 NR_9 或 $CR_{10}R_{11}$ ；

R_9 独立地选自氢、氘、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基；

R_{10} 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或

三氟甲基；

R₁₁ 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基；

5 R₁₋₁ 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基；

R₂₋₁ 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基；

R₂₋₂ 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基；

R₂₋₃ 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基；

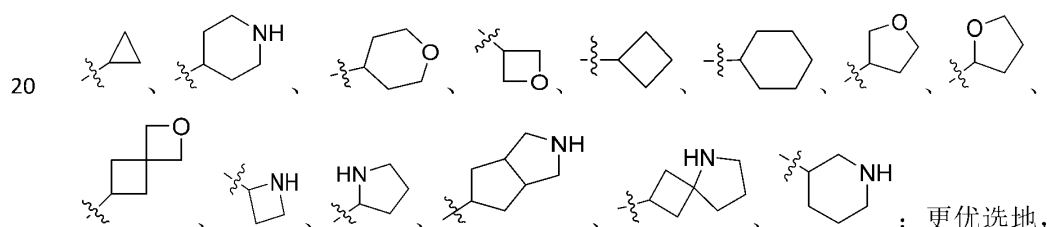
R₂₋₄ 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基；

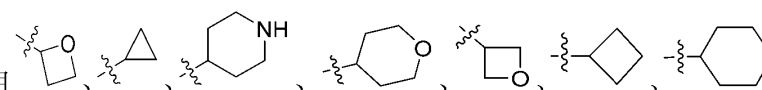
10 R₅ 独立地选自氨基、C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基或氘代 C₁₋₃ 烷基，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基或氘代 C₁₋₃ 烷基任选地可以进一步被氘、卤素、氰基、羟基、硝基、C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基和氘代 C₁₋₃ 烷基中的一个或多个取代；

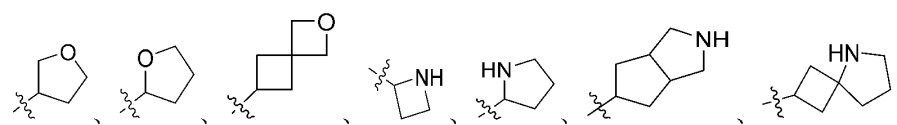
优选地，R₅ 独立地选自异丙基、-CH(Me)OMe、或-N(Me)₂；

15 L₄ 独立地选自键、C₁₋₃ 亚烷基、C₂₋₄ 亚烯基、C₂₋₄ 亚炔基、-(CH₂)_{n7}NH(CH₂)_{n8}-、-(CH₂)_{n9}O(CH₂)_{n10}-，所述的 C₁₋₃ 亚烷基、C₂₋₄ 亚烯基、C₂₋₄ 亚炔基、-(CH₂)_{n7}NH(CH₂)_{n8}-、-(CH₂)_{n9}O(CH₂)_{n10}-任选地被卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基中的一个或多个取代；

环 F 独立地选自 C₃₋₆ 环烷基或 3-8 元杂环基；优选地，环 F 独立地选自



环 F 独立地选自 ；更优选地，



25 R₁₂ 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基；所述的 C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基，任选地被卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、

C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基中的一个或多个取代；

R₆₋₁ 独立地选自氢、氘、氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基；

5 R₆₋₂ 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、-S(O)_mR_e 或 -C(O)R_e，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₆ 环烷基和 3-8 元杂环基任选地可以进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基中的一个或多个取代；

10 R_d 独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基；

R_e 独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基；

m 独立地为 0、1 或 2；

n₇ 独立地为 0、1 或 2；

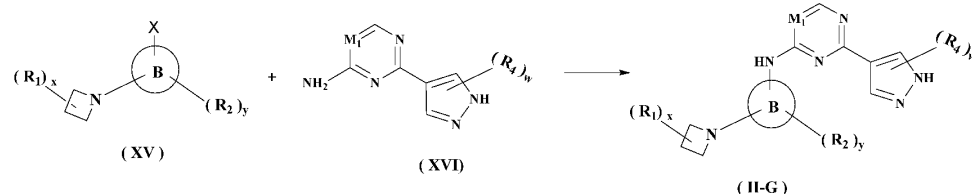
15 n₈ 独立地为 0、1 或 2；

n₉ 独立地为 0、1 或 2；

n₁₀ 独立地为 0、1 或 2；

u 独立地为 0、1 或 2。

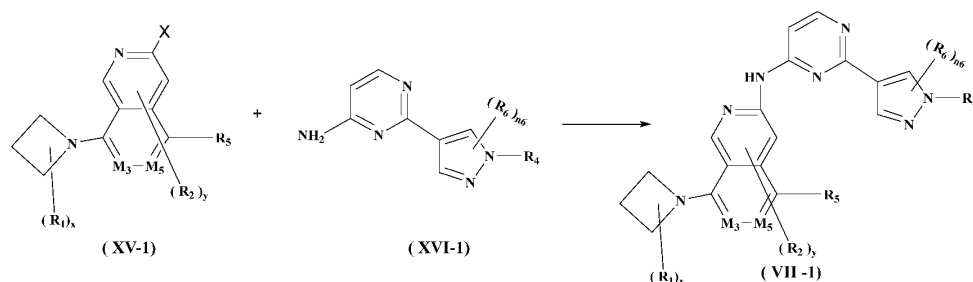
20 本发明还提供一种上述通式 (II-G) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的制备方法，其特征在于，其包含以下步骤：将式(XV)所示化合物和式(XVI)所示化合物反应得到式(II-G)所示化合物，



其中，X 为卤素，优选为氯；

R₁、x、环 B、R₂、y、M₁、R₄ 和 w 同前所述。

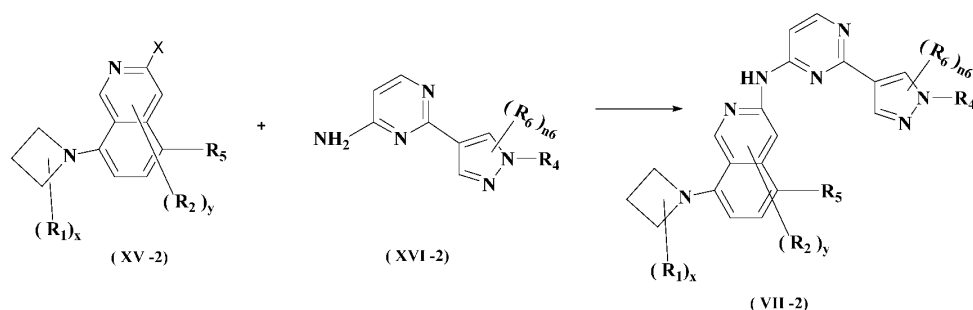
25 本发明还提供一种上述通式 (VII-1) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的制备方法，其特征在于，其包含以下步骤：将式(XV-1)所示化合物和式(XVI-1)所示化合物反应得到式(VII-1)所示化合物，



其中, X 为卤素, 优选为氯;

R₁、x、M₃、M₅、R₅、R₂、y、R₆、R₄ 和 n₆ 同前所述。

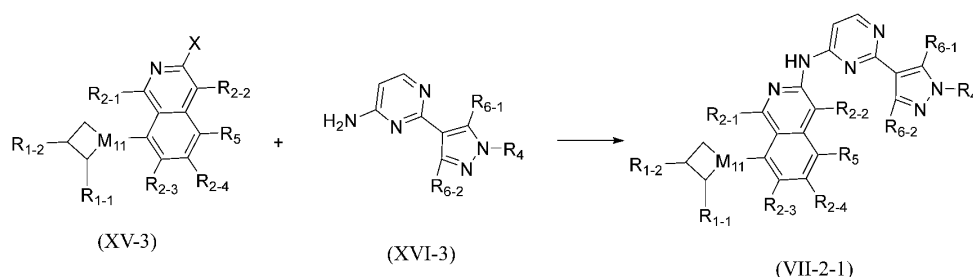
5 本发明还提供一种上述通式 (VII-2) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的制备方法, 其特征在于, 其包含以下步骤: 将式(XV-2)所示化合物和式(XVI-2)所示化合物反应得到式(VII-2)所示化合物,



其中, X 为卤素, 优选为氯;

R₁、x、R₅、R₂、y、R₆、R₄ 和 n₆ 同前所述。

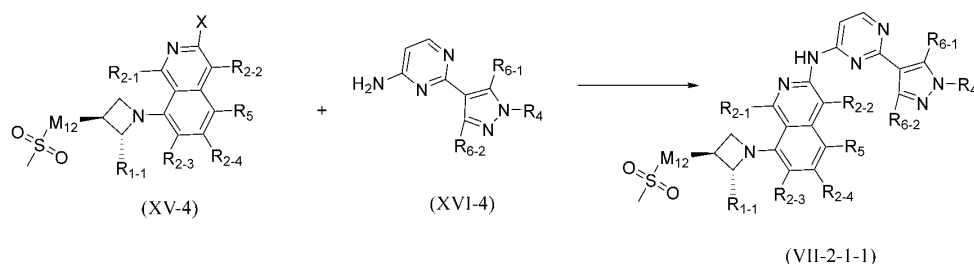
10 本发明还提供一种上述通式 (VII-2-1) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的制备方法, 其特征在于, 其包含以下步骤: 将式(XV-3)所示化合物和式(XVI-3)所示化合物反应得到式(VII-2-1)所示化合物,



其中, X 为卤素, 优选为氯;

15 R₁₋₁、R₁₋₂、M₁₁、R₂₋₁、R₂₋₂、R₂₋₃、R₂₋₄、R₅、R₆₋₁、R₆₋₂ 和 R₄ 同前所述。

本发明还提供一种上述通式 (VII-2-1-1) 所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的制备方法, 其特征在于, 其包含以下步骤: 将式(XV-4)所示化合物和式(XVI-4)所示化合物反应得到式(VII-2-1-1)所示化合物,



其中, X 为卤素, 优选为氯;

R₁₋₁、M₁₂、R₂₋₁、R₂₋₂、R₂₋₃、R₂₋₄、R₅、R₆₋₁、R₆₋₂ 和 R₄ 同前所述。

5 本发明进一步涉及一种药物组合物, 其包括治疗有效剂量的如上所示的各通式化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

在本发明的某些实施方案中, 所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 在组合物中所占的重量百分比为 0.1%~95%, 优选 0.5%~85%, 更优选 1%~60%, 进一步优选 10%~50%, 更进一步优选 15-40%, 更进一步优选 20-30%, 更进一步优选 20-25% (以药物组合物总重计)。

在本发明的某些实施方案中, 所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的给药剂量为 1 mg-1000 mg, 例如, 1 mg、5 mg、10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mg、850 mg、900 mg、950 mg、1000 mg (或者它们之间的任意整数)。

本发明进一步涉及一种如上所述的各通式化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 或如上所述的药物组合物在制备 EGFR 抑制剂药物中的应用。

20 本发明进一步涉及一种如上所述的各通式化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 或如上所述的药物组合物在制备治疗癌症中的应用; 优选地, 所述癌症选自卵巢癌、宫颈癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝癌、胃癌、胃肠道间质瘤(GIST)、甲状腺癌、胆管癌、子宫内膜癌、肾癌、间变性大细胞淋巴瘤、急性髓细胞白血病(AML)、多发性骨髓瘤、黑色素瘤或间皮瘤; 更优选地, 所述癌症是非小细胞肺癌。

30 本发明还涉及一种治疗预防和/或治疗预制备治疗 EGFR 相关疾病的方法, 其包括向患者施用治疗有效剂量的各通式化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 或其药物组合物。其中所述 EGFR 相关疾病是卵巢癌、宫颈癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝癌、胃癌、胃肠道间质瘤(GIST)、甲状腺癌、胆管癌、子宫内膜癌、肾癌、间变性大细胞淋巴瘤、急性髓细胞白血病

病(AML)、多发性骨髓瘤、黑色素瘤或间皮瘤,优选非小细胞肺癌。

在本发明的某些实施方案中,所述的EGFR为突变的EGFR,优选Del19、L858R、T790M或C797S中的一个或多个突变,更优选Del19、L858R、L858R/T790M、Del19/T790M、Del19/C797S、L858R/C797S、Del19/T790M/C797S或L858R/T790M/C797S突变的EGFR。

在本发明的某些实施方案中,所述的癌症为EGFR Del19、L858R、L858R/T790M、Del19/T790M、Del19/C797S、L858R/C797S、Del19/T790M/C797S或L858R/T790M/C797S突变的癌症。

在本发明的某些实施方案中,所述的癌症为EGFR L858R/T790M、Del19/T790M、Del19/C797S、L858R/C797S、Del19/T790M/C797S或L858R/T790M/C797S突变的非小细胞肺癌。

本发明经过研究获得了一系列化合物,这些化合物对EGFR具有较强的抑制作用,不仅对EGFR三突变具有良好的抑制活性,而且对EGFR二突变也具有很强的抑制作用,同时具有优异的药代属性和显著的药效效果,具有良好的临床开发前景。

发明的详细说明

除非有相反陈述,在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

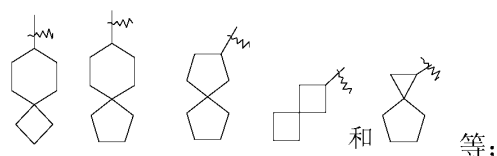
术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团,其为包含1至20个碳原子的直链或支链基团,优选含有1至8个碳原子的烷基,更优选1至6个碳原子的烷基,最优选1至3个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基,及其各种支链异构体等。更优选的是含有1至6个碳原子的低级烷基,非限制性实施例包括甲基、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、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的,当被取

代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,所述取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基,本发明优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基、氘代烷基、烷氧基取代的烷基和羟基取代的烷基。

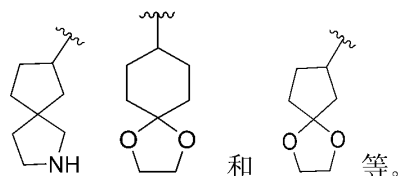
术语“亚烷基”是指烷基的一个氢原子进一步被取代,例如:“亚甲基”指-CH₂-、“亚乙基”指-(CH₂)₂-、“亚丙基”指-(CH₂)₃-、“亚丁基”指-(CH₂)₄-等。术语“烯基”指由至少由两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基,例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或 3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,环烷基环包含 3 至 20 个碳原子,优选包含 3 至 12 个碳原子,优选包含 3 至 8 个碳原子,更优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等;多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基,优选环丙基、环丁基、环己基、环戊基和环庚基。

术语“螺环烷基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团,其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烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基,优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 3 元/6 元、3 元/5 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括:

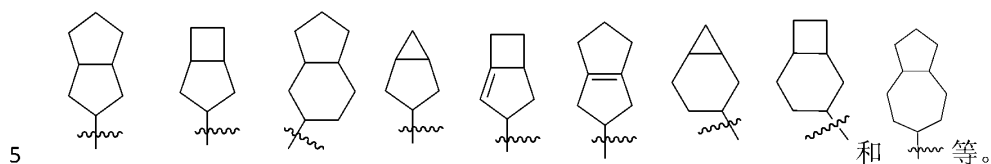


也包含单螺环烷基与杂环烷基共用螺原子的螺环烷基,非限制性实例包括:



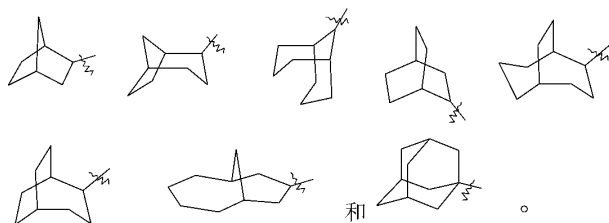
术语“稠环烷基”指 5 至 20 元的系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团,其中一个或多个环可以含有一个或多个双键,

但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。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、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：



术语“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其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。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。

10 桥环烷基的非限制性实例包括：



所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

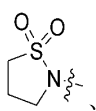
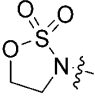
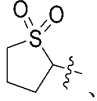
15

术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧、 $P(O)_{pp}$ 或 $S(O)_{mm}$ (其中 pp 、 mm 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。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；更优选包含 3 至 8 个环原子或包含 4 至 10 个环原子；最优选包含 3 至 8 个环原子；进一步优选包含 1-3 氮原子的 3-8 元杂环基，任选地，被 1-2 个氧原子、硫原子、氧代基取代，包括含氮单环杂环基、含氮螺杂环基或含氮稠杂环基。

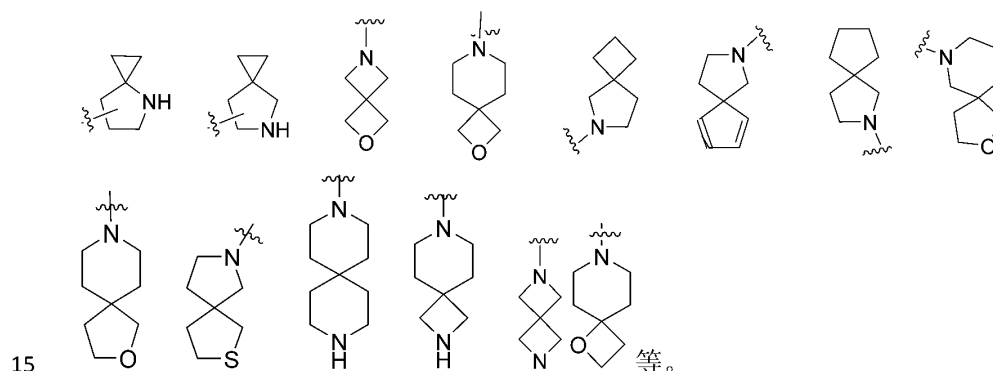
20

单环杂环基的非限制性实例包括氮杂环丁基、吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡啶基、1,4-二氮杂环庚基、吡

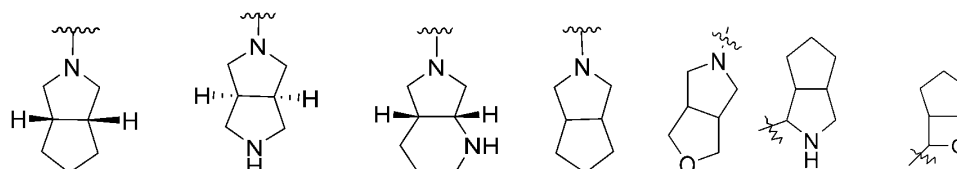
25

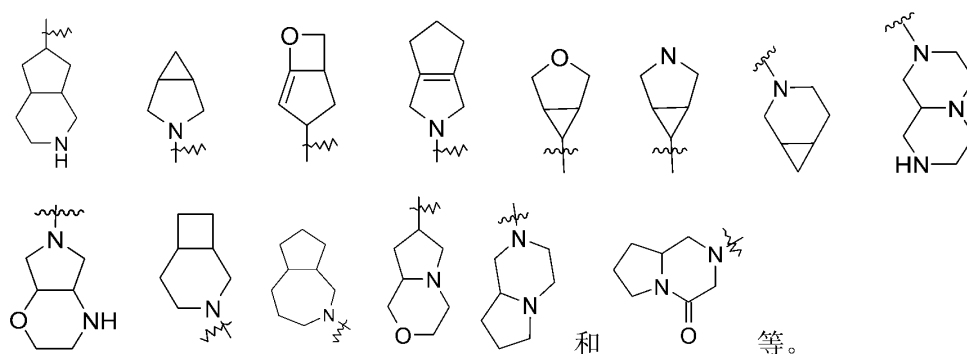
喃基等, 优选吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、吡庚基、1,4-二氮杂环庚基、、、和哌嗪基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基; 其中涉及到的螺环、稠环和桥环的杂环基任选与其他基团通过单键相连接, 或者通过环上的任意两个或者两个以上的原子与其他环烷基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接。

术语“螺杂环基”指 5 至 20 元的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为选自氮、氧、P(O)_{pp} 或 S(O)_{mm}(其中 pp、mm 是整数 0 至 2)的杂原子, 其余环原子为碳。其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杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基, 优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括:

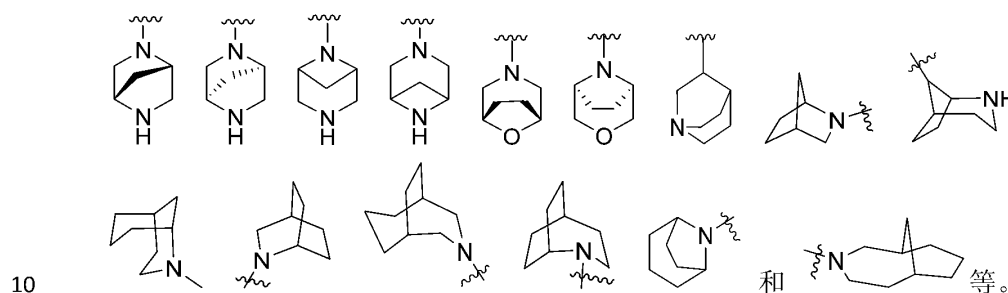


术语“稠杂环基”指 5 至 20 元, 系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团, 一个或多个环可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统, 其中一个或多个环原子为选自氮、氧、P(O)_{pp} 或 S(O)_{mm}(其中 pp、mm 是整数 0 至 2)的杂原子, 其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基, 优选为双环或三环, 更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括:

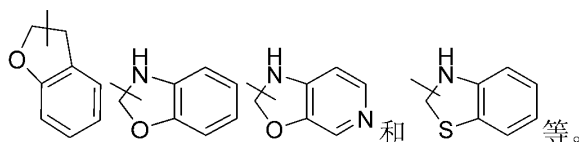




术语“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧、 $P(O)_{pp}$ 或 $S(O)_{mm}$ (其中 pp 、 mm 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：



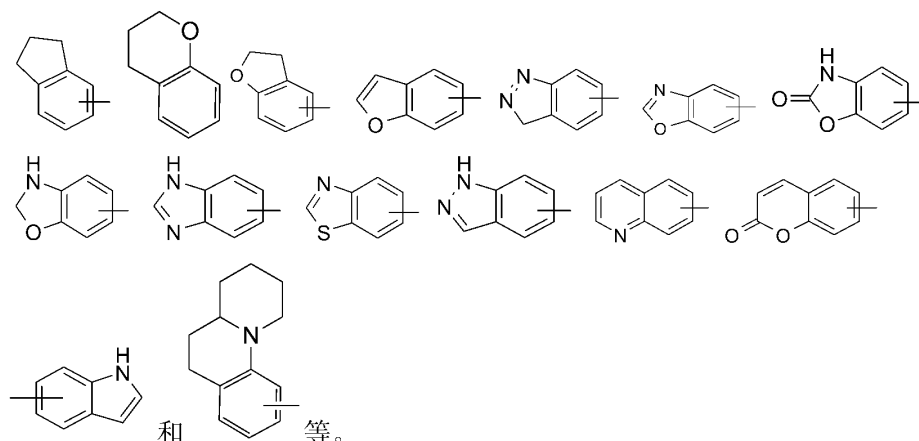
所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：



杂环基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

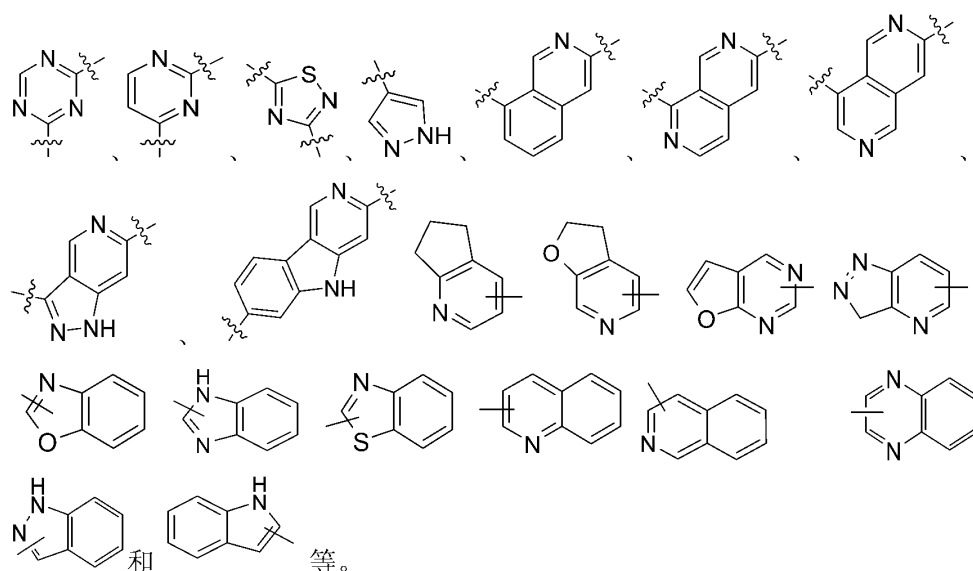
术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为 6 至 12 元，例如苯基和萘基。更优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，包括苯并 5-10 元杂芳基、苯并 3-8 元环烷基和苯并 3-8 元杂烷基，优选苯并 5-6 元杂芳基、苯并 3-6 元环烷基和苯并 3-6 元杂烷基，其中杂环基为含 1-3 氮原子、氧原子、硫原子的杂环基；或者还包含含苯环的三元含氮稠环。

其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：



- 5 芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

- 10 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，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 12 元，更优选为 8 至 11 元、5 元或 6 元，例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等，优选为三唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基或噻唑基；更有选吡唑基、吡咯基和噁唑基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：
- 15



- 20 杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或

多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述，优选含有1至8个碳原子的烷基，更优选1至6个碳原子的烷基，最更优选1至3个碳原子的烷基。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义。

“卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定义。

“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

“烯基”指链烯基，又称烯烃基，优选含有2至8个碳原子的烷基，更优选2至6个碳原子的烷基，最更优选2至3个碳原子的烷基。其中所述的烯基可以进一步被其他相关基团取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“炔基”指($\text{CH}\equiv\text{C}-$)，优选含有2至8个碳原子的烷基，更优选2至6个碳原子的烷基，最更优选2至3个碳原子的烷基。其中所述的炔基可以进一步被其他相关基团取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“烯基羰基”指-C(O)-(烯基)，其中烯基的定义如上所述。烯基羰基的非限制性实例包括：乙烯基羰基、丙烯基羰基、丁烯基羰基。烯基羰基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“羟基”指-OH基团。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“氨基”指-NH₂。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO₂。

“羰基”指-C(O)-。

- “羧基”指-C(O)OH。
“THF”指四氢呋喃。
“EtOAc”指乙酸乙酯。
“MeOH”指甲醇。
5 “DMF”指 N,N-二甲基甲酰胺。
“DIPEA”指二异丙基乙胺。
“TFA”指三氟乙酸。
“MeCN”指乙腈。
“DMA”指 N,N-二甲基乙酰胺。
10 “Et₂O”指乙醚。
“DCE”指 1,2 二氯乙烷。
“DIPEA”指 N,N-二异丙基乙胺。
“NBS”指 N-溴代琥珀酰亚胺。
“NIS”指 N-碘代丁二酰亚胺。
15 “Cbz-Cl”指氯甲酸苄酯。
“Pd₂(dba)₃”指三(二亚苄基丙酮)二钯。
“Dppf”指 1,1'-双二苯基膦二茂铁。
“HATU”指 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯。
“KHMDS”指六甲基二硅基胺基钾。
20 “LiHMDS”指双三甲基硅基胺基锂。
“MeLi”指甲基锂。
“n-BuLi”指正丁基锂。
“NaBH(OAc)₃”指三乙酰氧基硼氢化钠。
“X 选自 A、B、或 C”、“X 选自 A、B 和 C”、“X 为 A、B 或 C”、“X 为 A、
25 B 和 C”等不同用语均表达了相同的意义，即表示 X 可以是 A、B、C 中的任意一种或几种。

本发明所述的氢原子均可被其同位素氘所取代，本发明涉及的实施例化合物中的任一氢原子也均可被氘原子取代。

- “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
30 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。

- “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
35 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。

“被……一个或多个取代”中的“多个”可以表示 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个或 6 个以上。

在本发明的各部分，描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时，
5 针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如，如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”，则应该理解，该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。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。
10

“可药用盐”是指本发明化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。

15 具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本发明，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

实施例

本发明的化合物结构是通过核磁共振 (NMR)或/和液质联用色谱(LC-MS)来确定的。NMR 化学位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出。NMR 的测定是用
20 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷 (DMSO- d_6)，氘代甲醇 (CD₃OD)和氘代氯仿(CDCl₃)，内标为四甲基硅烷 (TMS)。

液质联用色谱 LC-MS 的测定用 Agilent 1200 Infinity Series 质谱仪。HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150 × 4.6 mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C₁₈ 150 × 4.6 mm 色谱柱)。

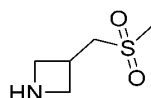
薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，TLC 采用的规格是 0.15 mm~0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。
25

本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到，或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

在无特殊说明的情况下，本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下，在干燥氮气或氩气氛下进行，溶剂为干燥溶剂，反应温度单位为摄氏度。
30

中间体 1

3-((甲磺酰)甲基)吡啶



第一步 叔-丁基 3-((甲硫基)甲基)吡啶-1-羧酸酯的合成



叔-丁基 3-(碘甲基)吡啶-1-羧酸酯 (2 g, 6.73 mmol) 和甲硫醇钠 (970 mg, 13.50 mmol) 溶于 ACN (15 mL) 和 H₂O (5 mL), 升至 60°C 反应 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物叔-丁基 3-((甲硫基)甲基)吡啶-1-羧酸酯 (1.30 g, 88.9%)。

MS m/z (ESI): 162.0 [M+H-56]⁺.

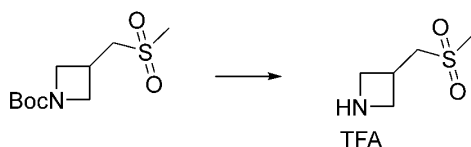
第二步 叔-丁基 3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-羧酸酯的合成



叔-丁基 3-((甲硫基)甲基)吡啶-1-羧酸酯 (1.30 g, 5.99 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL), 加入间氯过氧苯甲酸 (2 g, 12 mmol), 搅拌过夜。反应液经饱和硫代硫酸钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物叔-丁基 3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-羧酸酯 (1.30 g, 87.1%)。

MS m/z (ESI): 194.0 [M+H-56]⁺.

第三步 3-((甲磺酰)甲基)吡啶三氟乙酸盐的合成

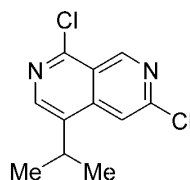


叔-丁基 3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-羧酸酯 (1.30 g, 5.22 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL), 加入 TFA (3 mL), 搅拌 4 小时。减压浓缩反应液得到目标化合物 3-((甲磺酰)甲基)吡啶三氟乙酸盐粗品 (740 mg)。

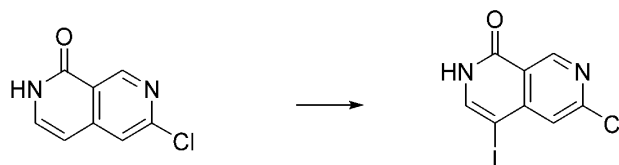
MS m/z (ESI): 150.0 [M+H]⁺.

中间体2

1,6-二氯-4-异丙基-2,7-二氮杂萘



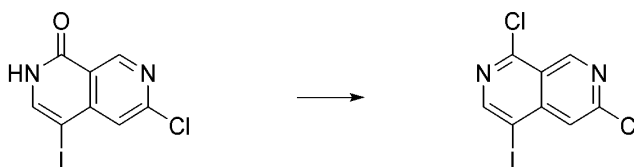
第一步 6-氯-4-碘-2,7-二氮杂萘-1(2H)-酮的合成



6-氯-2,7-二氮杂萘-1(2H)-酮 (10 g, 55.37 mmol) 溶于 DMF (60 mL), 反应液冷却至 0℃, 分批加入 NIS (14.80 g, 66 mmol), 升至室温搅拌 12 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩后得目标化合物 6-氯-4-碘-2,7-二氮杂萘-1(2H)-酮粗品 (12 g)。

MS m/z (ESI) :307.1 [M+H]⁺.

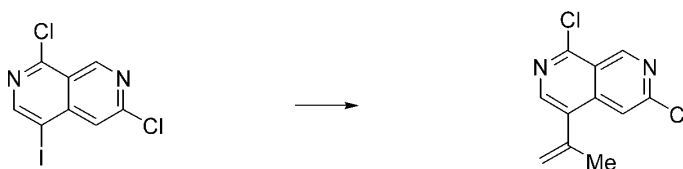
第二步 1,6-二氯-4-碘-2,7-二氮杂萘的合成



6-氯-4-碘-2,7-二氮杂萘-1(2H)-酮 (12 g, 39.15 mmol) 溶于三氯氧磷 (80 mL), 升温至 100℃ 反应 2 小时。冷却至室温, 反应液减压浓缩, 残留物用二氯甲烷与水分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物 1,6-二氯-4-碘-2,7-二氮杂萘 (10.60 g, 83.3 %)

MS m/z (ESI) :325.1 [M+H]⁺.

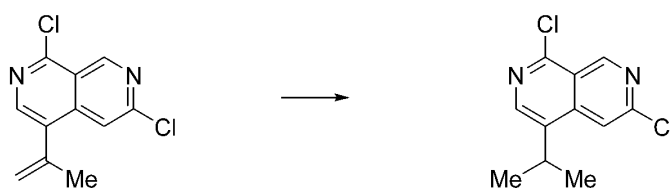
第三步 1,6-二氯-4-(丙-1-烯-2-基)-2,7-二氮杂萘的合成



1,6-二氯-4-碘-2,7-二氮杂萘 (10.60 g, 32.62 mmol) 和 4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (5.50 g, 32.70 mmol) 混合于二氧六环 (60 mL) 和水 (10 mL) 中, 加入碳酸钾 (13.60 g, 98.10 mmol) 和二氯二叔丁基-(4-二甲基氨基苯基)磷钼(II) (2.34 g, 3.30 mmol), 升温至 50℃ 反应 1 小时。冷却至室温, 减压浓缩反应液, 二氯甲烷与水分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物 1,6-二氯-4-(丙-1-烯-2-基)-2,7-二氮杂萘 (5 g, 64.1 %).

MS m/z (ESI) :239.0 [M+H]⁺.

第四步 1,6-二氯-4-异丙基-2,7-二氮杂萘的合成

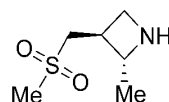


1,6-二氯-4-(丙-1-烯-2-基)-2,7-二氮杂萘 (5 g, 20.91 mmol) 溶于乙酸乙酯 (80 mL), 加入二氧化铂 (5.72 g, 25.20 mmol), 抽真空, 充入氢气, 反复操作 3 次, 氢气氛围下反应 12 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物 1,6-二氯-4-异丙基-2,7-二氮杂萘 (4 g, 79.3 %)。

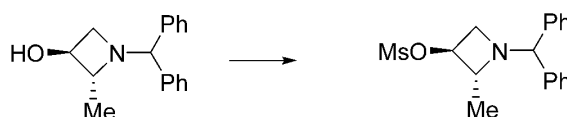
MS m/z (ESI) : 241.0 $[M+H]^+$.

中间体 3

(2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶



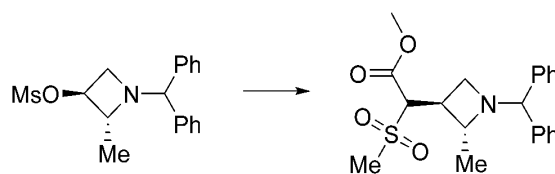
10 第一步 (2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基吡啶-3-基甲磺酸酯的合成



(2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基吡啶-3-醇 (10 g, 39.50 mmol) 溶于二氯甲烷 (100 mL), 加入三乙胺 (4.80 g, 47.30 mmol), 反应液冷却至 0℃, 缓慢滴加甲磺酰氯 (5 g, 43.40 mmol), 室温反应过夜。加水淬灭反应, 二氯甲烷与水分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到目标化合物 (2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基吡啶-3-基甲磺酸酯粗品 (12.80 g)。

MS m/z (ESI) : 332.2 $[M+H]^+$.

第二步 甲基 (S)-2-((2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基吡啶-3-基)-2-(甲磺酰)乙酸酯的合成

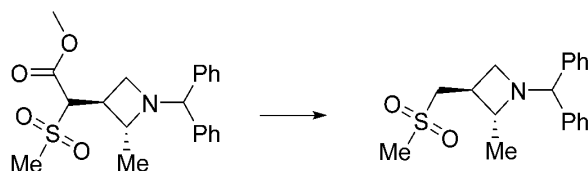


20 (2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基吡啶-3-基甲磺酸酯 (12.80 g, 38.62 mmol) 和 2-(甲磺酰基) 乙酸甲酯 (7.70 g, 50.60 mmol) 溶于 DMF (100 mL), 分批加入氢化钠 (2.20 g, 60% in mineral oil, 55.50 mmol), 室温反应 15 分钟, 升温至 80℃ 反应过夜。反应液冷却至室温, 饱和氯化铵溶液淬灭反应, 乙酸乙酯与水分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 浓缩后经柱层析分离得到目标化合物甲基 (S)-2-

((2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基吡啶-3-基)-2-(甲磺酰)乙酸酯 (11.60 g, 77.5 %)。

MS m/z (ESI) :388.2 [M+H]⁺.

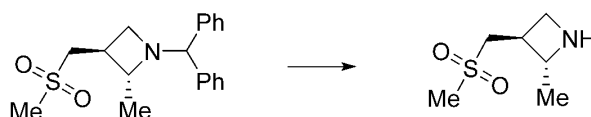
第三步 (2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶的合成



5 甲基 (S)-2-((2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基吡啶-3-基)-2-(甲磺酰)乙酸酯 (11.60 g, 29.94 mmol) 溶于 DMA (120 mL), 加入氯化锂 (10.50 g, 247.50 mmol), 升温至 150℃ 反应 2 小时。冷却至室温, 乙酸乙酯与水分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物(2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶 (9.20 g, 93.3%)。

10 MS m/z (ESI) :330.0 [M+H]⁺.

第四步 (2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶的合成

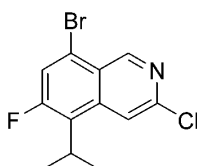


(2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶 (9.20 g, 27.92 mmol) 溶于甲醇 (120 mL), 加入 TFA (5 mL) 和氢氧化钡 (2.80 g), 抽真空, 充入氢气, 反复操作 3 次, 氢气氛围下反应过夜。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得目标化合物 (2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶粗品 (4 g)。

MS m/z (ESI) :164.0 [M+H]⁺.

中间体 4

8-溴-3-氯-6-氟-5-异丙基异喹啉



20

第一步 3-氯-6-氟异喹啉的合成



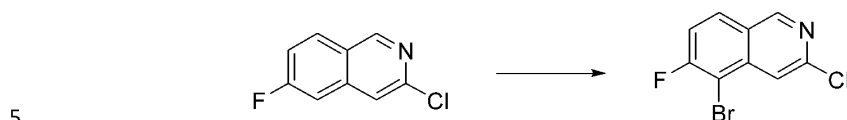
1,3-二氯-6-氟异喹啉 (7.50 g, 34.72 mmol) 溶于冰醋酸 (40 mL) 和氢碘酸 (20 mL, 45%水溶液), 加入红磷 (2.69 g, 86.8 mmol), 升温至 100 °C 反应 4 小时。

25 反应液冷却至室温, 浓缩反应液, 加入二氯甲烷 (100 mL) 稀释, 经饱和碳酸钠

水溶液洗涤, 分离有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩有机溶剂, 经柱层析分离得到目标化合物 3-氯-6-氟异喹啉 (4.90 g, 77.8%)。

MS m/z (ESI) :182.0 [M+H]⁺.

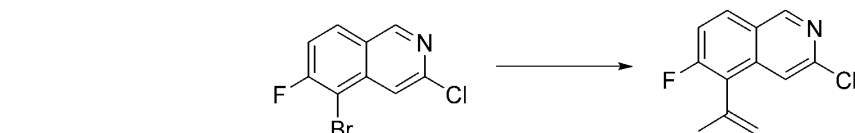
第二步 5-溴-3-氯-6-氟异喹啉的合成



3-氯-6-氟异喹啉 (3.20 g, 17.62 mmol) 溶于浓硫酸 (20 mL), 加入 NBS (3.45 g, 19.38 mmol), 室温搅拌过夜。反应液缓慢加入冰水中, 用乙酸乙酯与水分液, 分离有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩有机溶剂, 经柱层析分离得到目标化合物 5-溴-3-氯-6-氟异喹啉 (4.0 g, 87.1%)。

10 MS m/z (ESI) :260.0 [M+H]⁺.

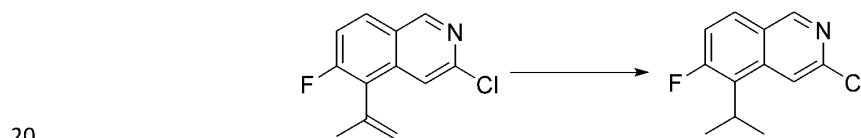
第三步 3-氯-6-氟-5-(丙-1-烯-2-基)异喹啉的合成



5-溴-3-氯-6-氟异喹啉 (4.0 g, 15.36 mmol) 和 4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二噁硼戊环 (2.71 g, 16.72 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (3 mL) 中, 加入 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (562 mg, 0.77 mmol) 和碳酸铯 (10.01 g, 30.71 mmol), 升温至 80 °C 反应 2 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩反应液后经柱层析分离得到目标化合物 3-氯-6-氟-5-(丙-1-烯-2-基)异喹啉 (3.0 g, 88.1%)。

MS m/z (ESI) :222.0 [M+H]⁺.

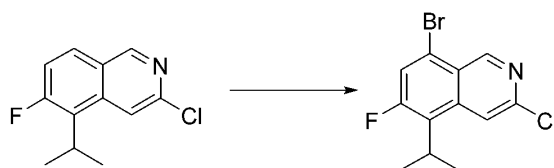
第四步 3-氯-6-氟-5-异丙基异喹啉的合成



3-氯-6-氟-5-(丙-1-烯-2-基)异喹啉 (3.0 g, 13.53 mmol) 溶于乙酸乙酯 (30 mL) 中, 加入二氧化铂 (615 mg, 2.71 mmol), 氢气氛围下室温搅拌 4 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩后经柱层析分离得目标化合物 3-氯-6-氟-5-异丙基异喹啉 (2.10 g, 69.4%)。

25 MS m/z (ESI) :224.1 [M+H]⁺.

第五步 8-溴-3-氯-6-氟-5-异丙基异喹啉的合成

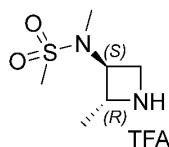


冰浴下，往 3-氯-6-氟-5-异丙基异喹啉（800 mg, 3.58 mmol）的浓硫酸（5 mL）溶液中，缓慢分批加入二溴海因（1.12 g, 3.93 mmol），继续在冰浴下搅拌 0.5 小时。反应液小心的加入冰水中，用二氯甲烷与水分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩有机溶剂，经柱层析分离得到目标化合物 8-溴-3-氯-6-氟-5-异丙基异喹啉（320 mg, 29.6%）。

MS m/z (ESI) :302.0 $[M+H]^+$.

中间体 5

N-甲基-N-((2R,3S)-2-甲基吡丁啉-3-基)甲磺酰胺三氟乙酸盐



10

第一步 (2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基吡丁啉-3-基甲磺酸酯的合成



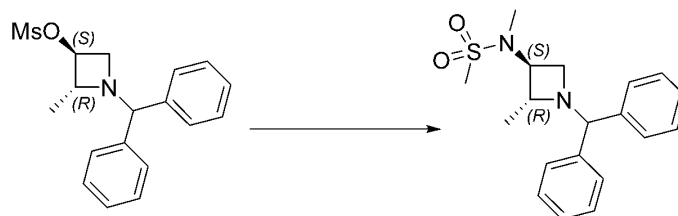
15

将(2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基吡丁啉-3-醇（100 g, 397 mmol），三乙胺（110 mL, 793 mmol）和无水二氯甲烷（1000 mL）加入到 2L 反应瓶中。氮气氛围下冷却至 5℃，分批加入甲磺酸酐（138 g, 795 mmol）后升至室温搅拌 2h。加入水和二氯甲烷分液，分离有机相依次用 5%碳酸钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤，分离有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后滤液减压浓缩，得目标产物(2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基吡丁啉-3-基甲磺酸酯(138g) 粗品。

MS m/z (ESI) :332.1 $[M+H]^+$.

20

第二步 N-((2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基吡丁啉-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的合成

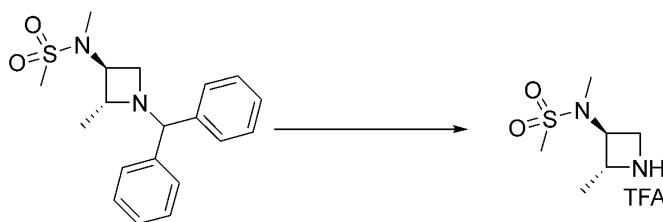


室温下,将(2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基吡丁啉-3-基甲磺酸酯（138 g, 0.42 mol）溶于MeCN（950 mL），加入Cs₂CO₃（273 g, 0.84 mol）和N-甲基甲磺酰胺（82

g, 0.75 mol), 氮气氛下80°C搅拌过夜。反应液冷却至室温, 向反应液中加水 (0.5 L), 用乙酸乙酯 (1L x 2) 萃取, 合并有机相并用饱和氯化钠水溶液洗涤, 分离得到有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液减压浓缩有机溶剂, 柱层析分离得到目标产物N-((2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺 (110 g, 5 76.7%)。

MS m/z (ESI) :345.1 [M+H]⁺.

第三步 N-甲基-N-((2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基)甲磺酰胺三氟乙酸盐的合成



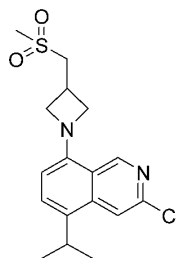
将 N-((2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺 (85 g, 0.247 10 mol) 溶于 MeOH (850 mL) 和 TFA (52 mL) 混合溶液中, 加入 10% Pd(OH)₂/C (28 g), H₂ 氛围下室温搅拌过夜。反应液经硅藻土过滤, 滤液减压浓缩后得到目标产物 N-甲基-N-((2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基)甲磺酰胺三氟乙酸盐(66 g)粗品。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.88 (s, 1H), 4.62-4.56 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 15 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H);

MS m/z (ESI) :179.1 [M+H]⁺.

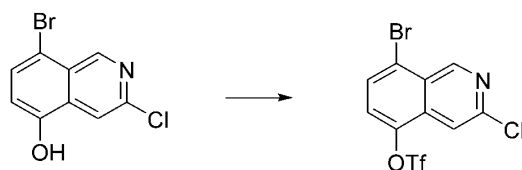
中间体6

3-氯-5-异丙基-8-(3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉



20

第一步 8-溴-3-氯异喹啉-5-基三氟甲磺酸的合成

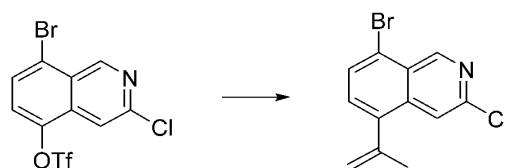


8-溴-3-氯异喹啉-5-酚 (5 g, 19.50 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL), 加入 TEA (7.90 g, 78 mmol), 反应液冷却至 -60°C , 缓慢滴加 $(\text{TfO})_2\text{O}$ (16.50 g, 58.50 mmol), 升至室温反应 4 小时。反应液减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物

5 8-溴-3-氯异喹啉-5-基三氟甲磺酸 (6.50 g, 85.3 %).

MS m/z (ESI) :390.0 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

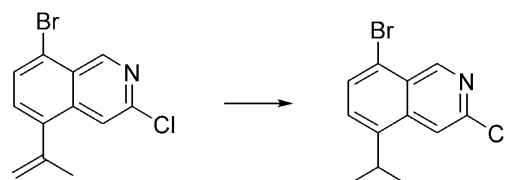
第二步 8-溴-3-氯-5-(丙-1-烯-2-基)异喹啉的合成



8-溴-3-氯异喹啉-5-基三氟甲磺酸 (6.50 g, 16.64 mmol) 溶于二氧六环 (60 mL) 和 H_2O (6 mL), 加入异丙基硼酸频哪醇酯 (4.20 g, 25 mmol), 碳酸钾 (4.60 g, 33.40 mmol), 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (610 mg, 0.84 mmol), 升温至 100°C 反应 4 小时。反应液冷却至室温, 浓缩反应液, 二氯甲烷与水分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物 8-溴-3-氯-5-(丙-1-烯-2-基)异喹啉 (2.90 g, 61.7 %).

15 MS m/z (ESI) :282.0 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

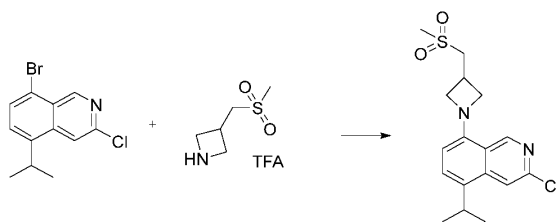
第三步 8-溴-3-氯-5-异丙基异喹啉的合成



8-溴-3-氯-5-(丙-1-烯-2-基)异喹啉 (2.90 g, 10.26 mmol) 溶于乙酸乙酯 (100 mL), 加入 PtO_2 (700 mg, 3.10 mmol), 抽真空, 充入氢气, 反复操作 3 次, 氢气氛围下搅拌 12 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物 8-溴-3-氯-5-异丙基异喹啉 (2.70 g, 92.5 %).

MS m/z (ESI) :284.0 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

第四步 3-氯-5-异丙基-8-(3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉的合成



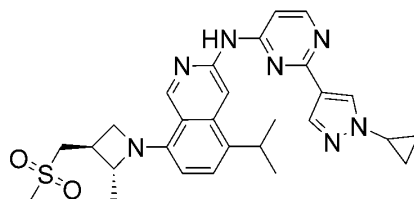
8-溴-3-氯-5-异丙基异喹啉 (500 mg, 1.76 mmol) 和 3-((甲磺酰)甲基)吡咯啉三氟乙酸盐 (435 mg, 1.77 mmol) 溶于二氧六环 (10 mL), 加入碳酸铯 (1.15 g, 3.54 mmol) 和 Xantphos Pd G4 (164 mg, 0.17 mmol), 升温至 100℃ 搅拌 12 小时。

- 5 反应液冷却至室温, 减压浓缩反应液, 二氯甲烷与水分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物 3-氯-5-异丙基-8-(3-((甲磺酰)甲基)吡咯啉-1-基)异喹啉 (286 mg, 46.0%)。

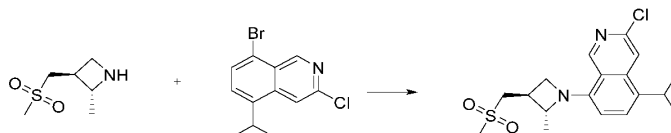
MS m/z (ESI) :353.0 $[M+H]^+$.

参考例 1

- 10 N-(2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯啉-1-基)异喹啉-3-胺



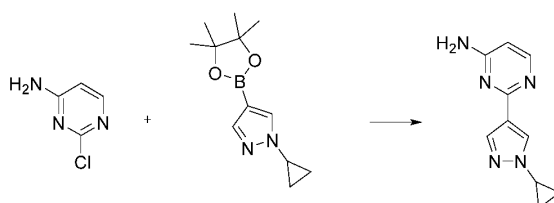
第一步 3-氯-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯啉-1-基)异喹啉的合成



- 15 8-溴-3-氯-5-异丙基异喹啉 (500 mg, 1.76 mmol) 和 (2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯啉 (462 mg, 2.83 mmol) 溶于二氧六环 (10 mL), 加入碳酸铯 (1.15 g, 3.54 mmol) 和 Xantphos Pd G4 (164 mg, 0.17 mmol), 升温至 100℃ 搅拌 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩反应液, 二氯甲烷与水分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩有机溶剂后经柱层析分离得到目标化合物 3-氯-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯啉-1-基)异喹啉 (318 mg, 49.2%)。

MS m/z (ESI) :367.1 $[M+H]^+$.

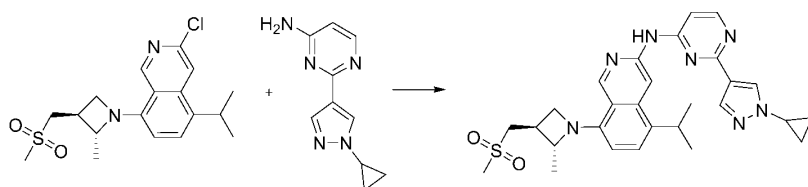
第二步 2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺的合成



2-氯嘧啶-4-胺 (1.29 g, 10 mmol), 1-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑 (2.58 g, 11 mmol) 和碳酸钾 (3.46 g, 25 mmol) 混合于二氧六环 (20 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入双三苯基磷二氯化钯 (702 mg, 1 mmol), 升温至 100°C 搅拌 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩反应液, 用二氯甲烷与水分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩有机溶剂后经柱层析分离得到目标化合物 2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺 (1.05 g, 52.2 %)。

MS m/z (ESI): 202.1 $[M+H]^+$ 。

第三步 N-(2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的合成



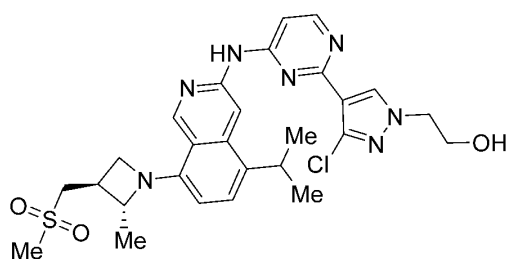
3-氯-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉 (100 mg, 0.27 mmol) 和 2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺 (54 mg, 0.27 mmol) 溶于二氧六环 (5 mL), 加入碳酸铯 (274 mg, 0.84 mmol) 和 BrettPhos Pd G3 (24 mg, 27 μ mol), 升温至 100°C 搅拌 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩反应液, 用二氯甲烷与水分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩有机溶剂后经柱层析分离得到目标化合物 N-(2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺 (31 mg, 21.6 %)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.22 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.36-8.32 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 6.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.68-3.51 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.95-2.85 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.38 (dd, $J = 6.8, 3.9$ Hz, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.06-1.00 (m, 2H);

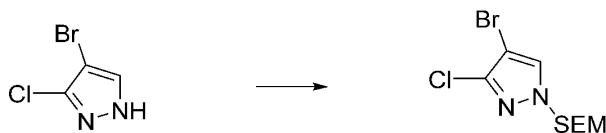
MS m/z (ESI): 532.2 $[M+H]^+$ 。

参考例 2

2-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇的制备



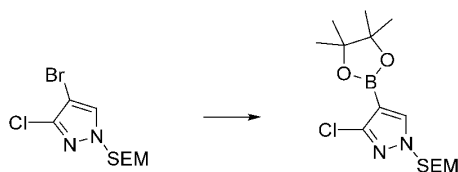
第一步 4-溴-3-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑的合成



将 4-溴-3-氯-1H-吡唑 (1.09 g, 6 mmol) 和碳酸钾 (2.49 g, 18 mmol) 混合于乙腈 (20 mL) 中, 滴加 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯 (1.50 g, 9 mmol), 室温反应 3 小时。反应液用二氯甲烷稀释, 经饱和氯化钠溶液洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥、过滤, 减压浓缩除去溶剂, 残余物经硅胶柱层析分离得到标题化合物 4-溴-3-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (1.59 g, 85.0 %)。

MS m/z (ESI) :311.0 [M+H]⁺。

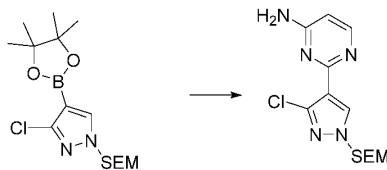
第二步 3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑的合成



将 4-溴-3-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (1.59 g, 5.1 mmol) 和 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二噁硼戊环) (2.59 g, 10.2 mmol) 溶于二氧六环 (30 mL) 中, 加入磷酸钾 (3.18 g, 15 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (412.4 mg, 0.5 mmol), 升温至 95℃ 搅拌 12 小时。冷却至室温, 减压浓缩除去溶剂, 加入二氯甲烷与水分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤、减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析分离得到标题化合物 3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (1.22 g, 66.7 %)。

MS m/z (ESI) :359.2 [M+H]⁺。

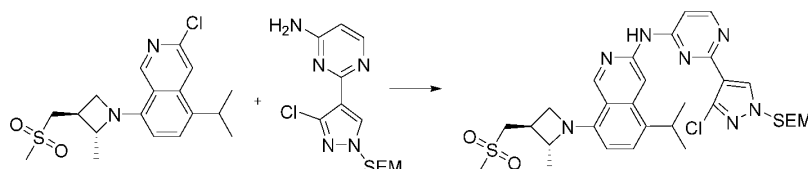
第三步 2-(3-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺的合成



将 2-氯嘧啶-4-胺 (388.6 mg, 3 mmol), 3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (1.22 g, 3.4 mmol) 和碳酸钾 (1.38 g, 10 mmol) 加入到二氧六环 (10 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶剂中, 加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (247.4 mg, 0.3 mmol), 反应液升温至 100℃ 搅拌 12 小时。冷却至室温, 减压浓缩除去溶剂, 残余物经硅胶柱层析分离得到标题化合物 2-(3-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺 (490 mg, 50.1%)。

MS m/z (ESI) :326.1 [M+H]⁺。

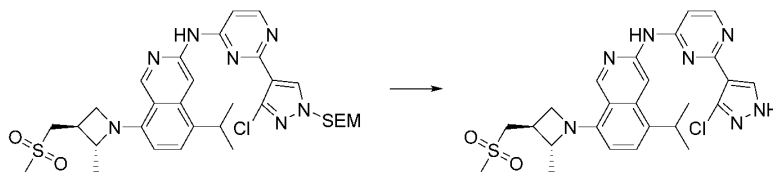
第四步 N-(2-(3-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的合成



3-氯-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉 (100 mg, 0.27 mmol) 和 2-(3-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺 (88 mg, 0.27 mmol) 溶于二氧六环 (3 mL), 加入碳酸铯 (274 mg, 0.84 mmol) 和 BrettPhos Pd G3 (24 mg, 27 μmol), 升温至 105℃ 搅拌 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩反应液, 用二氯甲烷与水分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩有机溶剂后经柱层析分离得到目标化合物 N-(2-(3-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺 (81 mg, 45.7%)。

MS m/z (ESI) :656.3 [M+H]⁺。

第五步 N-(2-(3-氯-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的合成



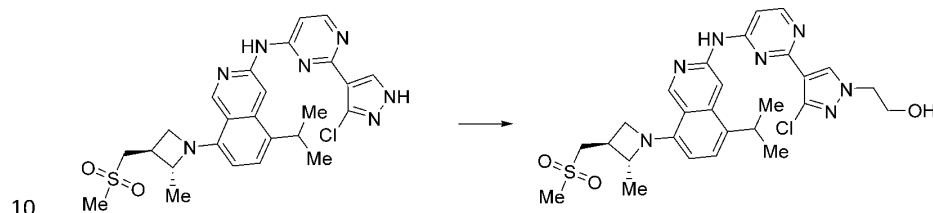
N-(2-(3-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺 (81 mg, 0.12 mmol) 溶于 THF (2 mL), 加入 1M 的 TBAF 溶液 (2 mL, 2 mmol), 升温至回流搅拌 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩反应液, 用二氯甲烷与水分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩有机溶剂后经柱层析分离得到目标化合物 N-(2-(3-氯-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺 (81 mg, 0.12 mmol)。

吡啶-1-基)异喹啉-3-胺 (31 mg, 49.1 %)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.50 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.65 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.61-3.49 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.95-2.84 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.36-1.26 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 526.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第六步 2-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇的合成



N-(2-(3-氯-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺 (57.9 mg, 0.11 mmol) 溶于 DMF (2 mL), 加入碳酸铯 (107.5 mg, 0.33 mmol), 升温至 40°C 反应 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩反应液, 用二氯甲烷与水分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩有机溶剂后经柱层析分离得到目标化合物 2-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇 (21.1 mg, 33.6 %)。

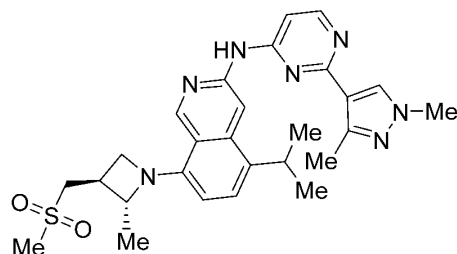
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.19 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.03 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 3H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.96-2.86 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.35-1.27 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 570.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇的制备方法也可参照参照例1。

实施例 1

N-(2-(1,3-二甲基-1H-吡唑基-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备



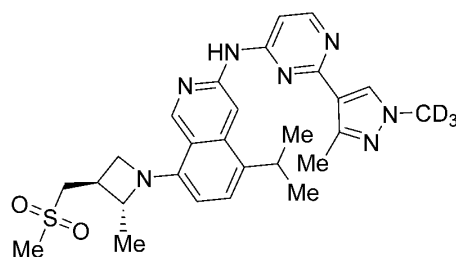
N-(2-(1,3-二甲基-1H-吡唑基-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.08 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 6.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.67-4.65 (m, 1H), 4.29-4.10 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.42 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 1.35-1.30 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 520.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 2

5-异丙基-N-(2-(3-甲基-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备



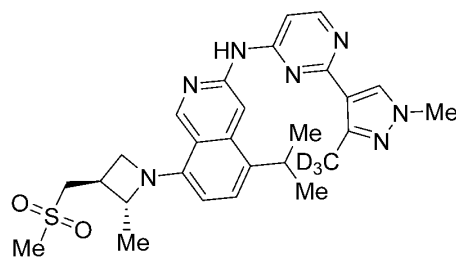
5-异丙基-N-(2-(3-甲基-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.09 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 3.68-3.51 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.44 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.37-1.31 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 523.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 3

5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-(1-甲基-3-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺的制备



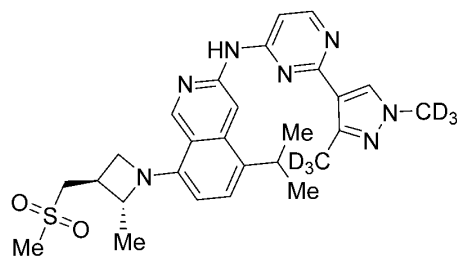
5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-(1-甲基-3-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 523.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 4

N-(2-(1,3-双(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-

((甲基磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备

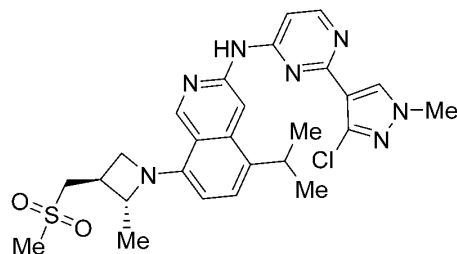


N-(2-(1,3-双(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

5 MS m/z (ESI): 526.2 [M+H]⁺.

实施例 5

N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备



10 N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

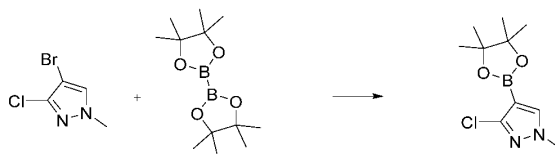
也可按以下步骤合成:

第一步 4-溴-3-氯-1-甲基-1H-吡唑的合成



15 3-氯-1-甲基-1H-吡唑 (500 mg, 4.29 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 冷却至 0℃, 分批加入 NBS (764 mg, 4.29 mmol), 升至室温搅拌 2 小时。减压浓缩反应液, 加入二氯甲烷与水分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤、减压浓缩有机溶剂后经柱层析分离得到目标化合物 4-溴-3-氯-1-甲基-1H-吡唑 (790 mg, 94.2 %).

20 第二步 3-氯-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑的合成

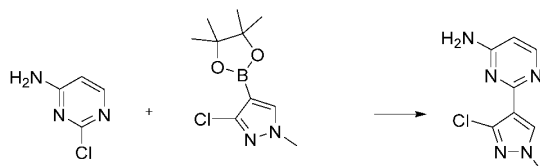


4-溴-3-氯-1-甲基-1H-吡唑 (790 mg, 4.04 mmol) 和 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二噁硼戊环) (1.23 g, 4.85 mmol) 溶于二氧六环 (15 mL), 加入磷酸

钾 (793 mg, 8.08 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (300 mg, 0.41 mmol), 升温至 95℃ 搅拌 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩反应液, 加入二氯甲烷与水分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤、减压浓缩有机溶剂后经柱层析分离得到目标化合物 3-氯-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑 (590 mg, 60.2 %).

MS m/z (ESI) :243.1 [M+H]⁺.

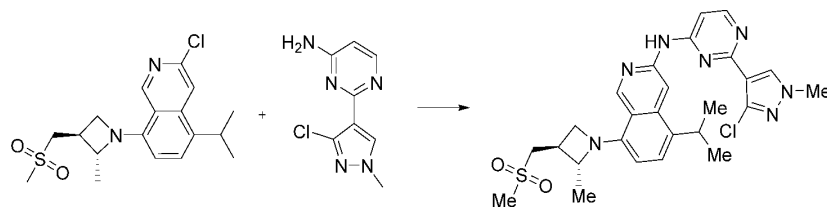
第三步 2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺的合成



2-氯嘧啶-4-胺 (259 mg, 2 mmol), 3-氯-1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑 (534 mg, 2.20 mmol) 和碳酸钾 (829 mg, 6 mmol) 混合于二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (146 mg, 0.20 mmol), 升温至 95℃ 搅拌 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩反应液, 用二氯甲烷与水分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤、减压浓缩有机溶剂后经柱层析分离得到目标化合物 2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺 (143 mg, 34.2 %).

MS m/z (ESI) :210.0 [M+H]⁺.

第四步 N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-胺的合成



3-氯-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉 (100 mg, 0.27 mmol) 和 2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺 (57 mg, 0.27 mmol) 溶于二氧六环 (5 mL), 加入碳酸铯 (274 mg, 0.84 mmol) 和 BrettPhos Pd G3 (24 mg, 27 μmol), 升温至 100℃ 搅拌 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩反应液, 用二氯甲烷与水分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤、减压浓缩有机溶剂后经柱层析分离得到目标化合物 N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-胺 (44 mg, 30.5 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H),

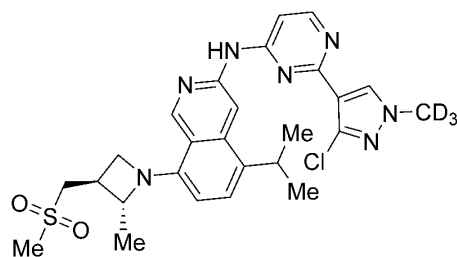
6.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.68-3.51 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.94-2.85 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.34-1.26 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 540.2 $[M+H]^+$.

5

实施例 6

N-(2-(3-氯-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备



N-(2-(3-氯-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

10

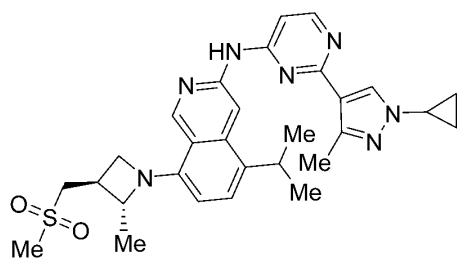
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.19 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.67-3.48 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.93-2.85 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.33-1.27 (m, 6H);

15

MS m/z (ESI): 543.2 $[M+H]^+$.

实施例 7

N-(2-(1-环丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备



20

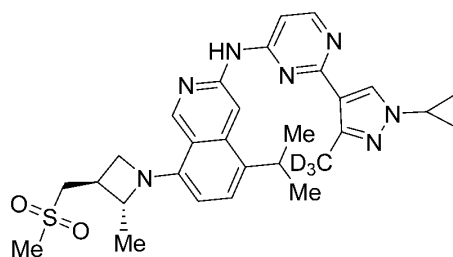
N-(2-(1-环丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 546.2 $[M+H]^+$.

实施例 8

N-(2-(1-环丙基-3-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备

25



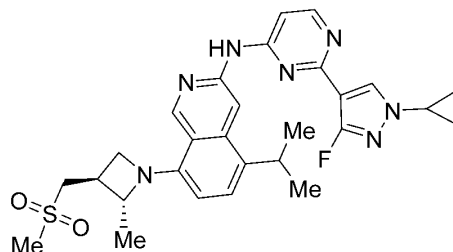
N-(2-(1-环丙基-3-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异噁啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 549.2 [M+H]⁺.

5

实施例 9

N-(2-(1-环丙基-3-氟-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异噁啉-3-胺的制备



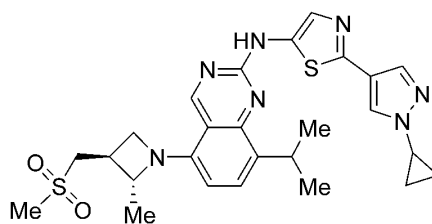
N-(2-(1-环丙基-3-氟-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异噁啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

10

MS m/z (ESI): 550.2 [M+H]⁺.

实施例 10

2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-N-(8-异丙基-5-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)噻唑啉-2-基)噻唑-5-胺的制备



15

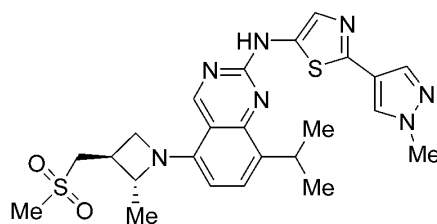
2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-N-(8-异丙基-5-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)噻唑啉-2-基)噻唑-5-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 538.2 [M+H]⁺.

实施例 11

N-(8-异丙基-5-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)噻唑啉-2-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-5-胺的制备

20



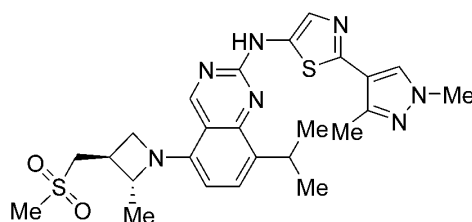
N-(8-异丙基-5-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)喹啉-2-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-5-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 512.2 [M+H]⁺.

5

实施例 12

2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(8-异丙基-5-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)喹啉-2-基)噻唑-5-胺的制备



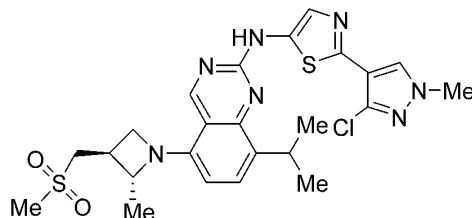
2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(8-异丙基-5-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)喹啉-2-基)噻唑-5-胺的制备方法参照参考例 1。

10

MS m/z (ESI): 526.2 [M+H]⁺.

实施例 13

2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(8-异丙基-5-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)喹啉-2-基)噻唑-5-胺的制备



15

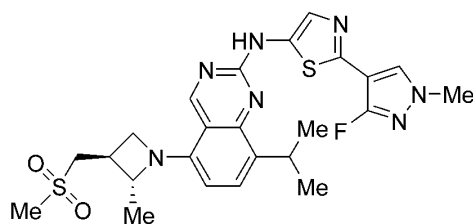
2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(8-异丙基-5-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)喹啉-2-基)噻唑-5-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 546.2 [M+H]⁺.

实施例 14

2-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(8-异丙基-5-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)喹啉-2-基)噻唑-5-胺的制备

20



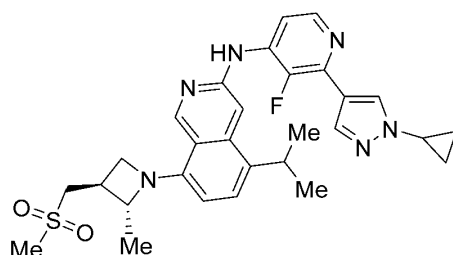
2-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(8-异丙基-5-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)喹啉-2-基)噻唑-5-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 530.2 [M+H]⁺.

5

实施例 15

N-(2-(1-环丙基-1H-吡唑基-4-基)-3-氟吡啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备



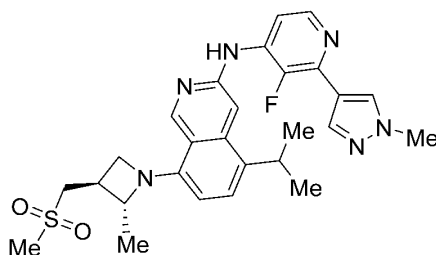
N-(2-(1-环丙基-1H-吡唑基-4-基)-3-氟吡啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

10

MS m/z (ESI): 549.2 [M+H]⁺.

实施例 16

N-(3-氟-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备



15

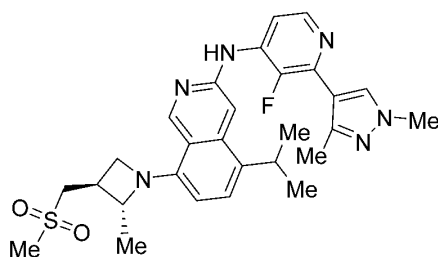
N-(3-氟-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 523.2 [M+H]⁺.

实施例 17

N-(2-(1,3-二甲基-1H-吡唑基-4-基)-3-氟吡啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备

20



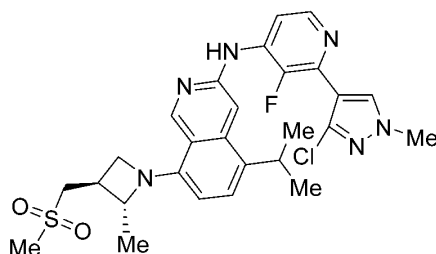
N-(2-(1,3-二甲基-1H-吡唑基-4-基)-3-氟吡啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 537.2 [M+H]⁺.

5

实施例 18

N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氟吡啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备



N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氟吡啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1 或实施例 5。

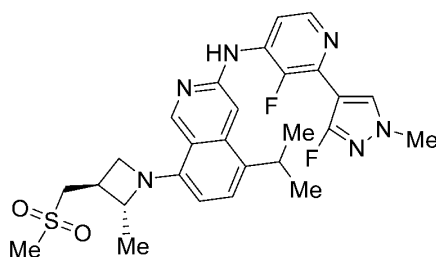
10

MS m/z (ESI): 557.2 [M+H]⁺.

实施例 19

N-(3-氟-2-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备

15



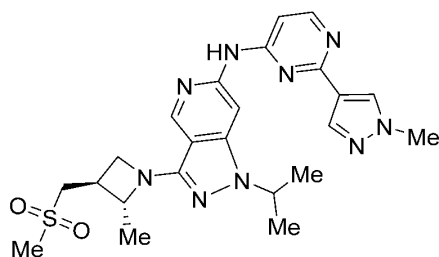
N-(3-氟-2-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 541.2 [M+H]⁺.

20

实施例 20

1-异丙基-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-3-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-6-胺的制备



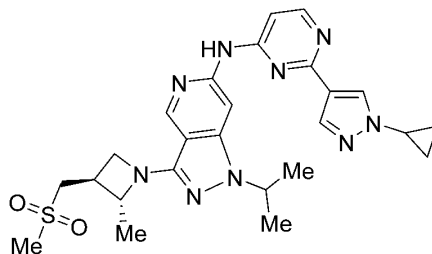
1-异丙基-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-3-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-6-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 496.2 [M+H]⁺.

5

实施例 21

N-(2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-6-胺的制备

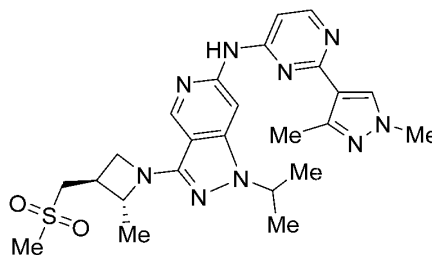


10 N-(2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-6-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 522.2 [M+H]⁺.

实施例 22

N-(2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-6-胺的制备



15

N-(2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-6-胺的制备方法参照参考例 1。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.00 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.37 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 2H),

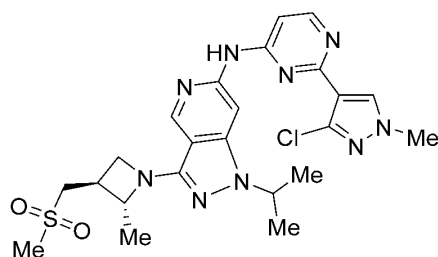
20

2.98 (s, 3H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.43 (d, $J = 5.6$ Hz, 6H);

MS m/z (ESI): 510.2 $[M+H]^+$.

实施例 23

- 5 N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-6-胺的制备

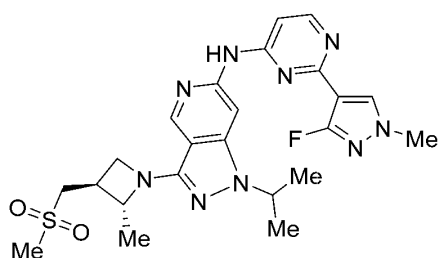


- N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-6-胺的制备方法参照参考例 1 或实施例 5。

MS m/z (ESI): 530.2 $[M+H]^+$.

实施例 24

- N-(2-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑基-4-基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-6-胺的制备

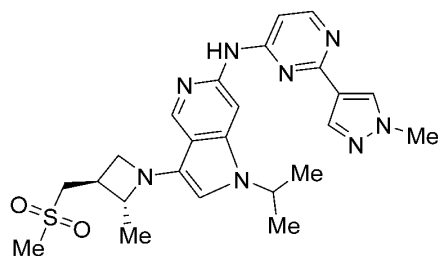


- 15 N-(2-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑基-4-基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-6-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 514.2 $[M+H]^+$.

实施例 25

- 20 1-异丙基-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-3-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-6-胺的制备

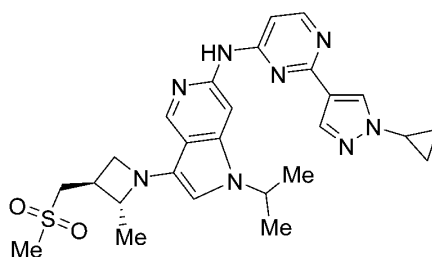


1-异丙基-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-3-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-6-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 495.2 [M+H]⁺.

实施例 26

- 5 N-(2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-6-胺的制备

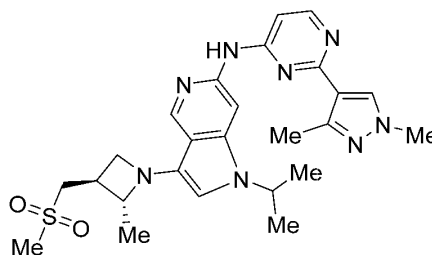


N-(2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-6-胺的制备方法参照参考例 1。

- 10 MS m/z (ESI): 521.2 [M+H]⁺.

实施例 27

- N-(2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-6-胺的制备

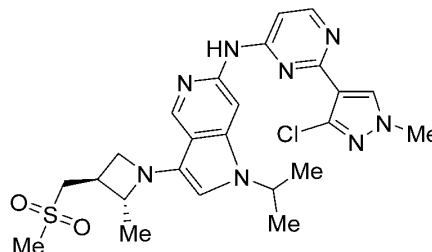


- 15 N-(2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-6-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 509.2 [M+H]⁺.

实施例 28

- 20 N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-6-胺的制备



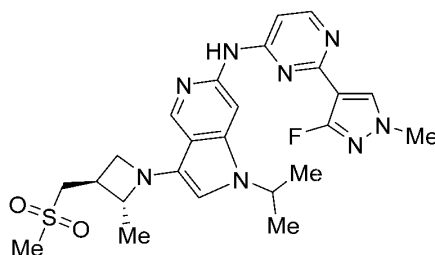
N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-6-胺的制备方法参照参考例 1 或实施例 5。

MS m/z (ESI): 529.2 [M+H]⁺.

5

实施例 29

N-(2-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-6-胺的制备



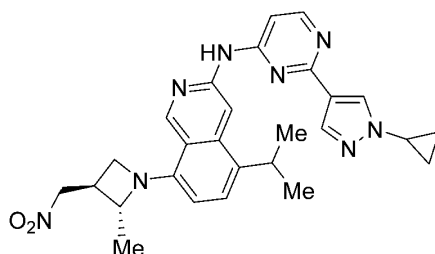
N-(2-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-6-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 513.2 [M+H]⁺.

实施例 30

N-(2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3R)-2-甲基-3-(硝基甲基)氮杂环丁烯-1-基)异喹啉-3-胺的制备

15



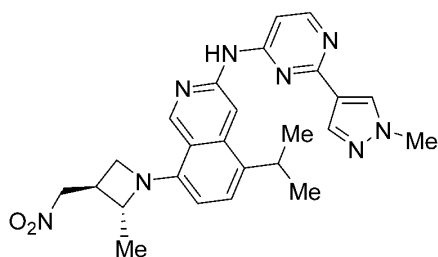
N-(2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3R)-2-甲基-3-(硝基甲基)氮杂环丁烯-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 499.2 [M+H]⁺.

20

实施例 31

5-异丙基-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-8-((2R,3R)-2-甲基-3-(硝基甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺的制备



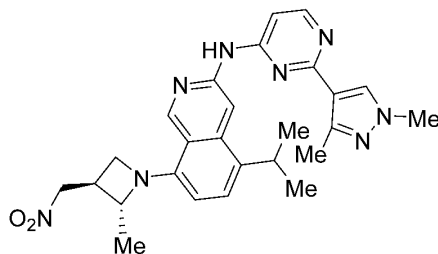
5-异丙基-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-8-((2R,3R)-2-甲基-3-(硝基甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 473.2 [M+H]⁺.

5

实施例 32

N-(2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3R)-2-甲基-3-(硝基甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺的制备

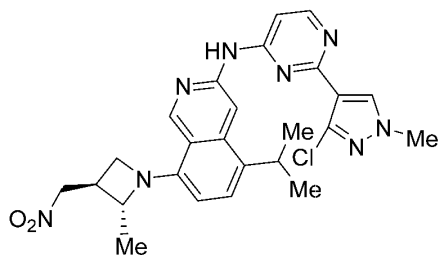


10 N-(2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3R)-2-甲基-3-(硝基甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 487.2 [M+H]⁺.

实施例 33

N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3R)-2-甲基-3-(硝基甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备



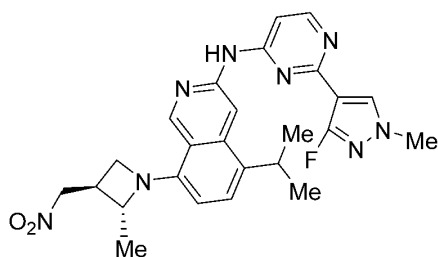
15

N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3R)-2-甲基-3-(硝基甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 507.2 [M+H]⁺.

实施例 34

20 N-(2-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3R)-2-甲基-3-(硝基甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备



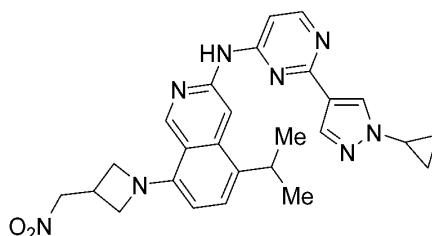
N-(2-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3R)-2-甲基-3-(硝基甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 491.2 [M+H]⁺.

5

实施例 35

N-(2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-(硝基甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺的制备



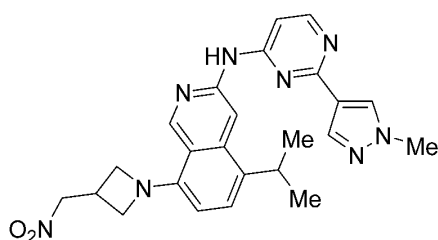
N-(2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-(硝基甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

10

MS m/z (ESI): 485.2 [M+H]⁺.

实施例 36

5-异丙基-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-8-(3-(硝基甲基)氮杂环糊精-1-基)异喹啉-3-胺的制备



15

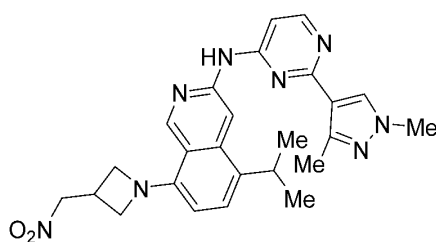
5-异丙基-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-8-(3-(硝基甲基)氮杂环糊精-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 459.2 [M+H]⁺.

实施例 37

N-(2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-(硝基甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺的制备

20



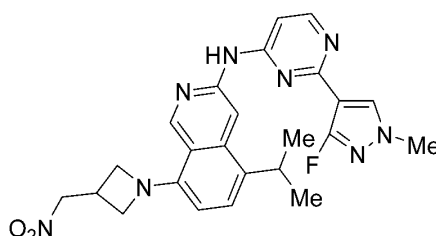
N-(2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-(硝基甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 473.2 [M+H]⁺.

5

实施例 38

N-(2-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-(硝基甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺的制备



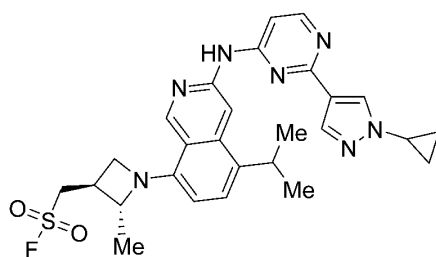
N-(2-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-(硝基甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

10

MS m/z (ESI): 477.2 [M+H]⁺.

实施例 39

((2R,3S)-1-(3-((2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲磺酰氟的制备



15

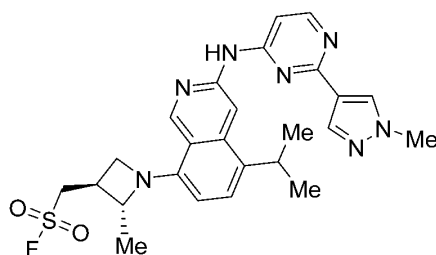
((2R,3S)-1-(3-((2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲磺酰氟的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 536.2 [M+H]⁺.

实施例 40

((2R,3S)-1-(5-异丙基-3-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)异喹啉-8-基)-2-甲基氮化物-3-基)甲磺酰氟的制备

20



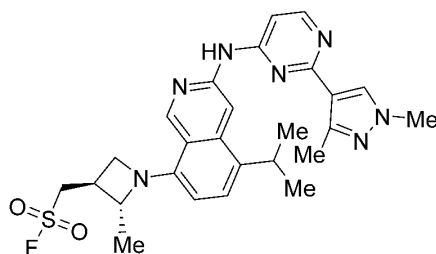
((2R,3S)-1-(5-异丙基-3-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)异喹啉-8-基)-2-甲基氮杂环丁-3-基)甲磺酰氟的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 510.2 [M+H]⁺.

5

实施例 41

((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基喹啉-8-基)-2-甲基氮杂环丁-3-基)甲磺酰氟的制备



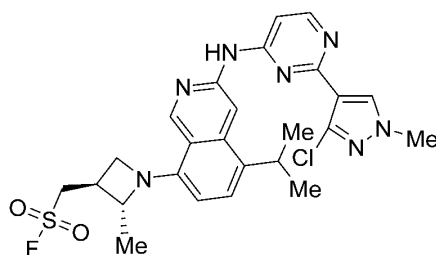
((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基喹啉-8-基)-2-甲基氮杂环丁-3-基)甲磺酰氟的制备方法参照参考例 1。

10

MS m/z (ESI): 524.2 [M+H]⁺.

实施例 42

((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基喹啉-8-基)-2-甲基氮杂环丁-3-基)甲磺酰氟的制备



15

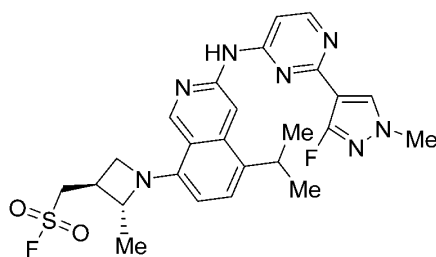
((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基喹啉-8-基)-2-甲基氮杂环丁-3-基)甲磺酰氟的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 544.2 [M+H]⁺.

实施例 43

((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基喹啉-8-基)-2-甲基氮杂环丁-3-基)甲磺酰氟的制备

20



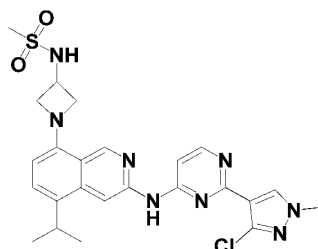
((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基喹啉-8-基)-2-甲基氮杂环丁-3-基)甲磺酰氟的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 528.2 [M+H]⁺.

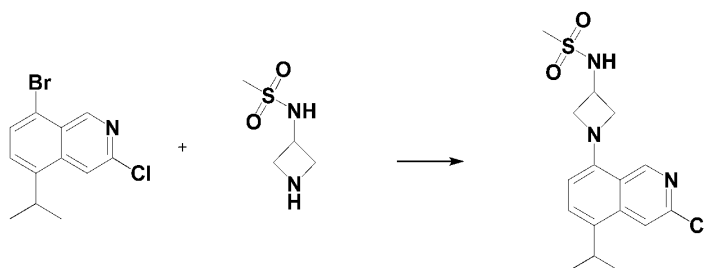
5

实施例 44

N-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基喹啉-8-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺的制备



第一步 N-(1-(3-氯-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺的合成



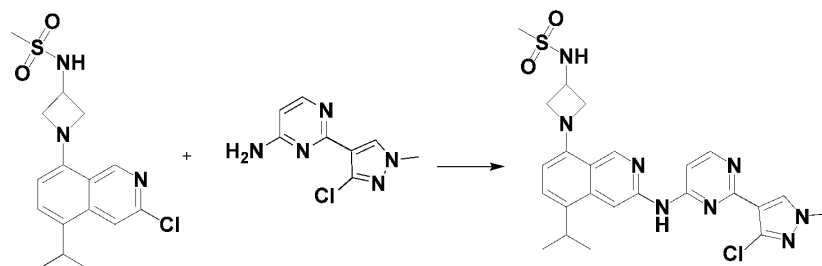
10

8-溴-3-氯-5-异丙基异喹啉 (300 mg, 1.05 mmol) 和 N-(吡啶-3-基)甲磺酰胺 (158 mg, 1.05 mmol) 溶于二氧六环 (10 mL), 加入碳酸铯 (1.15 g, 3.54 mmol) 和 Xantphos Pd G4 (164 mg, 0.17 mmol), 微波加热至 125℃ 反应 2 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩反应液, 加入二氯甲烷与水分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤、减压浓缩有机溶剂后经柱层析分离得到目标化合物 N-(1-(3-氯-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺 (170 mg, 45.6 %)。

15

MS m/z (ESI) :354.1 [M+H]⁺.

第二步 N-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺的合成



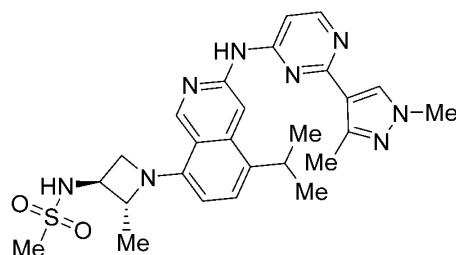
N-(1-(3-氯-5-异丙基异喹啉-8-基)吡咯-3-基)甲磺酰胺 (50 mg, 0.14 mmol) 和 2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺 (30 mg, 0.14 mmol) 溶于二氧六环 (5 mL), 加入碳酸铯 (81 mg, 0.25 mmol) 和 Xantphos Pd G4 (26 mg, 27 μ mol), 120°C 微波反应 2 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩反应液, 加入二氯甲烷与水分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤、减压浓缩有机溶剂后经柱层析分离得到目标化合物 N-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡咯-3-基)甲磺酰胺 (11 mg, 14.9%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.16 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.42-8.39 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.57-4.51 (m, 2H), 4.40-4.33 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.31-1.28 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 527.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 45

N-((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基喹啉-8-基)-2-甲基氮杂环丁-3-基)甲磺酰亚胺的制备

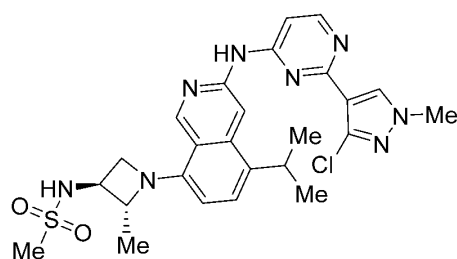


N-((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基喹啉-8-基)-2-甲基氮杂环丁-3-基)甲磺酰亚胺的制备方法参照参考例 1 或实施例 44。

MS m/z (ESI): 521.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 46

N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基喹啉-8-基)-2-甲基氮杂环丁-3-基)甲磺酰亚胺的制备



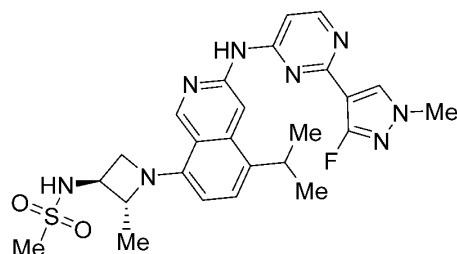
N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基喹啉-8-基)-2-甲基氮杂环丁-3-基)甲磺酰亚胺的制备方法参照参考例 1 或实施例 44。

MS m/z (ESI): 541.2 [M+H]⁺.

5

实施例 47

N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氟-1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基喹啉-8-基)-2-甲基氮杂环丁-3-基)甲磺酰亚胺的制备



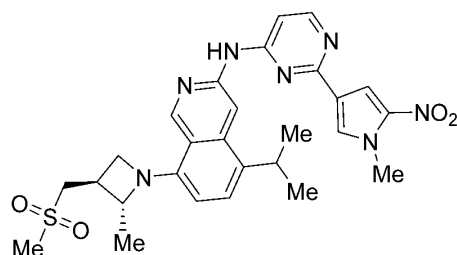
N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氟-1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基喹啉-8-基)-2-甲基氮杂环丁-3-基)甲磺酰亚胺的制备方法参照参考例 1 或实施例 44。

10

MS m/z (ESI): 525.2 [M+H]⁺.

实施例 48

5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-(1-甲基-5-硝基-1H-吡咯-3-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺的制备



15

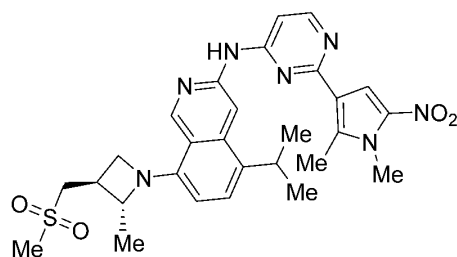
5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-(1-甲基-5-硝基-1H-吡咯-3-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 550.2 [M+H]⁺.

实施例 49

N-(2-(1,2-二甲基-5-硝基-1H-吡咯-3-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备

20



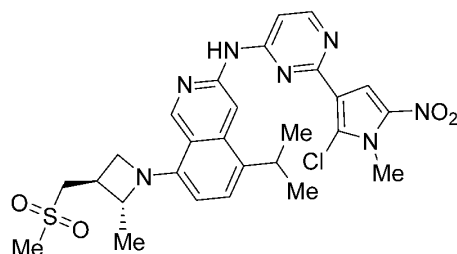
N-(2-(1,2-二甲基-5-硝基-1H-吡咯-3-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 564.2 [M+H]⁺.

5

实施例 50

N-(2-(2-氯-1-甲基-5-硝基-1H-吡咯-3-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备



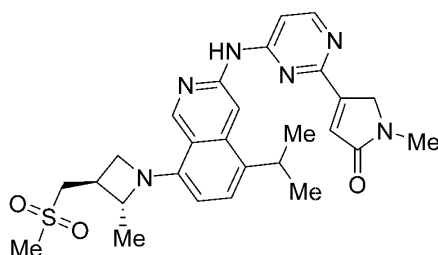
N-(2-(2-氯-1-甲基-5-硝基-1H-吡咯-3-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

10

MS m/z (ESI): 584.2 [M+H]⁺.

实施例 51

4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1-甲基-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮的制备



15

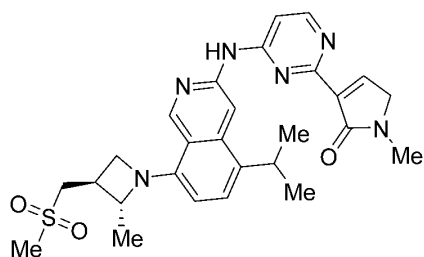
4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1-甲基-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 521.2 [M+H]⁺.

实施例 52

3-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1-甲基-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮的制备

20



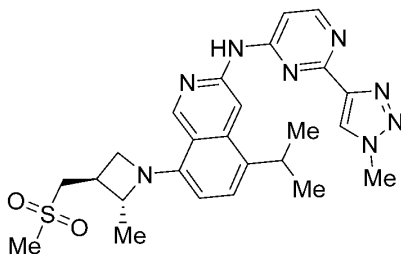
3-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1-甲基-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 521.2 [M+H]⁺.

5

实施例 53

5-异丙基-N-(2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-4-基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备



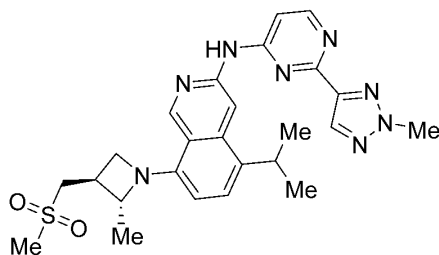
5-异丙基-N-(2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-4-基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

10

MS m/z (ESI): 507.2 [M+H]⁺.

实施例 54

5-异丙基-N-(2-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-4-基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备



15

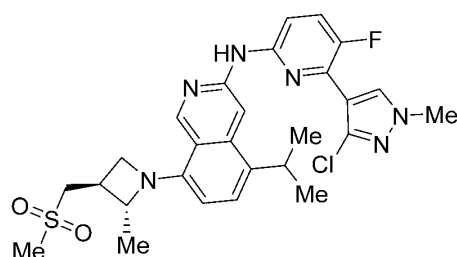
5-异丙基-N-(2-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-4-基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 507.2 [M+H]⁺.

实施例 55

N-(6-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备

20

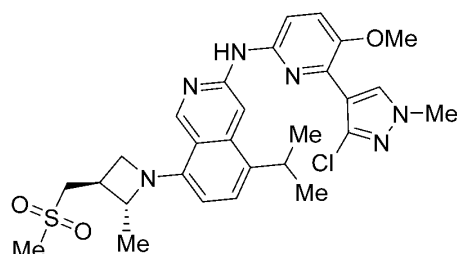


N-(6-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氟吡啶-2-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1 或实施例 5。

5 MS m/z (ESI): 557.2 [M+H]⁺.

实施例 56

N-(6-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲氧基吡啶-2-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备

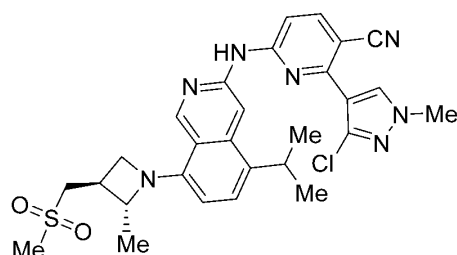


10 N-(6-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲氧基吡啶-2-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1 或实施例 5。

MS m/z (ESI): 569.2 [M+H]⁺.

实施例 57

15 2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-基)氨基)烟腈的制备



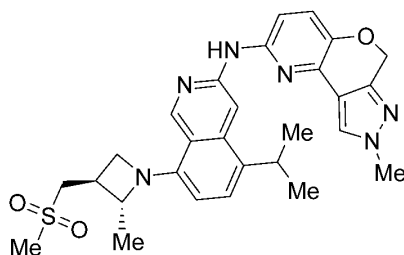
2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-基)氨基)烟腈的制备方法参照参考例 1 或实施例 5。

20 MS m/z (ESI): 564.2 [M+H]⁺.

实施例 58

N-(5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-

基)-8-甲基-6,8-二氢吡唑[4',3': 4,5]吡喃[3,2-b]吡啶-2-胺的制备

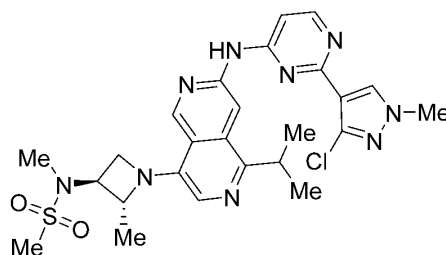


N-(5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-基)-8-甲基-6,8-二氢吡唑[4',3': 4,5]吡喃[3,2-b]吡啶-2-胺的制备方法参照参考例 1。

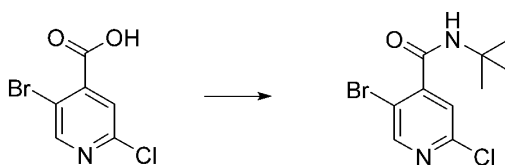
MS m/z (ESI): 533.2 [M+H]⁺.

实施例 59

N-((2R,3S)-1-(7-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2,6-二氮杂萘-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备



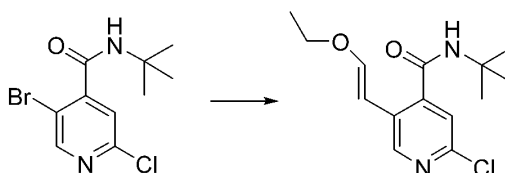
第一步 5-溴-N-(叔-丁基)-2-氯异尼克酰胺的合成



5-溴-2-氯异尼克丁酸 (20 g, 84.60 mmol) 和 2-甲基丙烷-2-胺 (7.31 g, 100 mmol) 溶于 DMF (150 mL), 分批加入 HATU (38 g, 100 mmol), 室温反应 3 小时。加入乙酸乙酯与水分液, 有机相饱和 NaCl 水溶液洗涤, 分离有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液减压浓缩, 柱层析分离得到目标化合物 5-溴-N-(叔-丁基)-2-氯异尼克酰胺 (15.50 g, 62.8%)。

MS m/z (ESI): 291.0 [M+H]⁺.

第二步 (E)-N-(叔-丁基)-2-氯-5-(2-乙氧基乙烯基)异尼克酰胺的合成

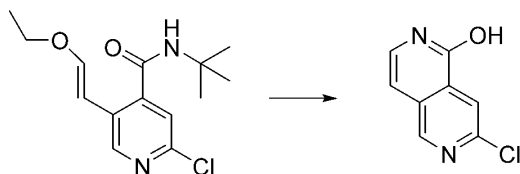


5-溴-N-(叔-丁基)-2-氯异尼克酰胺 (15.50 g, 53.16 mmol) 溶于二氧六环 (150

mL) 和水 (30 mL) 中, 加入(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环 (11.59 g, 58.50 mmol), 碳酸铯 (32.58 g, 100 mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (3.89 g, 5.32 mmol), 升温至 80°C 反应 2 小时。反应液冷却至室温, 浓缩反应液, 用二氯甲烷与水分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物 (E)-N-(叔-丁基)-2-氯-5-(2-乙氧基乙烯基)异尼克酰胺 (9.50 g, 63.2%)。

MS m/z (ESI): 283.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

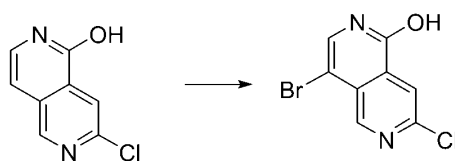
第三步 7-氯-2,6-二氮杂萸-1-醇的合成



(E)-N-(叔-丁基)-2-氯-5-(2-乙氧基乙烯基)异尼克酰胺 (9.50 g, 33.59 mmol) 溶于 TFA (50 mL) 中, 升温至 100°C 反应 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩后得到目标化合物 7-氯-2,6-二氮杂萸-1-醇 (5.66 g, 93.3%) 粗品。

MS m/z (ESI): 181.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

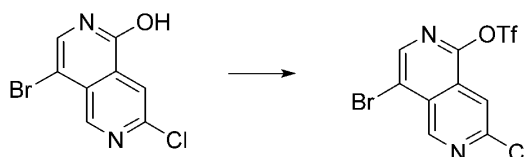
第四步 4-溴-7-氯-2,6-二氮杂萸-1-醇的合成



7-氯-2,6-二氮杂萸-1-醇 (5.66 g, 31.34 mmol) 溶于二氯甲烷 (75 mL), 加入 NBS (6.69 g, 37.61 mmol), 室温反应 1 小时。反应液减压过滤, 收集滤饼后干燥, 得目标化合物 4-溴-7-氯-2,6-二氮杂萸-1-醇 (5.80 g, 71.3%) 粗品。

MS m/z (ESI): 259.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

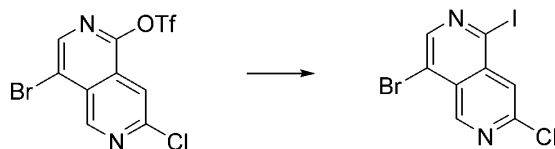
第五步 4-溴-7-氯-2,6-二氮杂萸-1-基三氟甲磺酸的合成



4-溴-7-氯-2,6-二氮杂萸-1-醇 (5.80 g, 22.35 mmol) 溶于二氯甲烷 (80 mL) 和 TEA (4.52 g, 44.70 mmol), 反应液冷却至 -75°C, 缓慢滴加 $(\text{TfO})_2\text{O}$ (25.39 g, 90 mmol), -75°C 反应 0.5 小时, 缓慢升至室温反应 0.5 小时。加水淬灭反应, 用二氯甲烷萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物 4-溴-7-氯-2,6-二氮杂萸-1-基三氟甲磺酸 (5.71 g, 65.3%)。

MS m/z (ESI): 391.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

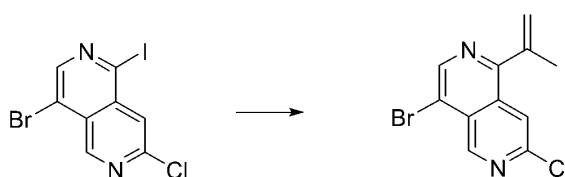
第六步 4-溴-7-氯-1-碘-2,6-二氮杂萸的合成



4-溴-7-氯-2,6-二氮杂萘-1-基三氟甲磺酸 (5.71 g, 14.58 mmol) 和 NaI (10.94 g, 73 mmol) 混合于 ACN (100 mL), 反应液冷却至 0℃, 缓慢滴加三氟甲磺酸 (4.50 g, 30 mmol) 的 ACN (10 mL) 溶液, 室温反应 2 小时。EA 与水分液, 有机相饱和 NaCl 水溶液洗涤, 分离有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到目标化合物 4-溴-7-氯-1-碘-2,6-二氮杂萘 (5.28 g, 98.0 %) 粗品。

MS m/z (ESI) :369.0 [M+H]⁺.

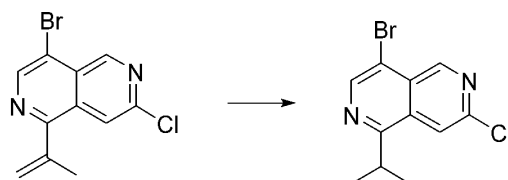
第七步 4-溴-7-氯-1-(丙-1-烯-2-基)-2,6-二氮杂萘的合成



4-溴-7-氯-1-碘-2,6-二氮杂萘 (5.28 g, 14.29 mmol) 溶于二氧六环 (50 mL) 和 H₂O (5 mL), 加入异丙烯基硼酸频哪醇酯 (2.35 g, 14 mmol), 碳酸钾 (4.60 g, 33.40 mmol) 和 PdCl₂(dppf) (610 mg, 0.84 mmol), 升温至 100℃ 反应 4 小时。反应液冷却至室温, 浓缩反应液, 二氯甲烷与水分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物 4-溴-7-氯-1-(丙-1-烯-2-基)-2,6-二氮杂萘 (2.05 g, 50.6 %)。

MS m/z (ESI) :283.0 [M+H]⁺.

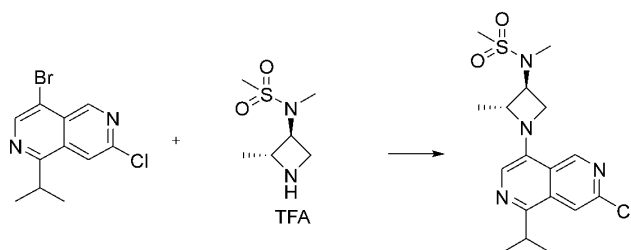
第八步 4-溴-7-氯-1-异丙基-2,6-二氮杂萘的合成



4-溴-7-氯-1-(丙-1-烯-2-基)-2,6-二氮杂萘 (2.05 g, 7.23 mmol) 溶于乙酸乙酯 (80 mL), 加入 PtO₂ (2.04 g, 9 mmol), 氢气氛围下室温搅拌 3 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物 4-溴-7-氯-1-异丙基-2,6-二氮杂萘 (1.20 g, 58.1 %)。

MS m/z (ESI) :285.0 [M+H]⁺.

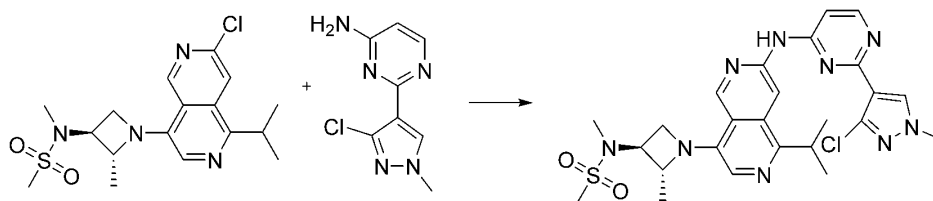
第九步 N-((2R,3S)-1-(7-氯-1-异丙基-2,6-二氮杂萘-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的合成



4-溴-7-氯-1-异丙基-2,6-二氮杂萘(471 mg, 1.65 mmol)和N-甲基-N-((2R,3S)-2-甲基吡咯-3-基)甲磺酰胺三氟乙酸盐(470 mg, 1.70 mmol)混合于二氧六环(10 mL)中, 加入碳酸铯(1.15 g, 3.54 mmol)和 Xantphos Pd G4(164 mg, 0.17 mmol), 升温至 100°C 搅拌 5 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩反应液, 残留物用二氯甲烷与水分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液减压浓缩有机溶剂, 柱层析分离得到目标化合物 N-((2R,3S)-1-(7-氯-1-异丙基-2,6-二氮杂萘-4-基)-2-甲基吡咯-3-基)-N-甲基甲磺酰胺(230 mg, 36.4%)。

MS m/z (ESI): 383.1 [M+H]⁺。

第十步 N-((2R,3S)-1-(7-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2,6-二氮杂萘-4-基)-2-甲基吡咯-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的合成

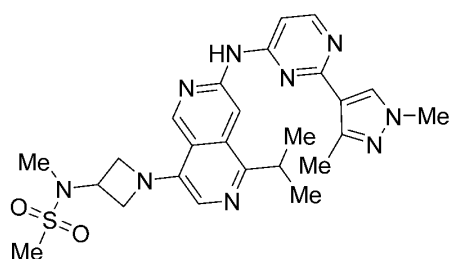


N-((2R,3S)-1-(7-氯-1-异丙基-2,6-二氮杂萘-4-基)-2-甲基吡咯-3-基)-N-甲基甲磺酰胺(100 mg, 0.26 mmol) 和 2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺(55 mg, 0.26 mmol) 溶于二氧六环(5 mL)中, 加入碳酸铯(274 mg, 0.84 mmol)和 BrettPhos Pd G4(24 mg, 26 μmol), 升温至 100°C 搅拌 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩反应液, 残留物用二氯甲烷与水分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液减压浓缩有机溶剂, 柱层析分离得到目标化合物 N-((2R,3S)-1-(7-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2,6-二氮杂萘-4-基)-2-甲基吡咯-3-基)-N-甲基甲磺酰胺(56 mg, 38.7%)。

MS m/z (ESI): 556.2 [M+H]⁺。

实施例 60

N-(1-(7-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2,6-二氮杂萘-4-基)吡咯-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备



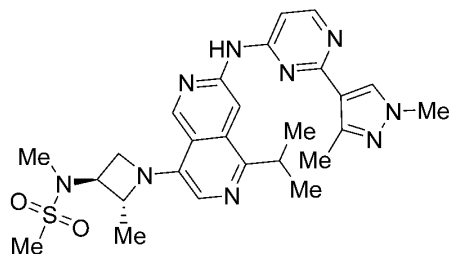
N-(1-(7-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2,6-二氮杂萘-4-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 59。

MS m/z (ESI): 522.2 [M+H]⁺.

5

实施例 61

N-((2R,3S)-1-(7-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2,6-二氮杂萘-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备



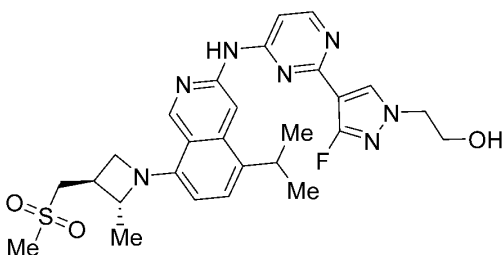
N-((2R,3S)-1-(7-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2,6-二氮杂萘-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 59。

10

MS m/z (ESI): 536.2 [M+H]⁺.

实施例 62

2-(3-氟-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇的制备



15

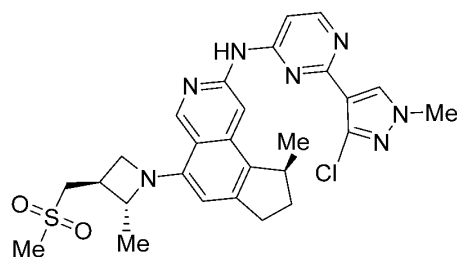
2-(3-氟-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇的制备方法参照参考例 1 或 2。

MS m/z (ESI): 554.2 [M+H]⁺.

实施例 63

(S)-N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-9-甲基-5-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-8,9-二氢-7H-环戊烷[f]异喹啉-2-胺的制备

20

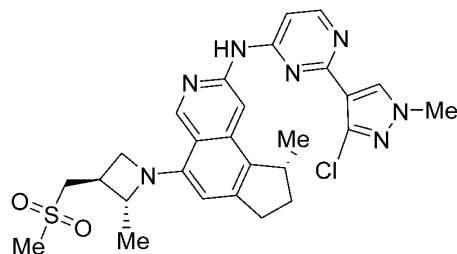


(S)-N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-9-甲基-5-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-8,9-二氢-7H-环戊烷[f]异噁嗪-2-胺的制备方法参照参考例 1 或实施例 5。

5 MS m/z (ESI): 552.2 [M+H]⁺.

实施例 64

(R)-N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-9-甲基-5-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-8,9-二氢-7H-环戊烷[f]异噁嗪-2-胺的制备

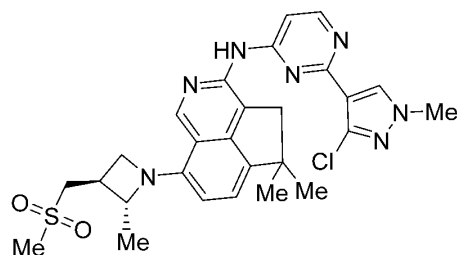


10 (R)-N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-9-甲基-5-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-8,9-二氢-7H-环戊烷[f]异噁嗪-2-胺的制备方法参照参考例 1 或实施例 5。

MS m/z (ESI): 552.2 [M+H]⁺.

实施例 65

15 N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5,5-二甲基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-4,5-二氢环戊烷[de]异噁嗪-3-胺的制备

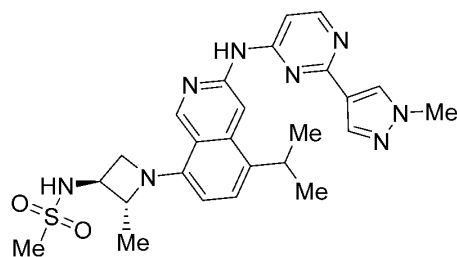


20 N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5,5-二甲基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-4,5-二氢环戊烷[de]异噁嗪-3-胺的制备方法参照参考例 1 或实施例 5。

MS m/z (ESI): 552.2 [M+H]⁺.

实施例 66

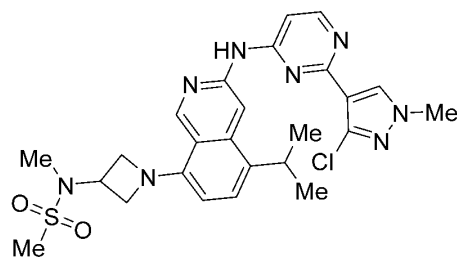
N-((2R,3S)-1-(5-异丙基-3-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)异喹啉-8-基)-2-甲基氮杂环丁-3-基)甲磺酰亚胺的制备



N-((2R,3S)-1-(5-异丙基-3-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)异喹啉-8-基)-2-甲基氮杂环丁-3-基)甲磺酰亚胺的制备方法参照参考例 1 或实施例 44。
MS m/z (ESI): 507.2 [M+H]⁺.

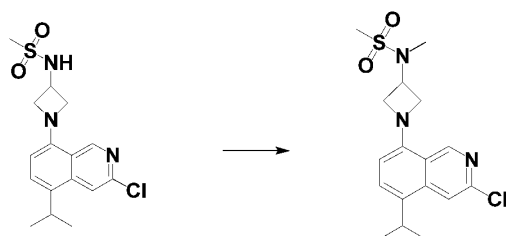
实施例 67

N-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备



10

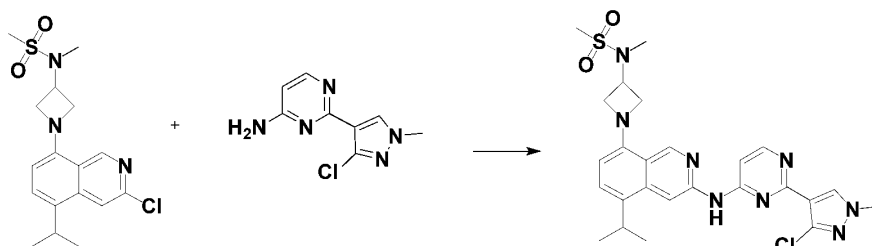
第一步 N-(1-(3-氯-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的合成



N-(1-(3-氯-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺 (300 mg, 0.85 mmol) 溶于 DMF (6 mL), 加入碳酸铯 (552 mg, 1.70 mmol) 和碘甲烷 (144 mg, 1.02 mmol), 室温搅拌 12 小时。减压浓缩反应液, 加入二氯甲烷与水分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤、减压浓缩有机溶剂后经柱层析分离得到目标化合物 N-(1-(3-氯-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺 (150 mg, 48.1 %).
MS m/z (ESI) :368.1 [M+H]⁺.

第二步 N-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的合成

20



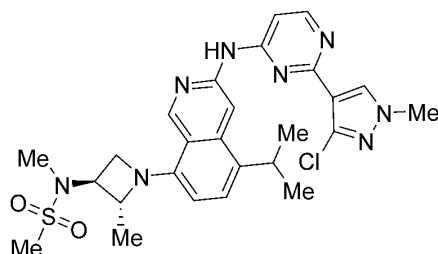
N-(1-(3-氯-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺 (60 mg, 0.16mmol) 和 2-(3-氯-1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-胺 (34 mg, 0.16 mmol) 溶于二氯六环 (5 mL), 加入碳酸铯 (104 mg, 0.32 mmol) 和 Xantphos Pd G4 (26 mg, 27 μ mol), 120 $^{\circ}$ C微波反应 2 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩反应液, 加入二氯甲烷与水分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤、减压浓缩有机溶剂后经柱层析分离得到目标化合物 N-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺 (18 mg, 20.4%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.15 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 2H), 4.25-4.21 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.61-3.54 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 1.31-1.28 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 541.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 68

15 N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备

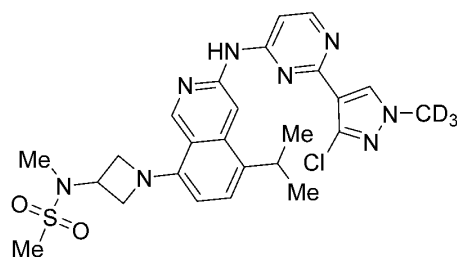


N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67。

20 MS m/z (ESI): 555.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 69

N-(1-(3-((2-(3-氯-1-(甲基- d_3)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备



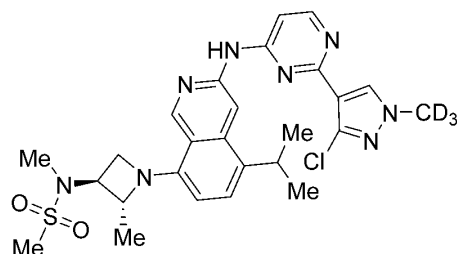
N-(1-(3-((2-(3-氯-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡咯-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67。

MS m/z (ESI): 544.2 [M+H]⁺.

5

实施例 70

N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡咯-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备



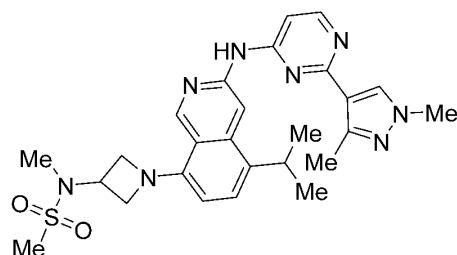
N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡咯-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67。

10

MS m/z (ESI): 558.2 [M+H]⁺.

实施例 71

N-(1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡咯-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备



15

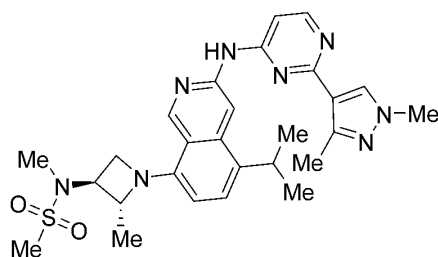
N-(1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡咯-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67。

MS m/z (ESI): 521.2 [M+H]⁺.

实施例 72

N-((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡咯-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备

20



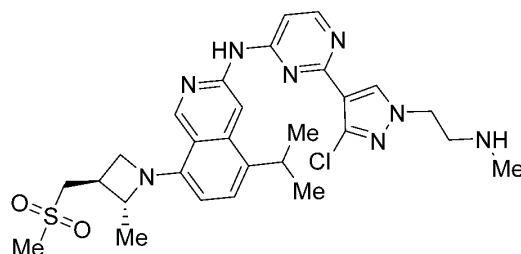
N-((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67。

MS m/z (ESI): 535.2 [M+H]⁺.

5

实施例 73

N-(2-(3-氯-1-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备



N-(2-(3-氯-1-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1 或 2。

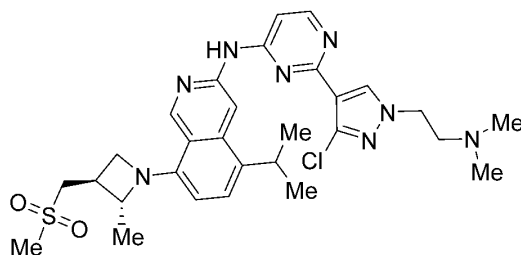
10

MS m/z (ESI): 583.2 [M+H]⁺.

实施例 74

N-(2-(3-氯-1-(2-(二甲氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备

15



N-(2-(3-氯-1-(2-(二甲氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1 或 2。

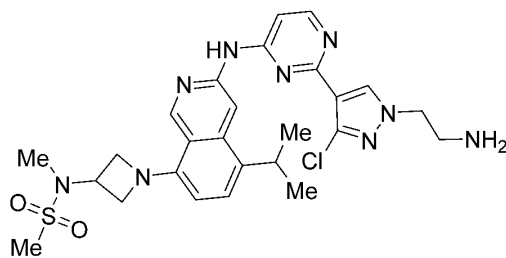
20

MS m/z (ESI): 597.2 [M+H]⁺.

实施例 75

N-(1-(3-((2-(1-(2-氨基乙基)-3-氯-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-

8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备

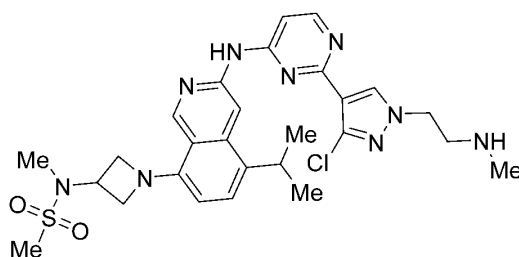


N-(1-(3-((2-(1-(2-氨基乙基)-3-氯-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67。

5 MS m/z (ESI): 570.2 [M+H]⁺.

实施例 76

N-(1-(3-((2-(3-氯-1-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备



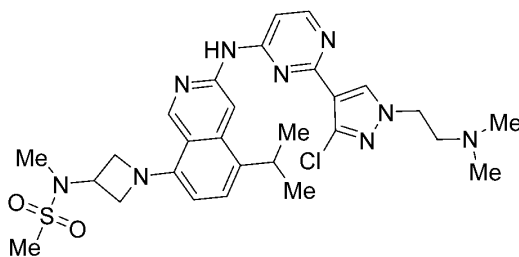
10 N-(1-(3-((2-(3-氯-1-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67。

MS m/z (ESI): 584.2 [M+H]⁺.

实施例 77

N-(1-(3-((2-(3-氯-1-(2-(二甲氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备

15



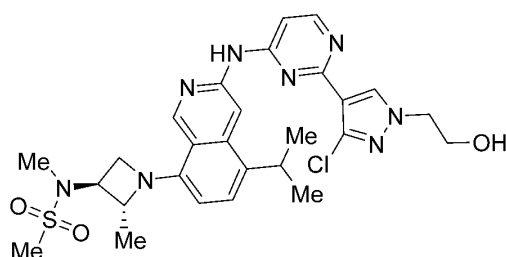
N-(1-(3-((2-(3-氯-1-(2-(二甲氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67。

MS m/z (ESI): 598.2 [M+H]⁺.

20

实施例 78

N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备

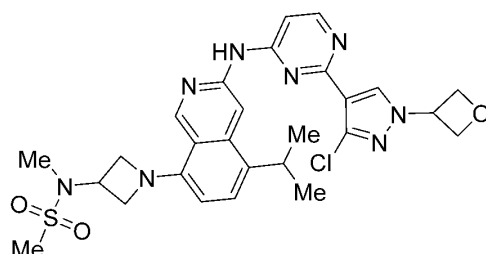


N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异噁啉-8-基)-2-甲基吡咯丁-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67。

5 MS m/z (ESI): 585.2 [M+H]⁺.

实施例 79

N-(1-(3-((2-(3-氯-1-(噁丁环-3-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异噁啉-8-基)吡丁啉-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备

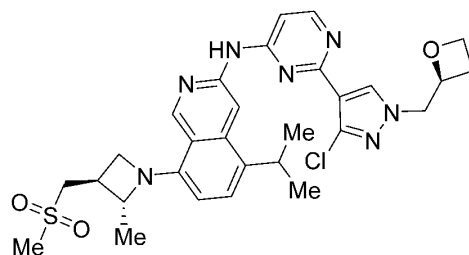


10 N-(1-(3-((2-(3-氯-1-(噁丁环-3-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异噁啉-8-基)吡丁啉-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67。

MS m/z (ESI): 583.2 [M+H]⁺.

实施例 80

15 N-(2-(3-氯-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡丁啉-1-基)异噁啉-3-胺的制备



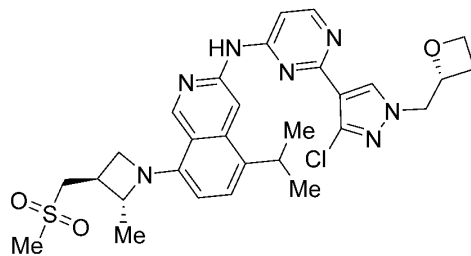
N-(2-(3-氯-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡丁啉-1-基)异噁啉-3-胺的制备方法参照参考例 1 或 2。

20 MS m/z (ESI): 596.2 [M+H]⁺.

实施例 81

N-(2-(3-氯-1-(((R)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-

((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备

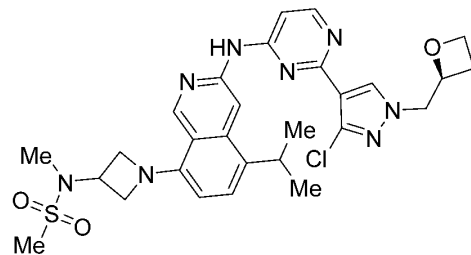


N-(2-(3-氯-1-(((R)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1 或 2。

MS m/z (ESI): 596.2 [M+H]⁺.

实施例 82

(S)-N-(1-(3-((2-(3-氯-1-((噁丁环-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备



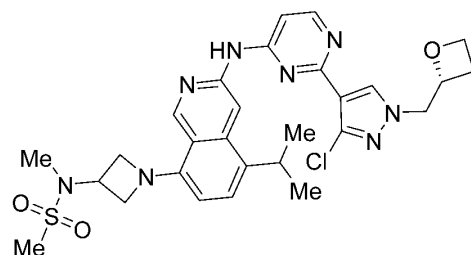
10

(S)-N-(1-(3-((2-(3-氯-1-((噁丁环-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67。

MS m/z (ESI): 597.2 [M+H]⁺.

实施例 83

15 (R)-N-(1-(3-((2-(3-氯-1-((噁丁环-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备



20

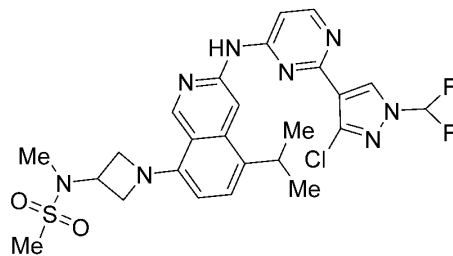
(R)-N-(1-(3-((2-(3-氯-1-((噁丁环-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67。

MS m/z (ESI): 597.2 [M+H]⁺.

实施例 84

N-(1-(3-((2-(3-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-

基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备

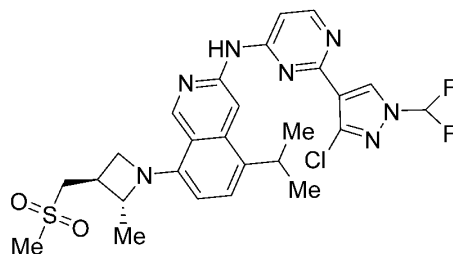


N-(1-(3-((2-(3-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异噁啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67。

5 MS m/z (ESI): 577.2 [M+H]⁺.

实施例 85

N-(2-(3-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异噁啉-3-胺的制备



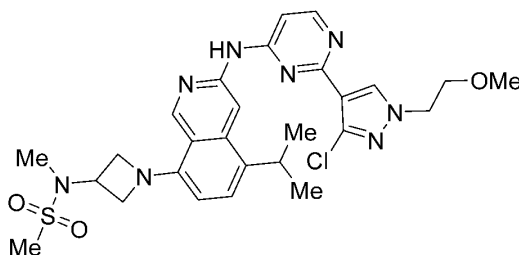
10 N-(2-(3-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异噁啉-3-胺的制备方法参照参考例 1 或 2。

MS m/z (ESI): 576.2 [M+H]⁺.

实施例 86

N-(1-(3-((2-(3-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异噁啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备

15



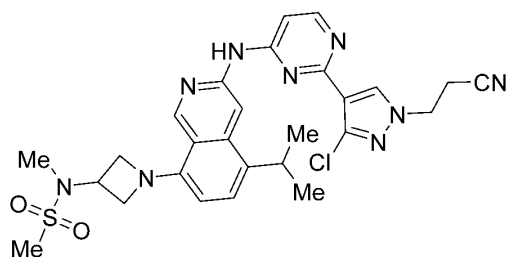
N-(1-(3-((2-(3-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异噁啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67。

MS m/z (ESI): 585.2 [M+H]⁺.

20

实施例 87

N-(1-(3-((2-(3-氯-1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异噁啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备



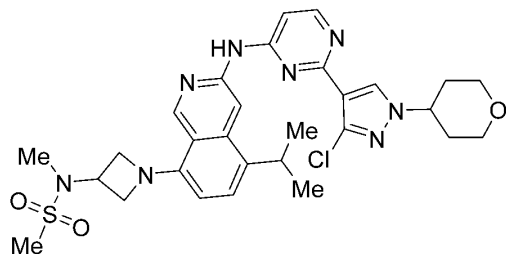
N-(1-(3-((2-(3-氯-1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67。

MS m/z (ESI): 580.2 [M+H]⁺.

5

实施例 88

N-(1-(3-((2-(3-氯-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备



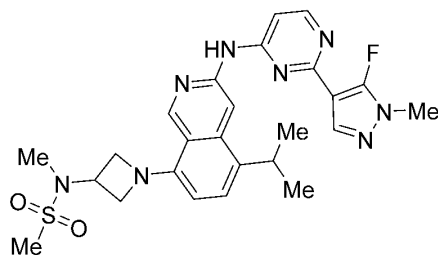
N-(1-(3-((2-(3-氯-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67。

10

MS m/z (ESI): 611.2 [M+H]⁺.

实施例 89

N-(1-(3-((2-(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备



15

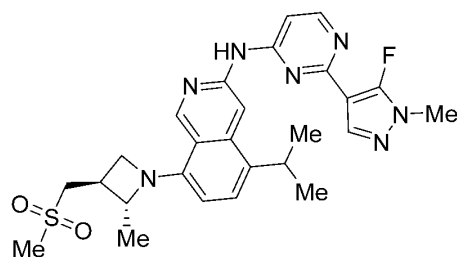
N-(1-(3-((2-(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67。

MS m/z (ESI): 525.2 [M+H]⁺.

实施例 90

N-(2-(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备

20



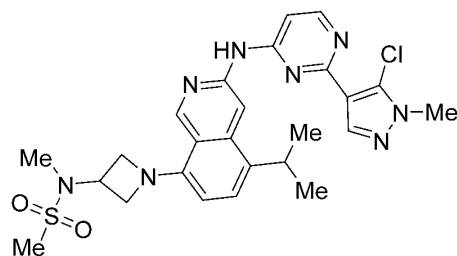
N-(2-(5-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯丁-1-基)异噻啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 524.2 [M+H]⁺.

5

实施例 91

N-(1-(3-((2-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异噻啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备



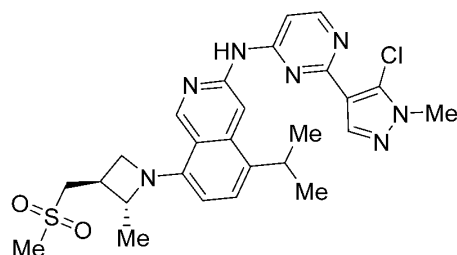
N-(1-(3-((2-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异噻啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67。

10

MS m/z (ESI): 541.2 [M+H]⁺.

实施例 92

N-(2-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯丁-1-基)异噻啉-3-胺的制备



15

N-(2-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯丁-1-基)异噻啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

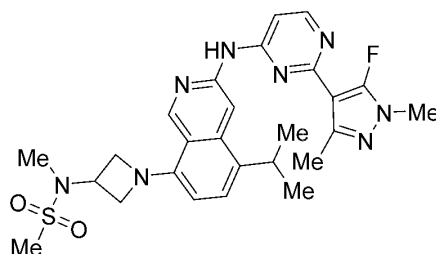
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.24 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.92-2.86 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.35-1.30 (m, 6H);

20

MS m/z (ESI): 540.2 [M+H]⁺.

实施例 93

N-(1-(3-((2-(5-氟-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备



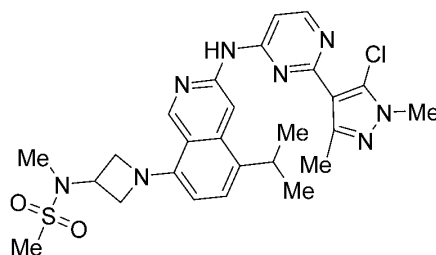
5

N-(1-(3-((2-(5-氟-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67。

MS m/z (ESI): 539.2 [M+H]⁺.

实施例 94

10 N-(1-(3-((2-(5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备



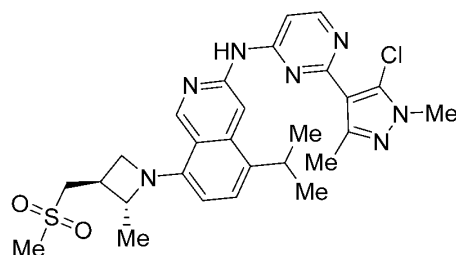
15

N-(1-(3-((2-(5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67。

MS m/z (ESI): 555.2 [M+H]⁺.

实施例 95

N-(2-(5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备



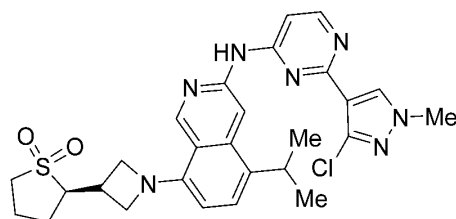
20

N-(2-(5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 554.2 [M+H]⁺.

实施例 96

(R)-2-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)四氢噻吩 1,1-二氧化物的制备

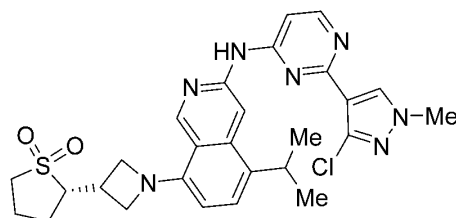


(R)-2-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)四氢噻吩 1,1-二氧化物的制备方法参照参考例 1 或实施例 5。

MS m/z (ESI): 552.2 [M+H]⁺.

实施例 97

(S)-2-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)四氢噻吩 1,1-二氧化物的制备



10

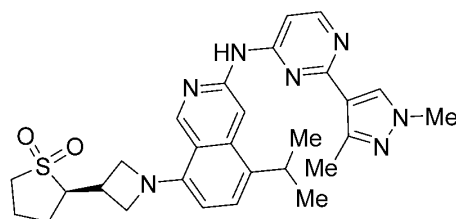
(S)-2-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)四氢噻吩 1,1-二氧化物的制备方法参照参考例 1 或实施例 5。

MS m/z (ESI): 552.2 [M+H]⁺.

15

实施例 98

(R)-2-(1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)四氢噻吩 1,1-二氧化物的制备



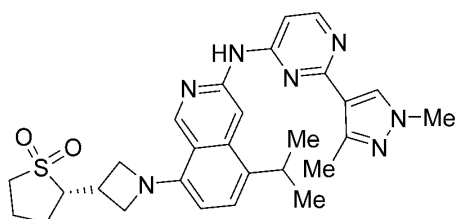
(R)-2-(1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)四氢噻吩 1,1-二氧化物的制备方法参照参考例 1。

20

MS m/z (ESI): 532.2 [M+H]⁺.

实施例 99

(S)-2-(1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)四氢噻吩 1,1-二氧化物的制备



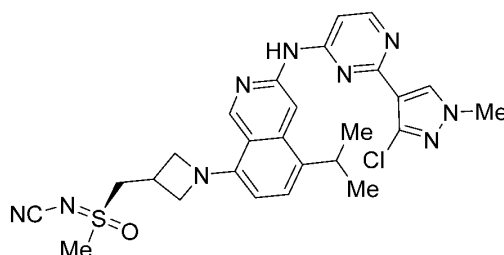
(S)-2-(1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)四氢噻吩 1,1-二氧化物的制备方法参照参考例 1。

MS m/z (ESI): 532.2 [M+H]⁺.

5

实施例 100

N-(((1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)甲基)(甲基)(羧基)-16-硫烷亚基)氰基酰胺的制备

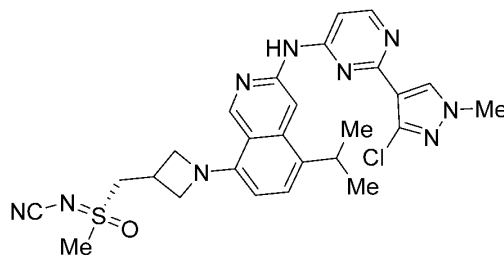


N-(((1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)甲基)(甲基)(羰基)-16-硫烷亚基)氰基酰胺的制备方法参照实施例 67 或实施例 5。

MS m/z (ESI): 550.2 [M+H]⁺.

实施例 101

15 N-(((1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)甲基)(甲基)(羧基)-16-硫烷基基)氨基酰胺的制备

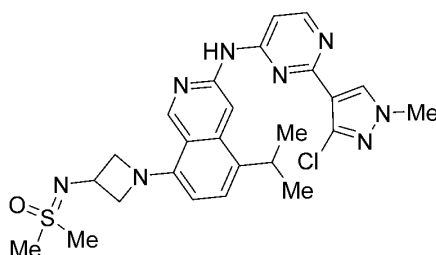


N-(((1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)甲基)(甲基)(羰基)-16-硫烷基)氰基酰胺的制备方法参照实施例 67 或实施例 5。

20 MS m/z (ESI): 550.2 [M+H]⁺.

实施例 102

((1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)亚氨基)二甲基-16-硫烷酮的制备



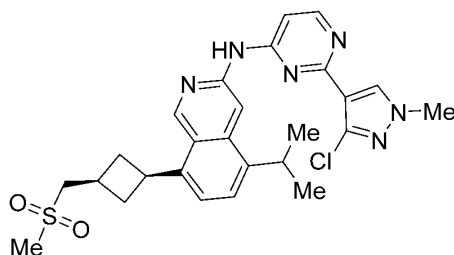
((1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)亚氨基)二甲基-16-硫烷酮的制备方法参照实施例 67 或实施例 5。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.14 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.05 (s, 6H), 1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H);

MS m/z (ESI): 525.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 103

10 N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((1s,3s)-3-((甲磺酰)甲基)环丁基)异喹啉-3-胺的制备

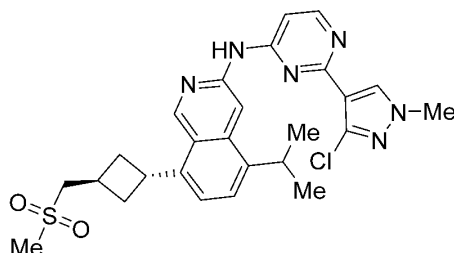


N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((1s,3s)-3-((甲磺酰)甲基)环丁基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 67 或实施例 5。

15 MS m/z (ESI): 525.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 104

N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((1r,3r)-3-((甲磺酰)甲基)环丁基)异喹啉-3-胺的制备

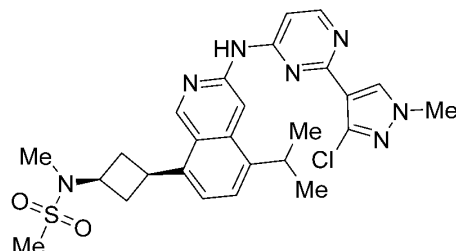


20 N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((1r,3r)-3-((甲磺酰)甲基)环丁基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 67 或实施例 5。

MS m/z (ESI): 525.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 105

N-((1s,3s)-3-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)环丁基)-N-甲基甲磺酰胺的制备

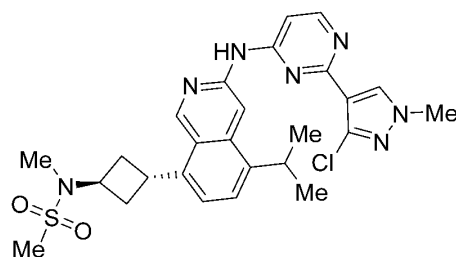


5 N-((1s,3s)-3-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)环丁基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67。

MS m/z (ESI): 540.2 [M+H]⁺.

实施例 106

10 N-((1r,3r)-3-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)环丁基)-N-甲基甲磺酰胺的制备

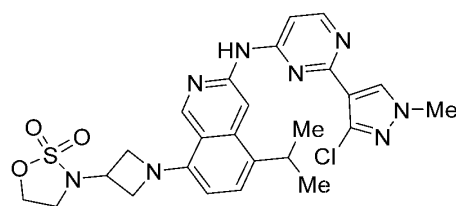


N-((1r,3r)-3-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)环丁基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67。

MS m/z (ESI): 540.2 [M+H]⁺.

15 实施例 107

3-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-1,2,3-氧杂噻唑烷 2,2-二氧化物的制备

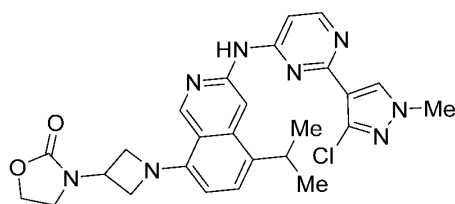


20 3-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-1,2,3-氧杂噻唑烷 2,2-二氧化物的制备方法参照参考例 1 或实施例 5。

MS m/z (ESI): 555.2 [M+H]⁺.

实施例 108

3-(1-(3-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)氮杂环丁烷-3-基)恶唑烷-2-酮的制备



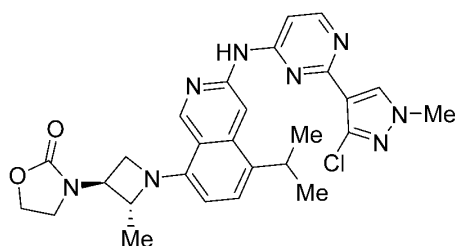
3-(1-(3-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异噁啉-8-基)氮杂环丁烷-3-基)恶唑烷-2-酮的制备方法参照参考例 1 或实施例 5。

MS m/z (ESI): 519.2 [M+H]⁺.

5

实施例 109

3-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异噁啉-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)噁唑烷-2-酮制备



3-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异噁啉-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)噁唑烷-2-酮的制备方法参照实施例 5。

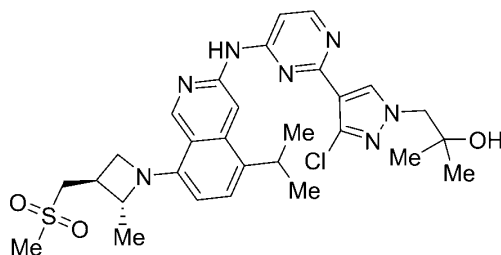
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.26 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.30-4.18 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 2H), 1.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 6.0 Hz, 6H);

15

MS m/z (ESI): 533.2 [M+H]⁺.

实施例 110

1-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异噁啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙烷-2-醇制备



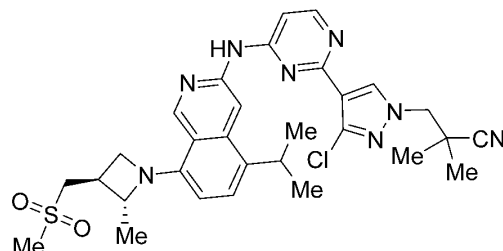
20

1-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异噁啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙烷-2-醇的制备方法参照参考例 2。

MS m/z (ESI): 598.2 [M+H]⁺.

实施例 111

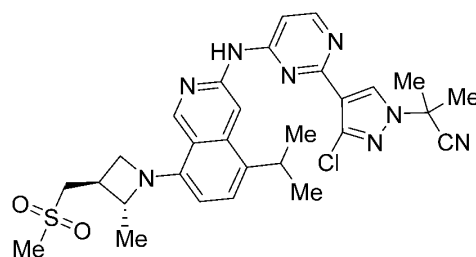
3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基丙腈制备



5 3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基丙腈的制备方法参照参考例 2。
MS m/z (ESI):607.2 [M+H]⁺.

实施例 112

10 2-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙腈制备



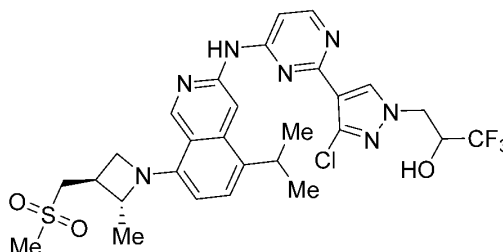
2-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙腈的制备方法参照参考例 2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.51-8.40 (m, 3H),
15 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H),
4.46-4.40 (m, 2H), 4.21 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.65 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.59-3.50 (m, 4H),
3.00 (s, 3H), 2.96-2.85 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.33-1.26 (m, 9H);

MS m/z (ESI):593.2 [M+H]⁺.

实施例 113

20 3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-1,1,1-三氟丙烷-2-醇制备



3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶丁啶-1-基)异喹

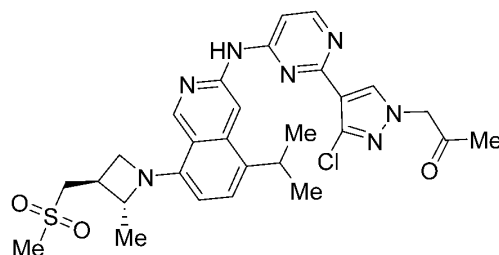
啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-1,1,1-三氟丙烷-2-醇的制备方法参照参考例 2。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.51-8.41 (m, 3H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.86-6.81 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.34-5.30 (m, 1H), 4.70-4.66 (m, 1H), 4.30-4.19 (m, 2H), 3.66-3.48 (m, 5H), 3.00 (s, 3H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.33-1.27 (m, 9H);

MS m/z (ESI): 638.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 114

1-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙烷-2-酮制备



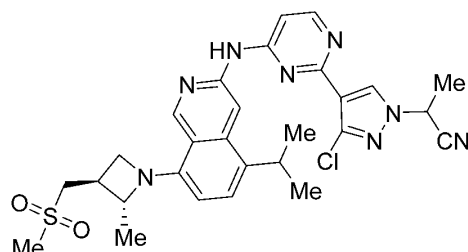
1-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙烷-2-酮的制备方法参照参考例 2。

MS m/z (ESI): 582.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

实施例 115

2-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈制备



2-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的制备方法参照参考例 2。

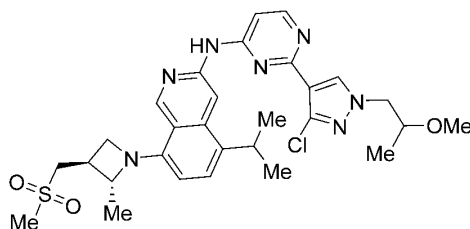
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.93 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.65 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.60-3.50 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.95-2.82 (m, 1H), 1.86 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.30-1.26 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 579.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 116A

N-(2-(3-氯-1-(2-甲氧基丙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲

基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备



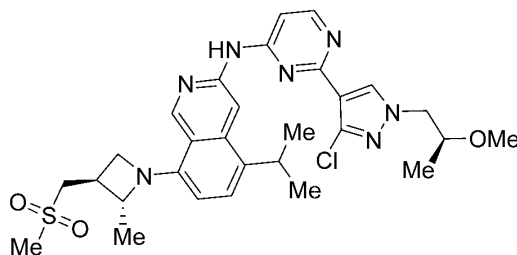
N-(2-(3-氯-1-(2-甲氧基丙基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.19 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.35-4.06 (m, 3H), 3.88-3.68 (m, 1H), 3.68-3.43 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.90 (dt, $J = 14.6, 7.2$ Hz, 1H), 1.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.30 (dd, $J = 12.1, 6.3$ Hz, 6H), 1.11 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H);

- 10 MS m/z (ESI): 598.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 116

N-(2-(3-氯-1-((S)-2-甲氧基丙基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺制备

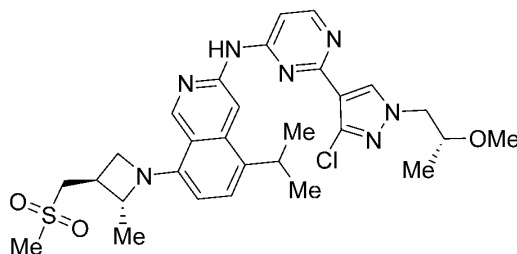


- 15 N-(2-(3-氯-1-((S)-2-甲氧基丙基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。MS m/z (ESI): 598.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 117

N-(2-(3-氯-1-((R)-2-甲氧基丙基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺制备

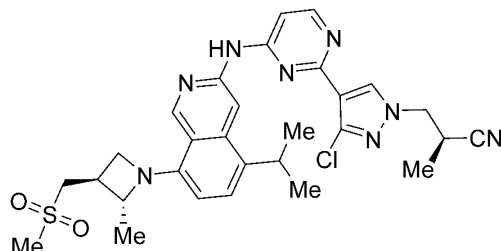
- 20



N-(2-(3-氯-1-((R)-2-甲氧基丙基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。MS m/z (ESI): 598.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 118

(S)-3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙腈制备

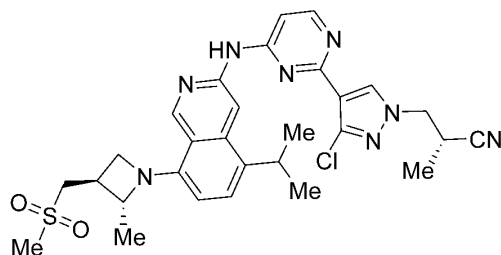


5 (S)-3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙腈的制备方法参照参考例 2。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.20 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.47-8.41 (m, 3H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.47-4.38 (m, 2H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.65 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.60-3.50 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.94-2.87 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.30-1.27 (m, 9H);
10 MS m/z (ESI): 593.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 119

(R)-3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙腈制备



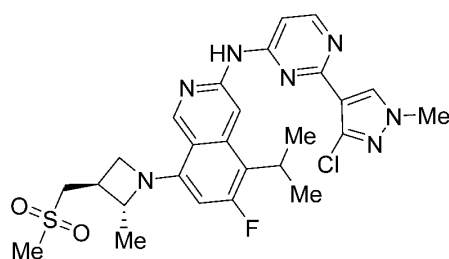
15 (R)-3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙腈的制备方法参照参考例 2。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.20 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.47-8.41 (m, 3H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.47-4.38 (m, 2H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.65 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.60-3.50 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.94-2.87 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.30-1.27 (m, 9H);
20 MS m/z (ESI): 593.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 120

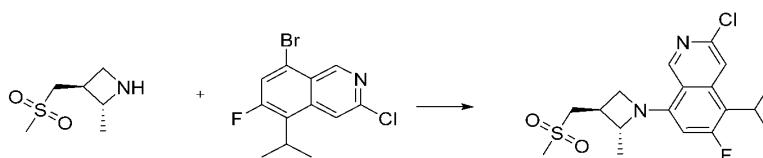
N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-6-氟-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺制备

25



N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-6-氟-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例5。或按照如下路线制备：

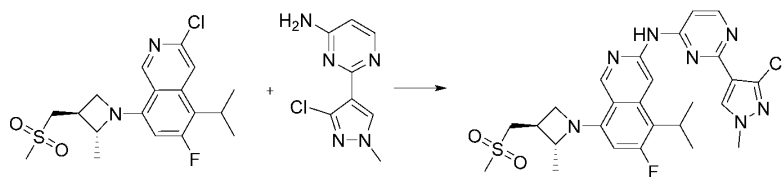
- 5 第一步 3-氯-6-氟-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯丁-1-基)异喹啉的合成



- 8-溴-3-氯-6-氟-5-异丙基异喹啉 (500 mg, 1.65 mmol) 和 (2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯丁 (297 mg, 1.82 mmol) 溶于二氧六环 (10 mL)，加入碳酸铯 (1.15 g, 3.54 mmol) 和 Xantphos Pd G4 (164 mg, 0.17 mmol)，升温至 100℃ 搅拌 12 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩反应液，用二氯甲烷与水分液，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩有机溶剂后经柱层析分离得到目标化合物 3-氯-6-氟-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯丁-1-基)异喹啉 (418 mg, 65.8 %)。

MS m/z (ESI) :385.1 [M+H]⁺。

- 15 第二步 N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-6-氟-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯丁-1-基)异喹啉-3-胺的合成



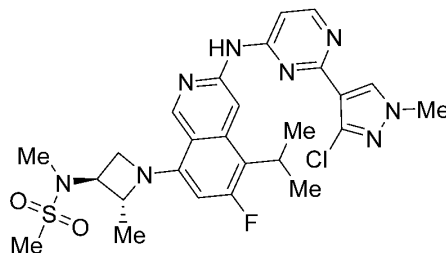
- 3-氯-6-氟-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯丁-1-基)异喹啉 (100 mg, 0.26 mmol) 和 2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺 (54 mg, 0.26 mmol) 溶于二氧六环 (5 mL)，加入碳酸铯 (274 mg, 0.84 mmol) 和 BrettPhos Pd G4 (24 mg, 26 μmol)，升温至 100℃ 搅拌 12 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩反应液，用二氯甲烷与水分液，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩有机溶剂后经柱层析分离得到目标化合物 N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-6-氟-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯丁-1-基)异喹啉-3-胺 (61 mg, 42 %)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.14 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.70-4.62 (m, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.57-3.41 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.87-2.77 (m, 1H), 1.39-1.26 (m, 9H);

5 MS m/z (ESI): 558.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 121

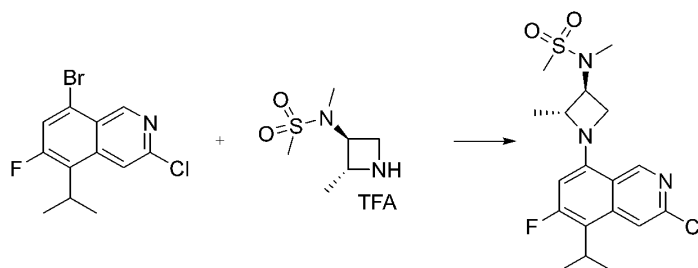
N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-6-氟-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺制备



10 N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-6-氟-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67。

或按照如下路线制备:

第一步 N-((2R,3S)-1-(3-氯-6-氟-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的合成



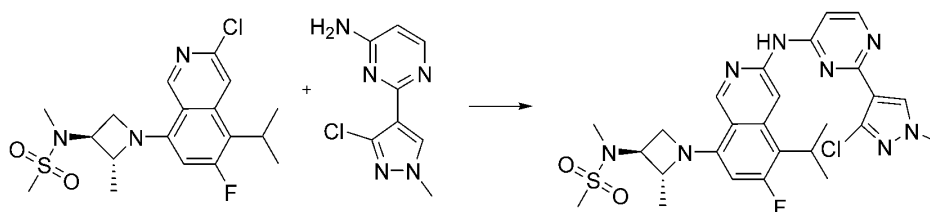
15 8-溴-3-氯-6-氟-5-异丙基异喹啉 (500 mg, 1.65 mmol) 和 N-甲基-N-((2R,3S)-2-甲基吡啶-3-基)甲磺酰胺三氟乙酸盐 (470 mg, 1.70 mmol) 混合于二氧六环 (10 mL) 中, 加入碳酸铯 (1.15 g, 3.54 mmol) 和 Xantphos Pd G4 (164 mg, 0.17 mmol), 升温至 100°C 搅拌 5 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩反应液, 残留物用二氯甲烷与水分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物 N-((2R,3S)-1-(3-氯-6-氟-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺 (330 mg, 50.0%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.08 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.68-6.65 (m, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.59-4.55 (m, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.37-1.31 (m, 6H);

25 MS m/z (ESI): 400.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第二步 N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-6-氟-

5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的合成



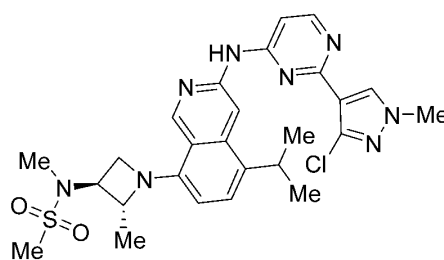
- 5 N-((2R,3S)-1-(3-氯-6-氟-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺 (100 mg, 0.25 mmol) 和 2-(3-氯-1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-胺 (55 mg, 0.25 mmol) 溶于二氧六环 (5 mL) 中, 加入碳酸铯 (274 mg, 0.84 mmol) 和 BrettPhos Pd G4 (24 mg, 26 μ mol), 升温至 100 $^{\circ}$ C 搅拌 12 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩反应液, 残留物用二氯甲烷与水分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物 N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-6-氟-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺 (73 mg, 50.9%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.21 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.47-6.43 (m, 1H), 4.71 - 4.69 (m, 1H), 4.53-4.49 (m, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.63-3.58 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.36-1.32 (m, 3H);

MS m/z (ESI): 573.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 122

- 20 N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺制备



N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67 或 121。

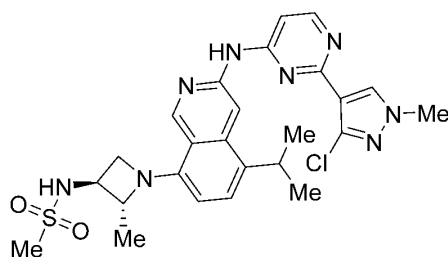
- 25 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.21 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.66-4.63 (m, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.91 (s,

3H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.59-3.55 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.33-1.31 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 555.2 $[M+H]^+$.

实施例 123

- 5 N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)甲磺酰胺制备



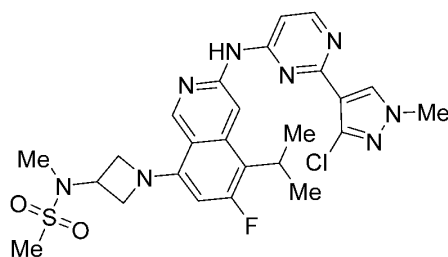
N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)甲磺酰胺的制备方法参照实施例 44。

- 10 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.14 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.73-4.71 (m, 1H), 4.08-4.06 (m, 1H), 3.89-3.87 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.62-3.59 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.24-1.22 (m, 6H);

- 15 MS m/z (ESI): 541.2 $[M+H]^+$.

实施例 124

- N-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-6-氟-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺制备



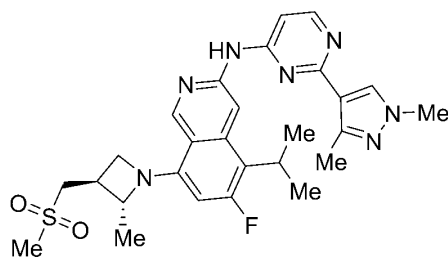
- 20 N-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-6-氟-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67 或 120。

- ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.18 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.28-6.25 (m, 1H), 4.70-4.68 (m, 1H), 4.46-4.43 (m, 2H), 4.32-4.29 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.59-3.56 (m, 1H), 2.95-2.93 (m, 6H), 1.38-1.36 (m, 6H);

- 25 MS m/z (ESI): 559.2 $[M+H]^+$.

实施例 125

N-(2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-6-氟-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺制备



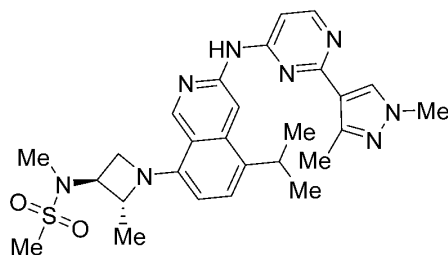
N-(2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-6-氟-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 5 或 120。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.04 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 6.31-6.23 (m, 1H), 4.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.56-3.44 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.39-1.31 (m, 9H);

MS m/z (ESI): 538.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 126

N-((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺制备



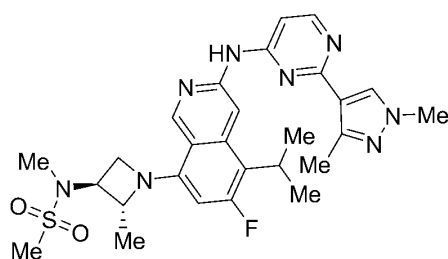
N-((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67 或 121。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.11 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.66-4.63 (m, 1H), 4.44-4.42 (m, 1H), 4.21-4.19 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.58-3.56 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.34-1.31 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 535.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 127

N-((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-6-氟-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺制备



N-((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-6-氟-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67 或 121。

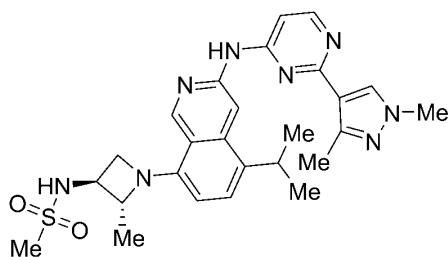
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.12 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.75-4.67 (m, 1H), 4.57-4.48 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.64-3.52 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.46-1.37 (m, 9H);

MS *m/z* (ESI): 553.2 [M+H]⁺.

10

实施例 128

N-((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)甲磺酰胺制备



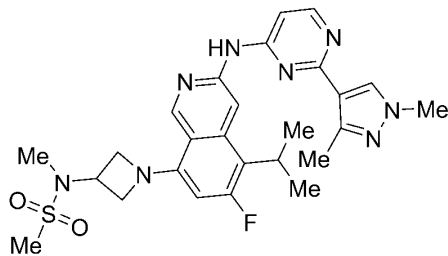
N-((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)甲磺酰胺的制备方法参照实施例 44。

15

MS *m/z* (ESI): 521.2 [M+H]⁺.

实施例 129

N-(1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-6-氟-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺制备



20

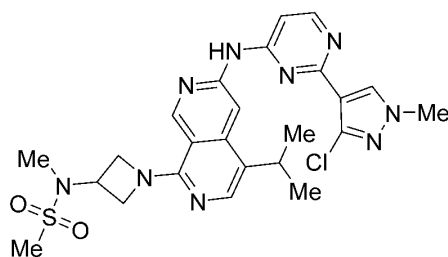
N-(1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-6-氟-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67 或 120。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.00 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.23-6.15 (m, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.39 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.55-3.47 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H);

5 MS m/z (ESI): 539.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 130

N-(1-(6-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-异丙基-2,7-二氮杂萘-1-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺制备



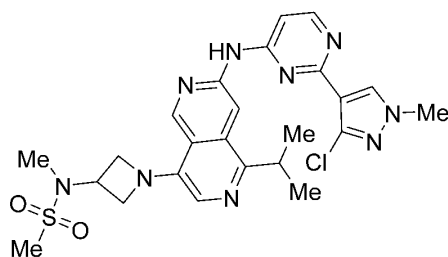
10 N-(1-(6-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-4-异丙基-2,7-二氮杂萘-1-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.37 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.48-8.46 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.74-4.49 (m, 5H), 3.91 (s, 3H), 3.45-3.40 (m, 1H), 2.95 (s, 6H), 1.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 6H);

15 MS m/z (ESI): 542.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 131

N-(1-(7-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2,6-二氮杂萘-4-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺制备



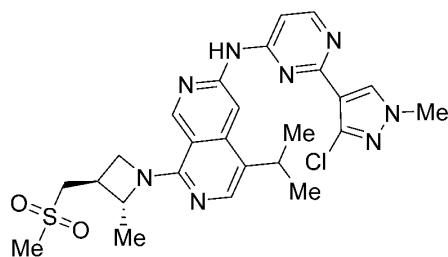
20 N-(1-(7-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-异丙基-2,6-二氮杂萘-4-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.38 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.55-4.48 (m, 2H), 4.39-4.33 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.84-3.77 (m, 1H), 2.96 (s, 6H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H);

25 MS m/z (ESI): 542.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 132

N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)-2,7-二氮杂萘-3-胺制备



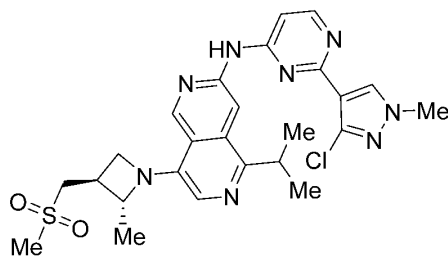
N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)-2,7-二氮杂萘-3-胺的制备方法参照实施例 5。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.39 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.48-8.45 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.88-4.86 (m, 1H), 4.58-4.55 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.91-2.88 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 6H);

MS m/z (ESI): 541.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 133

N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)-2,6-二氮杂萘-3-胺制备



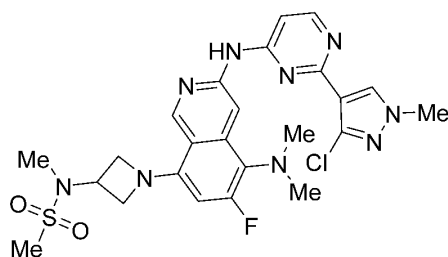
N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)-2,6-二氮杂萘-3-胺的制备方法参照实施例 5。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.42 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.224-7.15 (m, 1H), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.95-2.91 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.31 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H);

MS m/z (ESI): 541.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 134

N-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(二甲氨基)-6-氟异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺制备



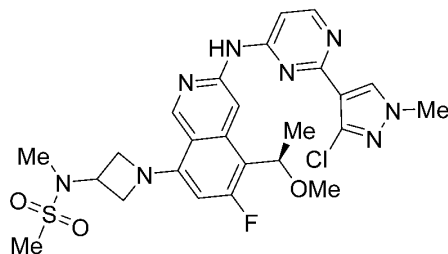
N-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(二甲氨基)-6-氟异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67 或 120。

MS m/z (ESI):560.2 [M+H]⁺.

5

实施例 135

(R)-N-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-6-氟-5-(1-甲氧基乙基)异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺制备



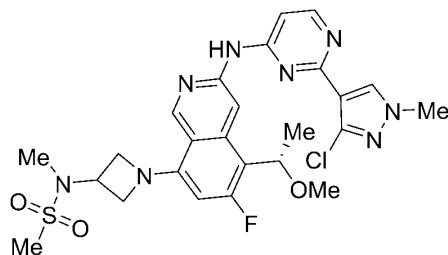
(R)-N-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-6-氟-5-(1-甲氧基乙基)异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67 或 120。

10

MS m/z (ESI):575.2 [M+H]⁺.

实施例 136

(S)-N-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-6-氟-5-(1-甲氧基乙基)异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺制备



15

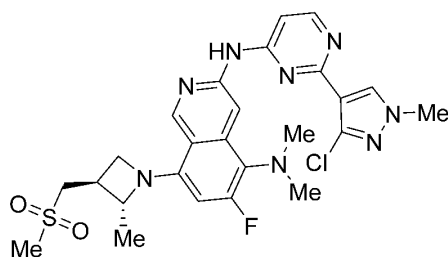
(S)-N-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-6-氟-5-(1-甲氧基乙基)异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 67 或 120。

MS m/z (ESI):575.2 [M+H]⁺.

实施例 137

N3-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-6-氟-N5,N5-二甲基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3,5-二胺制备

20

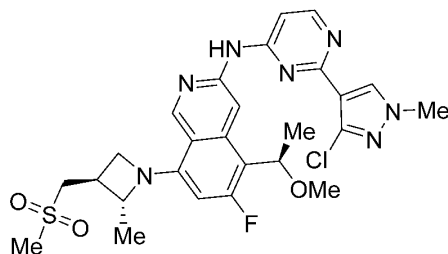


N3-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-6-氟-N5,N5-二甲基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯丁-1-基)异喹啉-3,5-二胺的制备方法参照实施例 5 或 120。

5 MS m/z (ESI):559.2 [M+H]⁺.

实施例 138

N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-6-氟-5-((R)-1-甲氧基乙基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯丁-1-基)异喹啉-3-胺制备

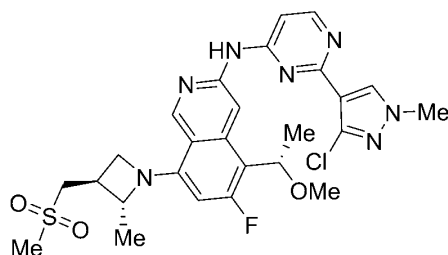


10 N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-6-氟-5-((R)-1-甲氧基乙基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 5 或 120。

MS m/z (ESI):574.2 [M+H]⁺.

实施例 139

15 N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-6-氟-5-((S)-1-甲氧基乙基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯丁-1-基)异喹啉-3-胺制备

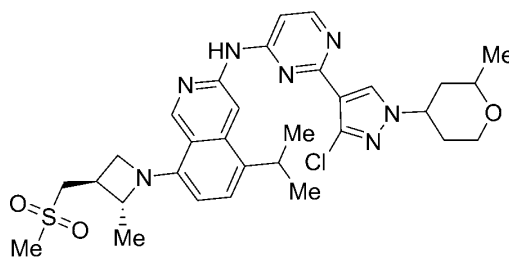


20 N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-6-氟-5-((S)-1-甲氧基乙基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 5 或 120。

MS m/z (ESI):574.2 [M+H]⁺.

实施例 140

N-(2-(3-氯-1-(2-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-
((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡丁啉-1-基)异喹啉-3-胺制备

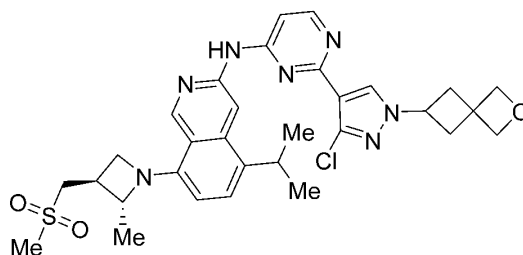


N-(2-(3-氯-1-(2-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-
8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡丁啉-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参
考例 2。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.11 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.46-8.32 (m, 3H),
7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.62-4.59 (m, 1H), 4.17-
4.11 (m, 1H), 3.80-3.41 (m, 7H), 2.93 (s, 3H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.27-1.90 (m, 4H),
10 1.76-1.68 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.23-1.18 (m, 6H), 1.09 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H);
MS m/z (ESI): 624.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 141

N-(2-(3-氯-1-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-
((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡丁啉-1-基)异喹啉-3-胺制备

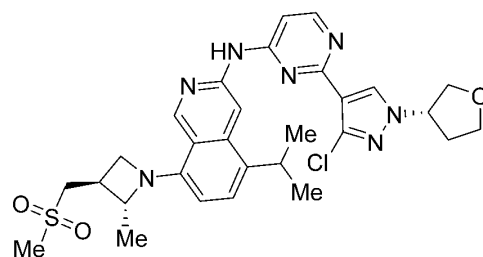


15 N-(2-(3-氯-1-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-
((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡丁啉-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参
考例 2。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.18 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.63-8.39 (m, 3H),
20 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 6.71-6.65 (m, 1H), 4.88-4.51 (m, 5H), 4.25-
4.20 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.90-2.60 (m, 4H), 2.14-2.00 (m, 4H),
1.44-1.21 (m, 9H);
MS m/z (ESI): 622.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 142

25 N-(2-(3-氯-1-((S)-四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-
2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡丁啉-1-基)异喹啉-3-胺制备



N-(2-(3-氯-1-((S)-四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶-4-基)咪唑-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。

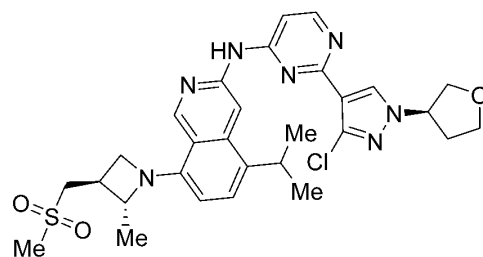
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.13 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.47-8.40 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 5.10-5.06 (m, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 3H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.65-3.45 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.03-1.97 (m, 4H), 1.31-1.27 (m, 9H);

MS *m/z* (ESI): 596.2 [M+H]⁺.

10

实施例 143

N-(2-(3-氯-1-((R)-四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶-4-基)咪唑-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺制备



N-(2-(3-氯-1-((R)-四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶-4-基)咪唑-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.19 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.47-8.40 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (br s, 1H), 6.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.09-5.06 (m, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 4.03-3.83 (m, 4H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.65-3.52 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.37-1.16 (m, 9H);

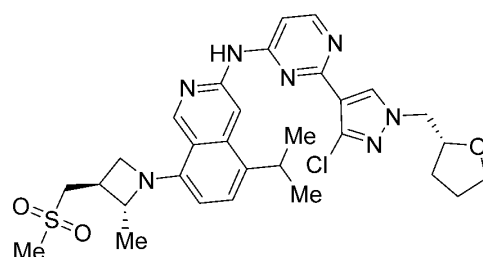
MS *m/z* (ESI): 596.2 [M+H]⁺.

20

实施例 144

N-(2-(3-氯-1-(((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)咪唑-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺制备

25

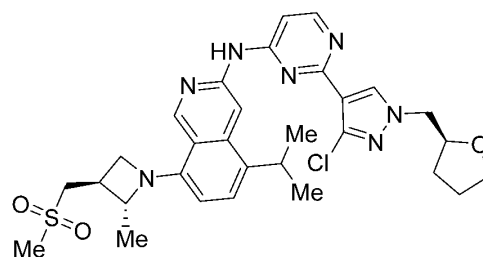


N-(2-(3-氯-1-(((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.12 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.23-4.03 (m, 4H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.63-3.39 (m, 5H), 2.93 (s, 3H), 2.82 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.83-1.64 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.23 (dd, $J = 9.2, 6.8$ Hz, 6H);
- 10 MS m/z (ESI): 610.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 145

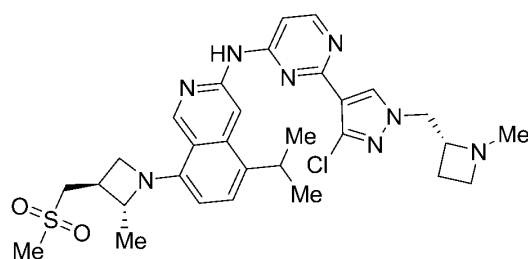
N-(2-(3-氯-1-(((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺制备



- 15 N-(2-(3-氯-1-(((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。
- ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.19 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.31-4.10 (m, 4H), 3.82-3.70 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.90 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.35-1.21 (m, 6H);
- 20 MS m/z (ESI): 610.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 146

- 25 N-(2-(3-氯-1-(((R)-1-甲基吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺制备

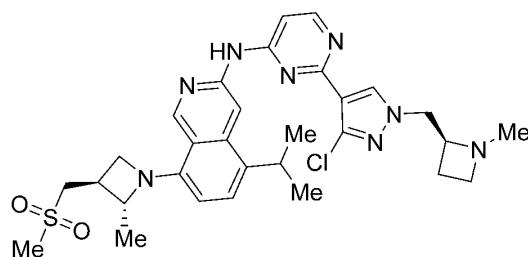


N-(2-(3-氯-1-(((R)-1-甲基吡咯丁-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯丁-1-基)异噻啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.20 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 3H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H);
- 10 MS m/z (ESI): 609.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 147

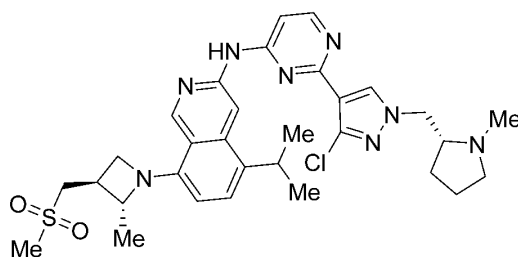
N-(2-(3-氯-1-(((S)-1-甲基吡咯丁-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯丁-1-基)异噻啉-3-胺制备



- 15 N-(2-(3-氯-1-(((S)-1-甲基吡咯丁-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯丁-1-基)异噻啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。
- ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.13 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 3H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.93-1.88 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H);
- 20 MS m/z (ESI): 609.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 148

- 25 N-(2-(3-氯-1-(((R)-1-甲基吡咯丁-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯丁-1-基)异噻啉-3-胺制备



N-(2-(3-氯-1-(((R)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异噻啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。

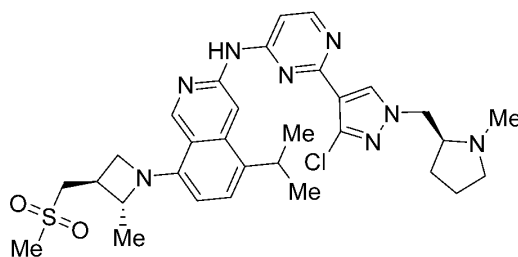
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.19 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.57-8.20 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (br s, 1H), 6.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.23-4.02 (m, 3H), 3.73-3.53 (m, 5H), 2.99-2.80 (m, 5H), 2.35-2.20 (m, 4H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.75-1.17 (m, 11H);

MS *m/z* (ESI): 623.3 [M+H]⁺.

10

实施例 149

N-(2-(3-氯-1-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异噻啉-3-胺制备



N-(2-(3-氯-1-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异噻啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。

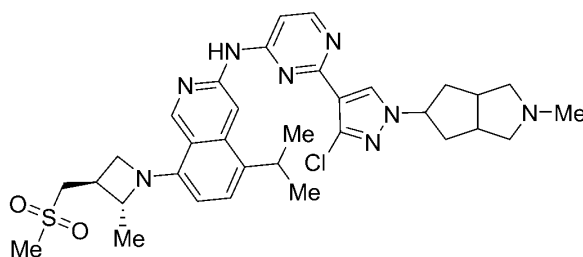
15

MS *m/z* (ESI): 623.3 [M+H]⁺.

实施例 150

N-(2-(3-氯-1-(2-甲基八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异噻啉-3-胺制备

20



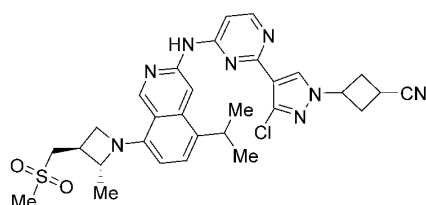
N-(2-(3-氯-1-(2-甲基八氢环戊二烯并[c]吡咯-5-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-

5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。

MS m/z (ESI):649.3 [M+H]⁺.

实施例 151A

- 5 3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)环丁烷-1-甲腈的制备



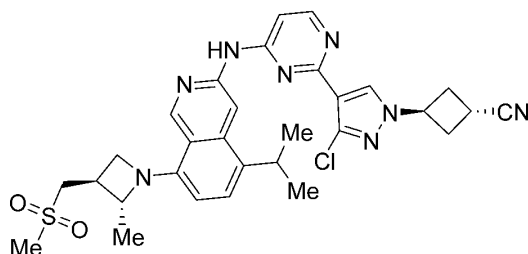
3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)环丁烷-1-甲腈的制备方法参照参考例 2。

- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.13 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.49-3.43 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.84-2.76 (m, 5H), 1.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.25-1.20 (m, 6H);

- 15 MS m/z (ESI):605.2 [M+H]⁺.

实施例 151

(1r,3r)-3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)环丁烷-1-甲腈制备

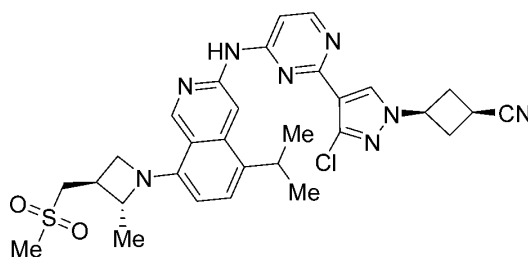


- 20 (1r,3r)-3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)环丁烷-1-甲腈的制备方法参照参考例 2。

MS m/z (ESI):605.2 [M+H]⁺.

实施例 152

- 25 (1s,3s)-3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)环丁烷-1-甲腈制备

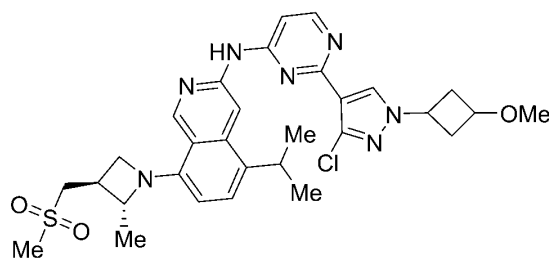


(1s,3s)-3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)环丁烷-1-甲腈的制备方法参照参考例 2。

5 MS m/z (ESI):605.2 [M+H]⁺.

实施例 153

N-(2-(3-氯-1-(3-甲氧基环丁基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺制备



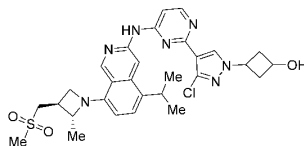
10 N-(2-(3-氯-1-(3-甲氧基环丁基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44-8.39 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.01 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 3.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.59-3.51 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.37-1.20 (m, 9H);

15 MS m/z (ESI):610.2 [M+H]⁺.

实施例 154A

20 3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)环丁烷-1-醇的制备



3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)环丁烷-1-醇的制备方法参照参考例 2。

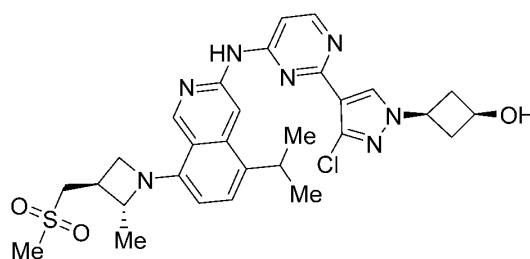
25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.11 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.0

Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.58 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.53-3.43 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.24-1.19 (m, 6H);

5 MS m/z (ESI): 596.2 $[M+H]^+$.

实施例 154

(1s,3s)-3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)环丁烷-1-醇制备

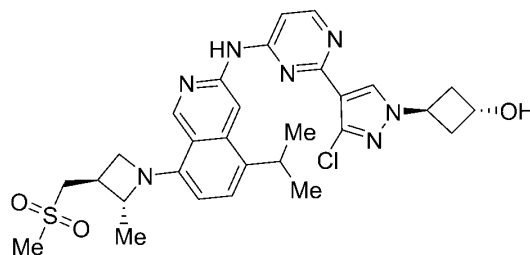


10 (1s,3s)-3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)环丁烷-1-醇的制备方法参照参考例 2。

MS m/z (ESI): 596.2 $[M+H]^+$.

实施例 155

15 (1r,3r)-3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)环丁烷-1-醇制备

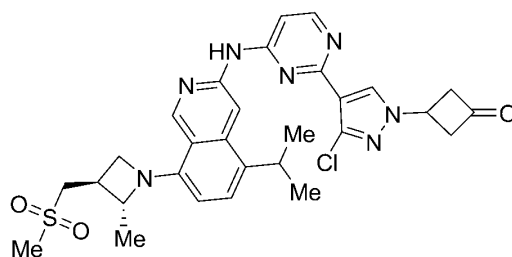


20 (1r,3r)-3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)环丁烷-1-醇的制备方法参照参考例 2。

MS m/z (ESI): 596.2 $[M+H]^+$.

实施例 156

3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)环丁烷-1-酮制备



3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡啶-1-基)环丁烷-1-酮的制备方法参照参考例 2。

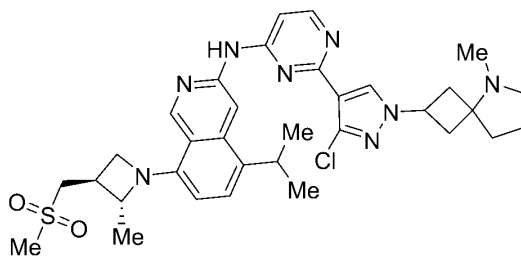
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.29 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.26-4.15 (m, 1H), 3.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.60-3.49 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.33-1.13 (m, 6H);

MS *m/z* (ESI): 594.2 [M+H]⁺.

10

实施例 157

N-(2-(3-氯-1-(5-甲基-5-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺制备



N-(2-(3-氯-1-(5-甲基-5-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.19 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.45-8.38 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.36-5.30 (m, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.223-4.17 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.34-1.26 (m, 6H);

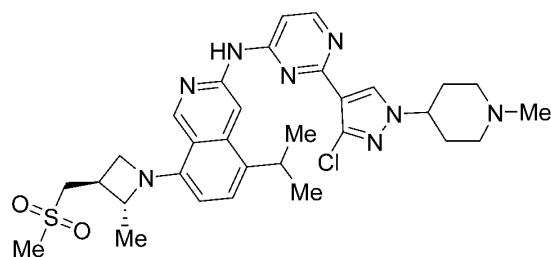
MS *m/z* (ESI): 649.3 [M+H]⁺.

20

实施例 158

N-(2-(3-氯-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺制备

25



N-(2-(3-氯-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯啉-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。

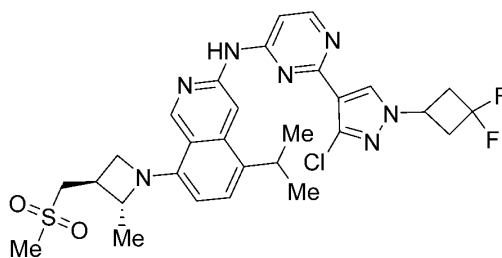
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.19 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.55-8.40 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.22-4.17 (m, 2H), 3.66-3.50 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.92-2.87 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 4H), 1.33-1.27 (m, 9H);

MS *m/z* (ESI): 623.3 [M+H]⁺.

10

实施例 159

N-(2-(3-氯-1-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯啉-1-基)异喹啉-3-胺制备



N-(2-(3-氯-1-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯啉-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。

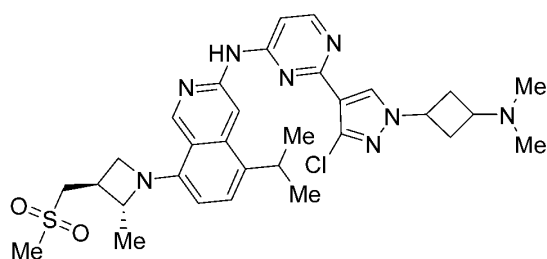
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.13 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 8.35 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.99-4.84 (m, 1H), 4.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.53-3.42 (m, 3H), 3.17-3.10 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.82 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 4.0 Hz, 6H);

MS *m/z* (ESI): 616.2 [M+H]⁺.

实施例 160

N-(2-(3-氯-1-(3-(二甲氨基)环丁基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯啉-1-基)异喹啉-3-胺制备

25

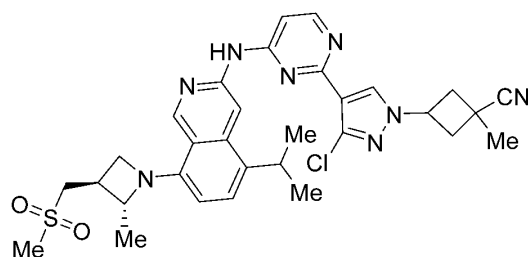


N-(2-(3-氯-1-(3-(二甲氨基)环丁基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯啉-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。

5 MS m/z (ESI): 623.3 [M+H]⁺.

实施例 161

3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯啉-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丁烷-1-甲腈制备



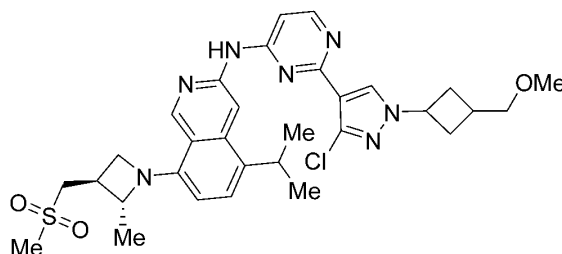
10 3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯啉-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丁烷-1-甲腈的制备方法参照参考例 2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.13 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H),
15 5.28-5.24 (m, 1H), 5.11-5.06 (m, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 4.14 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.26-1.19 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 619.2 [M+H]⁺.

实施例 162

20 N-(2-(3-氯-1-(3-(甲氧基甲基)环丁基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯啉-1-基)异喹啉-3-胺制备



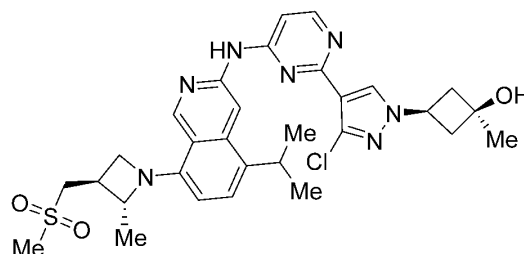
N-(2-(3-氯-1-(3-(甲氧基甲基)环丁基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.44-8.37 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.99 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.21 (p, J = 5.9 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.55 (qt, J = 9.9, 5.1 Hz, 3H), 3.47 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.95-2.81 (m, 1H), 2.68-2.53 (m, 3H), 2.30 (dt, J = 15.4, 6.0 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.29 (dd, J = 6.7, 4.1 Hz, 6H);

MS m/z (ESI): 624.2 [M+H]⁺.

实施例 163

(1s,3s)-3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丁烷-1-醇制备

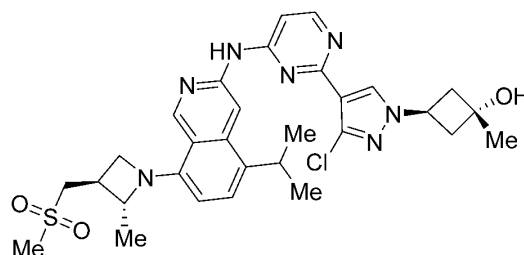


(1s,3s)-3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丁烷-1-醇的制备方法参照参考例 2。

MS m/z (ESI): 610.2 [M+H]⁺.

实施例 164

(1r,3r)-3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丁烷-1-醇制备

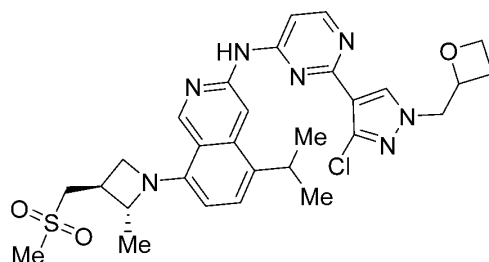


(1r,3r)-3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丁烷-1-醇的制备方法参照参考例 2。

MS m/z (ESI): 610.2 [M+H]⁺.

实施例 165

N-(2-(3-氯-1-(噁丁环-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺制备



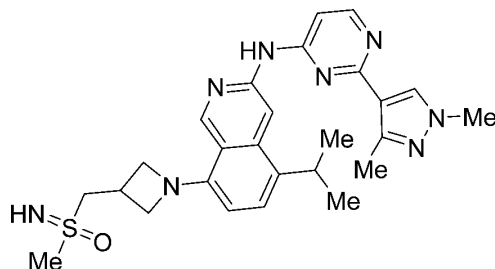
N-(2-(3-氯-1-(噁丁环-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.33 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.57-4.28 (m, 5H), 4.25-4.17 (m, 1H), 3.72-3.44 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.95-2.85 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.36-1.28 (m, 6H);

MS *m/z* (ESI): 596.2 [M+H]⁺.

实施例 166

((1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)甲基)(亚氨基)(甲基)-16-硫烷酮制备



((1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)甲基)(亚氨基)(甲基)-16-硫烷酮的制备方法参照实施例 5。

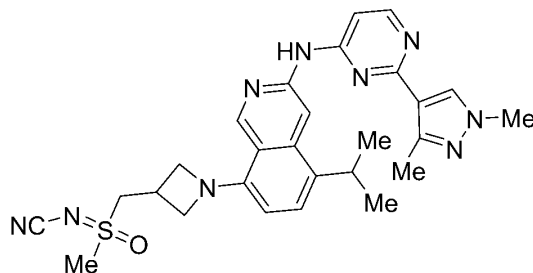
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.05 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.42-4.35 (m, 2H), 4.05-3.93 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.58-3.46 (m, 3H), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H);

MS *m/z* (ESI): 505.2 [M+H]⁺.

实施例 167

N-(((1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)甲基)(亚氨基)(甲基)-16-硫烷酮)制备

丁啶-3-基)甲基)(甲基)(羰基)-16-硫烷亚基)氨基酰胺制备



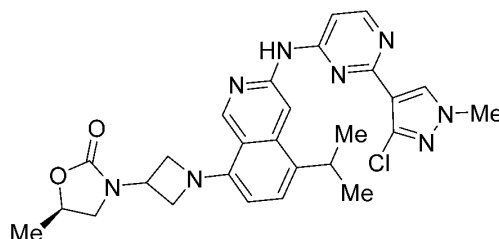
N-(((1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)甲基)(甲基)(羰基)-16-硫烷亚基)氨基酰胺的制备方法参照实施例 5。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.07 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.46-4.36 (m, 2H), 4.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.06-3.97 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.58-3.51 (m, 4H), 3.42-3.39 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H);

MS m/z (ESI): 530.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 168

(R)-3-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-5-甲基噁唑烷-2-酮制备



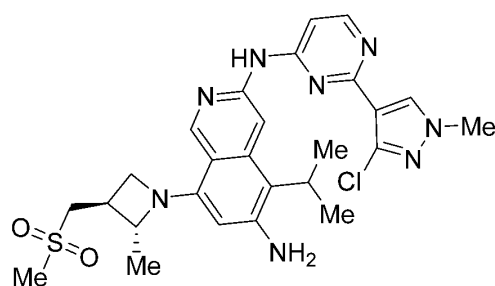
(R)-3-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-5-甲基噁唑烷-2-酮的制备方法参照实施例 5。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.10 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.74-4.57 (m, 2H), 4.32 (q, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.25-4.12 (m, 2H), 3.87 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.51 (dt, $J = 13.7, 6.7$ Hz, 1H), 1.90-1.96 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H);

MS m/z (ESI): 533.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 169

N3-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3,6-二胺制备



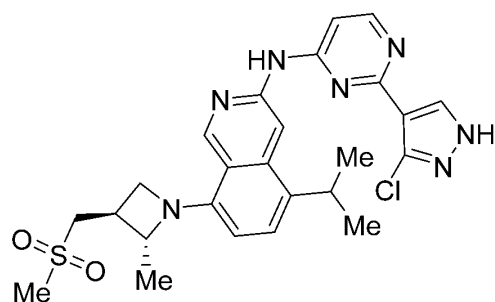
N3-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯啉-1-基)异喹啉-3,6-二胺的制备方法参照实施例 5。

MS m/z (ESI):555.2 [M+H]⁺.

5

实施例 170

N-(2-(3-氯-1H-吡唑-4-基)喹啉-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯啉-1-基)异喹啉-3-胺制备



N-(2-(3-氯-1H-吡唑-4-基)喹啉-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯啉-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。

10

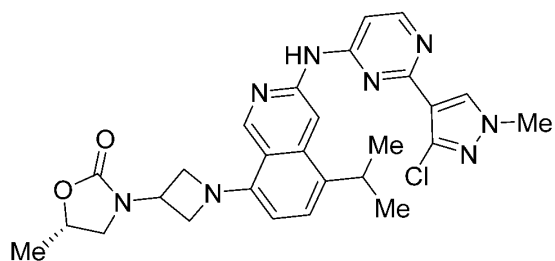
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.50 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.93-2.85 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.34-1.28 (m, 6H);

15

MS m/z (ESI):526.2 [M+H]⁺.

实施例 171

(S)-3-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡咯啉-3-基)-5-甲基噁唑烷-2-酮制备



20

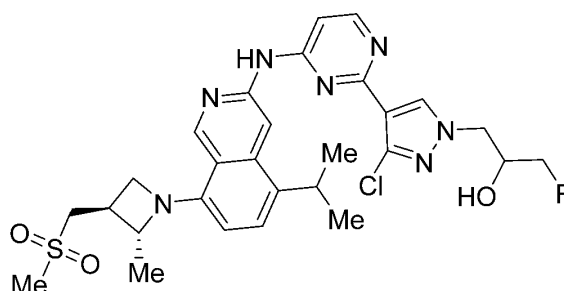
(S)-3-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)-5-甲基噁唑烷-2-酮的制备方法参照实施例 5。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.17 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.85-4.62 (m, 2H), 4.38 (q, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.31-4.17 (m, 2H), 3.97-3.82 (m, 4H), 3.57 (dt, $J = 13.6, 6.7$ Hz, 2H), 1.35 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H);

MS m/z (ESI): 533.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 172

1-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟丙烷-2-醇制备



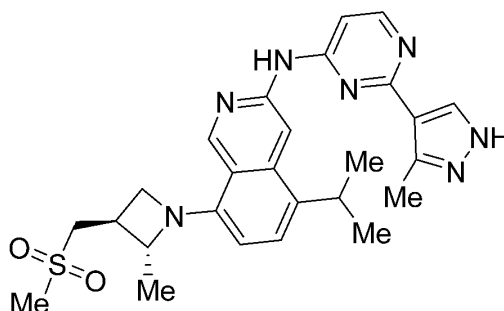
1-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟丙烷-2-醇的制备方法参照参考例 2。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.65-5.58 (m, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.49-4.13 (m, 6H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.92-2.86 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.35-1.27 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 602.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 173

5-异丙基-N-(2-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺制备



5-异丙基-N-(2-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺

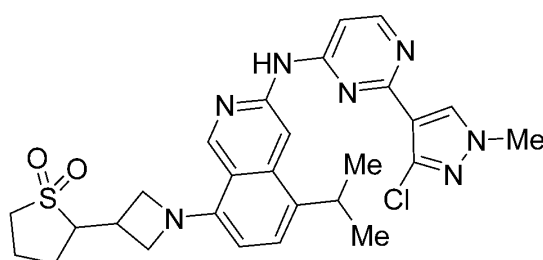
酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.84 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H);

MS m/z (ESI): 506.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 174

2-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)四氢噻吩 1,1-二氧化制备



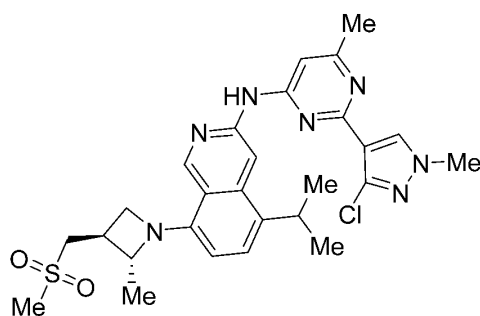
2-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)四氢噻吩 1,1-二氧化的制备方法参照实施例 5。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.14 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.18-3.01 (m, 2H), 2.29-2.23 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.59-1.54 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H);

MS m/z (ESI): 552.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 175

N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺制备



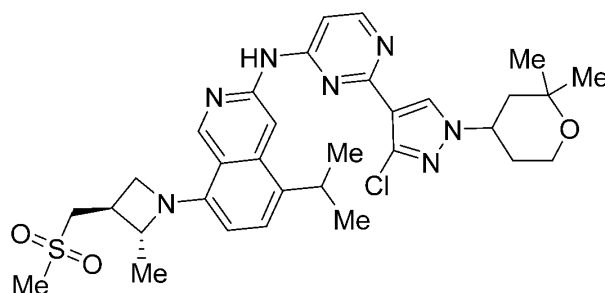
N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-甲基嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 5。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.06 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.32-1.27 (m, 6H);

5 MS m/z (ESI): 554.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 176

N-(2-(3-氯-1-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺制备

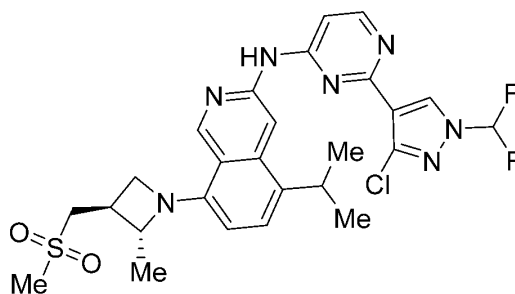


10 N-(2-(3-氯-1-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。

MS m/z (ESI): 638.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 177

15 N-(2-(3-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺制备



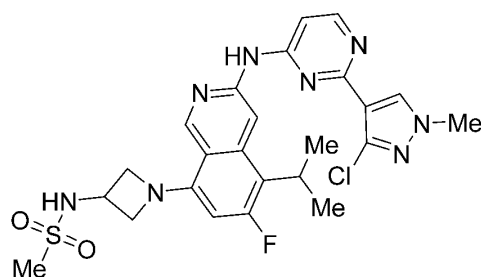
N-(2-(3-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。

20 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.36 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 60$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.33 (br s, 1H), 6.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.70-4.66 (m, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.67-3.52 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.92-2.87 (m, 1H), 1.37-1.16 (m, 9H);

MS m/z (ESI): 576.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 实施例 178

N-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-6-氟-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺制备



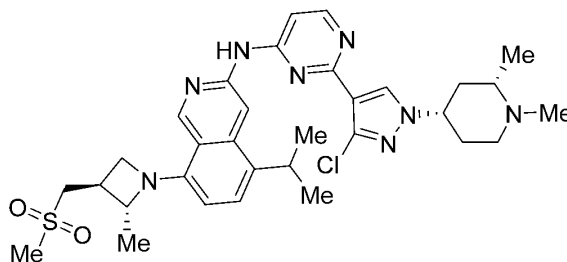
N-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-6-氟-5-异丙基异喹啉-8-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺的制备方法参照实施例 44。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.24 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 6.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.69-4.65 (m, 2H), 4.44-4.41 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.44-1.33 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 545.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 179

N-(2-(3-氯-1-((2S,4S)-1,2-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺制备



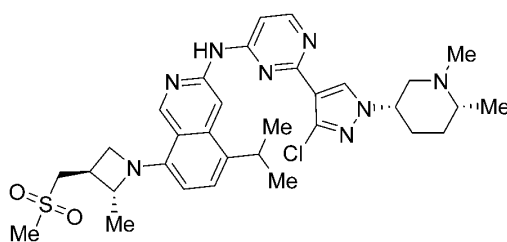
N-(2-(3-氯-1-((2S,4S)-1,2-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.12 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.30-5.22 (m, 1H), 4.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.23-4.09 (m, 2H), 3.62-3.39 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.89-2.77 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.97-1.83 (m, 5H), 1.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.27-1.20 (m, 6H), 1.01 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 637.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 180

N-(2-(3-氯-1-((3S,6R)-1,6-二甲基哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺制备



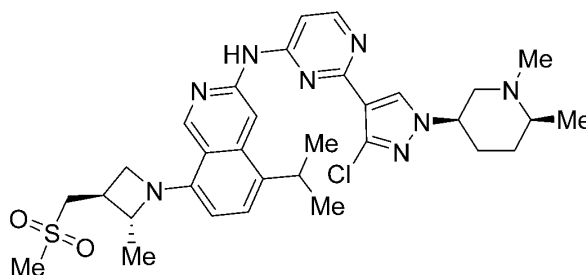
N-(2-(3-氯-1-((3S,6R)-1,6-二甲基哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.11 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38-8.31 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.26 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.18-4.09 (m, 2H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.53-3.42 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.99-1.87 (m, 5H), 1.36 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.26-1.19 (m, 6H), 0.83 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 637.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 181

N-(2-(3-氯-1-((3R,6S)-1,6-二甲基哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯丁-1-基)异喹啉-3-胺制备



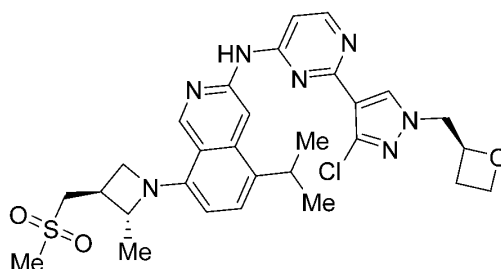
- 15 N-(2-(3-氯-1-((3R,6S)-1,6-二甲基哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。

- 20 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.20 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.46-8.40 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.41-5.29 (m, 1H), 4.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.28-4.19 (m, 2H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.71-3.45 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.07-1.97 (m, 5H), 1.45 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.41-1.23 (m, 6H), 0.93 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 637.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 25 实施例 182

N-(2-(3-氯-1-((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯丁-1-基)异喹啉-3-胺制备



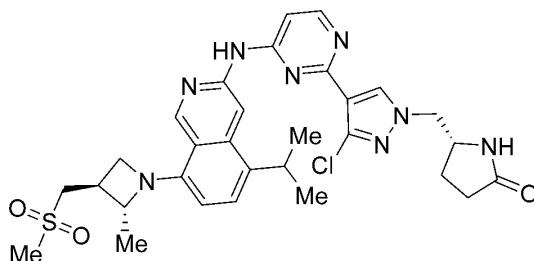
N-(2-(3-氯-1-(((S)-噁丁环-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯啉-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。

5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.20 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.11-5.00 (m, 1H), 4.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.56-4.27 (m, 4H), 4.26-4.15 (m, 1H), 3.65 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.60-3.49 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.34-1.27 (m, 6H);

10 MS m/z (ESI): 596.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 183

(R)-5-((3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯啉-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)吡咯烷-2-酮制备



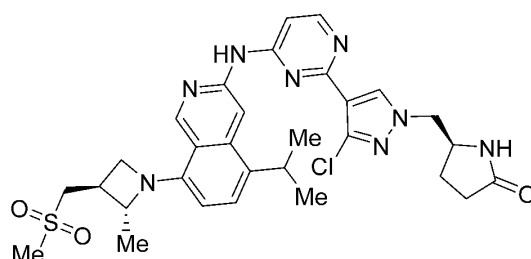
15 (R)-5-((3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯啉-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)吡咯烷-2-酮的制备方法参照参考例 2。

20 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.25 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51-8.33 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.61 (t, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.35-4.16 (m, 3H), 4.16-3.92 (m, 1H), 3.66 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.61-3.47 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.96-2.79 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 3H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.32 (t, $J = 6.3$ Hz, 6H);

25 MS m/z (ESI): 623.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 184

(S)-5-((3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯啉-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)吡咯烷-2-酮制备



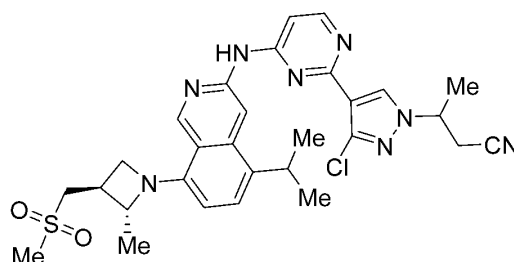
(S)-5-((3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)吡咯烷-2-酮的制备方法参照参考例 2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.24 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.27-8.14 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.56 (t, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.29-4.16 (m, 3H), 4.10-3.80 (m, 1H), 3.66 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.61-3.47 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.96-2.79 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 3H), 1.94 (dt, *J* = 10.0, 5.7 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.32 (dd, *J* = 6.7, 2.9 Hz, 6H);

MS *m/z* (ESI): 623.2 [M+H]⁺.

实施例 185

3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈制备



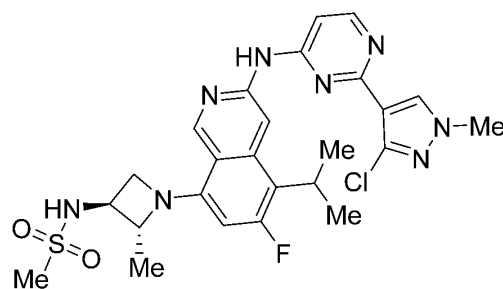
3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈的制备方法参照参考例 2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.19 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.84-4.79 (m, 1H), 4.68 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.65 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.60-3.48 (m, 3H), 3.18 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.92-2.86 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H);

MS *m/z* (ESI): 593.2 [M+H]⁺.

实施例 186

N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-6-氟-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)甲磺酰胺制备



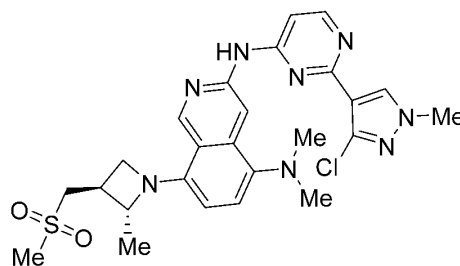
N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-6-氟-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吡啶-3-基)甲磺酰胺的制备方法参照实施例 44。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.16 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.36 (br s, 1H), 4.82-4.77 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 4H), 3.62-3.54 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.37-1.16 (m, 9H);

MS *m/z* (ESI): 559.2 [M+H]⁺.

实施例 187

10 N3-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-N5,N5-二甲基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3,5-二胺制备



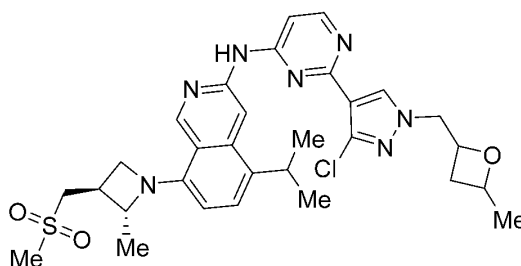
N3-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-N5,N5-二甲基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3,5-二胺的制备方法参照实施例 5。

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.23 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.42-8.34 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.62-3.46 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.75 (s, 6H), 1.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H);

MS *m/z* (ESI): 541.2 [M+H]⁺.

20 实施例 188

N-(2-(3-氯-1-((4-甲基噁丁环-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡啶-1-基)异喹啉-3-胺制备



N-(2-(3-氯-1-((4-甲基哌啶环-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吡咯丁啉-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 2。

5 MS m/z (ESI):610.2 [M+H]⁺.

生物学测试评价

以下结合测试例进一步描述解释本发明,但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

10 测试例 1、本发明化合物对 EGFR del19/T790M/C797S 和 EGFR L858R/T790M/C797S 突变的激酶活性抑制作用的测定

实验目的:该测试例的目的是测试化合物对 EGFR del19/T790M/C797S 和 EGFR L858R/T790M/C797S 突变的激酶活性抑制的活性。

实验仪器:离心机(5810R)购自 Eppendorf 公司,移液器购自 Eppendorf 或 Rainin 公司,酶标仪购自美国 BioTek 公司,型号为 SynergyH1 多功能酶标仪。

15 实验方法:本实验采用 Cisbio 公司的 HTRF 激酶测定方法 (Cisbio#62TK0PEB),底物多肽 TK 和 ATP 在酪氨酸激酶 EGFR del19/T790M/C797S 或 EGFR L858R/T790M/C797S 突变存在的条件下发生催化反应,底物被磷酸化,通过测定反应中生成的磷酸化底物的含量来表征激酶的活性,并得出化合物对 EGFR del19/T790M/C797S 或 EGFR L858R/T790M/C797S 突
20 变激酶活性抑制的半数抑制浓度 IC₅₀。

具体实验操作如下:

激酶反应在白色 384 孔板 (Perkin Elmer#6008280) 中进行,每孔加入 1~5 μL 用含 1% DMSO 的 ddH₂O 稀释的不同浓度的化合物,阳性对照孔加入 1~5 μL 含 1% DMSO 的 ddH₂O,然后每孔加入 1~5 μL 用 Dilution buffer (5×激酶缓冲液, 25 MgCl₂ 6.65 Mm, MnCl₂ 1.33 mM, DTT 1.33 mM) 稀释的 0.5~5 nM 4×EGFR del19/T790M/C797S 或 EGFR L858R/T790M/C797S 突变的激酶溶液,阴性对照孔加入 1~5 μL 的 Dilution buffer,所有孔加入 1~5 μL 用 10×Dilution buffer 配制的 4 μM 4×底物 TK 溶液,最后加入 1~5 μL 用 Dilution buffer 稀释的 24 μM 4×ATP 溶液启动反应,室温反应 120 分钟后,每孔加入 10 μL 检测液 (TK 抗体 16 nM, 30 XL665 0.5 μM) 室温避光反应 20 分钟后用 BioTek Synergy H1 酶标仪检测化学发光值。

实验数据处理方法:

通过于板上阳性对照孔 (DMSO对照孔) 和阴性对照孔 (不添加激酶) 计算使用化合物处理的孔的百分比抑制数据 { $\%抑制率 = 100 - [(测试化合物值 - 阴性对照值) / (阳性对照值 - 阴性对照值) \times 100]$ }。使用GraphPad prism拟合不同浓度和相应百分比抑制率数据至4参数非线性逻辑公式计算出IC₅₀值。

实验结果与结论: 本发明实施例在 EGFR L858R/T790M/C797S 和 EGFR del19/T790M/C797S 耐药突变激酶上抑制作用良好。

测试例 2: 细胞增殖抑制实验

实验目的: 该测试例的目的是测试化合物对不同 EGFR C797S 耐药突变细胞株 Ba/F3 EGFR Del19/T790M/C797S、Ba/F3 EGFR L858R/T790M/C797S 以及 Ba/F3 EGFR Del19/C797S 的增殖抑制活性。

实验仪器:

离心机 (Eppendorf 5810R) 酶标仪 (BioTek Synergy H1)

移液器 (Eppendorf 或 Rainin) 二氧化碳培养箱 (Thermo 311)

细胞计数仪 (Life Countess II)

实验试剂耗材:

Ba/F3 EGFR Del19/T790M/C797S 细胞购自北京康源博创生物科技有限公司

Ba/F3 EGFR Del19/C797S 细胞购自南京科佰生物科技有限公司

Ba/F3 EGFR L858R/T790M/C797S 细胞购自南京科佰生物科技有限公司

Cell Titer-Glo 购自 Promega 公司, 货号为 G7573

RPMI 1640 购自 Gibco, 货号为 22400089;

FBS 购自 Gibco, 货号为 10091148;

细胞培养板购自 Corning 公司, 货号为 3610

实验方法:

采用 Cell Titer-Glo 的方法检测了化合物对不同 EGFR C797S 耐药突变细胞株的增殖抑制活性。不同细胞株各自使用含 10%FBS 的 RPMI 1640 完全培养基在 37℃, 5% CO₂ 的条件下培养, 生长到一定密度时离心收集细胞, 计数后调整为合适的细胞密度, 将细胞以每孔 90 μL 铺于白色 96 孔板, 放入 37℃, 5% CO₂ 培养箱培养过夜, 加入配制好的不同浓度的化合物溶液, 每孔 10 μL, 同时设相应的溶媒对照, 继续放入 37℃, 5% CO₂ 培养箱培养 72 小时后, 每孔加入 50 μL CellTiter- Glo 溶液, 振荡混合均匀后, 避光孵育 10 分钟, 用 BioTek Synergy H1 酶标仪进行读数。

实验数据处理方法:

使用发光信号值计算抑制率, 将浓度以及抑制率使用Graphpad Prism软件进行非线性回归曲线拟合, 得到IC₅₀值, 具体见下表,

表1

实施例编号	Ba/F3 EGFR Del19_T790M_C797S IC ₅₀ (nM)
1	4.5
2	6.2
4	7.7
5	3.7
6	5.1
44	10.0
67	4.0
116A	7.6
120	7.1
121	4.5
122	2.9
123	3.3
125	6.8
126	2.1
127	4.5
130	8.1
132	5.6
172	5.0
182	4.4
186	5.9

表2

实施例	Ba/F3 EGFR L858R_T790M_C797S IC ₅₀ (nM)
5	11.0
6	13.0
120	14.0
121	15.0
122	8.2
123	13.0
126	7.5
132	15

182	10
186	8.8

表3

实施例编号	Ba/F3 EGFR Del19/C797S IC50 (nM)
1	12.0
2	13.0
3	16.0
4	20.0
5	5.1
6	5.1
9	57.0
44	8.4
59	5.0
60	5.6
61	6.0
67	3.2
71	17.0
102	73.0
109	14.0
112	52
113	60
114	39
115	73
116A	33
120	11.0
121	6.2
122	5.1
123	6.5
124	14.0
125	18
126	3.0
127	7.8
129	22
130	5.9

131	7.4
132	6.4
133	27
141	64
142	41.0
143	30.0
144	26.0
145	45.0
146	80
150	70
151A	41
154A	22
156	42.0
158	50.0
165	22
167	74
169	52
170	60
172	33
177	43
178	19
185	80
186	2.6
188	65

实验结论：

通过以上方案得出本发明所示的化合物对不同 EGFR C797S 耐药突变细胞株的增殖抑制活性试验中显示出显著的增殖抑制活性。

测试例 3：大鼠药代动力学评价试验

5 1. 研究目的：

以 SD 大鼠为受试动物，研究本发明化合物，在 5 mg/kg 剂量下口服给药在大鼠体内（血浆）的药代动力学行为。

2. 实验方案：

2.1 实验药品：本发明实施例化合物，自制。

10 2.2 实验动物：SD 大鼠每组 3 只，雄性，上海杰思捷实验动物有限公司，动物生产许可证号(SCXK（沪）2013-0006 N0.311620400001794)。

2.3 制剂处方:

口服给药药物配制: 20%solutol HS15 in 0.5% MC (甲基纤维素)

称取 Solutol HS15 固体 20 g, MC 固体粉末 0.5g, 溶于 80 mL 纯净水, 涡旋、混匀、超声, 得到 20%solutol HS15 in 0.5% MC 澄清溶液。

5 称取实施例化合物加入 20 mL 玻璃瓶中, 加入该溶液, 超声 10 分钟, 得到澄清溶液, 浓度为 0.5 mg/mL。

2.4 给药:

SD 大鼠 3 只, 雄性, 禁食一夜后分别 p.o.; p.o.剂量为 5 mg/kg, 给药体积 10 mL/kg。

10 2.5 样品采集:

血液采集: 大鼠于给药前和给药后 0.25、0.5、1、2、4、6、8、24h 颈静脉采血 0.2 mL, 置于 EDTA-K₂ 抗凝管中, 4℃ 6000 rpm 离心 6 min 分离血浆, 于 -80℃ 保存; 给药后 4 h 进食。

2.6 样品处理:

15 1) 血浆样品 40 μL 加入 160 μL 乙腈沉淀, 混合后 3500 × g 离心 5~20 分钟。
2) 取处理后上清溶液进行 LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度, LC/MS/MS 分析仪器: AB Sciex API 4000 Qtrap。

2.7 液相分析:

- 20 ● 液相条件: Shimadzu LC-20AD 泵
- 色谱柱: Agilent ZORBAX XDB-C18 (50×2.1 mm, 3.5 μm)移动相: A 液为 0.1%甲酸水溶液, B 液为乙腈
- 流速: 0.4 mL/min
- 洗脱时间: 0-4.0 分钟, 洗脱液如下:

时间/分钟	A 液	B 液
0.01	90%	10%
0.5	90%	10%
0.8	5%	95%
2.4	5%	95%
2.5	90%	10%
4.0	Stop	

3. 试验结果与分析

25 药代动力学主要参数用 WinNonlin 6.1 计算得到, 大鼠药代实验结果见下表 4 所示:

表 4

实施例	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	T _{1/2} (h)
1	287	1406	2.7

3	458	2377	4.1
5	239	1259	4.1
67	186	2173	2.7
120	178	2102	2.3
121	142	1771	3.9
122	97	1262	3.5
126	240	3143	3.3
127	157	2005	3.9
132	180	1568	3.0

3.4 实验结论：

表中数据显示，在大鼠药代动力学评价实验中，本发明实施例化合物口服给药后显示出较高的暴露量。

测试例 4：化合物在小鼠原 B 细胞株 Ba/F₃ EGFR Del19/C797S 裸小鼠皮下移植瘤模型的体内药效学研究

1.1 实验目的

评价化合物在小鼠原 B 细胞株 Ba/F₃ EGFR Del19/C797S 裸小鼠皮下移植瘤模型的体内药效。

1.2 实验仪器与试剂

1.2.1 仪器

- 1、冰箱（BCD-268TN，Haier）
- 2、生物安全柜（BSC-1300II A2，上海博讯实业有限公司医疗设备厂）
- 3、超净工作台（CJ-2F，苏州市冯氏实验动物设备有限公司）
- 4、电动移液助吸器（Easypet 3，Eppendorf）
- 5、恒温水浴锅（HWS-12，上海一恒科学）
- 6、CO₂培养箱（Thermo-311，Thermo）
- 7、离心机（Centrifuge 5720R，Eppendorf）
- 8、全自动细胞计数仪（Countess II，Life Technologies）
- 9、游标卡尺（CD-6”AX，日本三丰）
- 10、细胞培养瓶（T25/T75/T225，Corning）
- 11、电子天平（CPA2202S，赛多利斯）
- 12、电子天平（BSA2202S-CW，赛多利斯）
- 13、超声波清洗器（115F0032，上海科导）
- 14、纯水仪（Pacific TII，Thermo）
- 15、磁力搅拌器（08-2G，驰久）

1.2.2 试剂

- 1、RPMI-1640培养基（22400-089，Gibco）
- 2、胎牛血清（FBS）（10099-141C，Gibco）

3、磷酸盐缓冲液 (PBS) (10010-023, Gibco)

4、Kolliphor HS15 (42966-1KG, Sigma-Aldrich)

5、甲基纤维素M450 (69016482, 国药试剂)

1.3 实验操作及数据处理

5 1.3.1 动物

BALB/c 裸小鼠, 6-8 周, ♀, 购自上海市计划生育科学研究所实验动物经营部

1.3.2 细胞培养及细胞悬液制备

a, 从细胞库中取出一株 Ba/F₃ EGFR Del19/C797S 细胞, 用 RPMI-1640 培养基 (RPMI-1640+10% FBS) 复苏细胞, 复苏后的细胞置于 CO₂ 培养箱中培养 (培养箱温度为 37 °C, CO₂ 浓度为 5%)。

b, 每三天传代一次, 传代后细胞继续置于 CO₂ 培养箱中培养。重复该过程直到细胞数满足体内药效需求。

c, 收集指数生长期的细胞, 用全自动细胞计数仪计数, 根据计数结果用 PBS 重悬至 2×10⁷ 细胞/mL, 置于冰盒中待用。

15 1.3.3 细胞接种

a, 接种前用一次性大小鼠通用耳标标记裸鼠;

b, 接种时混匀细胞悬液, 用 1 mL 注射器抽取 0.1-1 mL 细胞悬液、排除气泡, 然后将注射器置于冰袋上待用;

c, 左手保定好裸鼠, 用 75%酒精棉球消毒裸鼠右侧背部靠右肩位置 (接种部位), 30 秒后开始接种;

d, 依次给试验裸鼠接种 (每只小鼠接种 0.1 mL 细胞悬液)。

1.3.4 荷瘤鼠量瘤、分组、给药

a, 根据肿瘤生长情况, 在接种后第 9-12 天量瘤、并计算肿瘤大小;

肿瘤体积计算: 肿瘤体积(mm³) = 长(mm)×宽(mm)×宽(mm) / 2

25 b, 根据荷瘤鼠体重和肿瘤大小, 采用随机分组的方法进行分组;

c, 根据分组结果, 开始给予测试药物 (给药方式: 口服给药; 给药体积: 10 mL/kg; 给药频率: 1 次/天或 2 次/天; 给药周期: 14 天; 溶媒: 10% Solutol HS15/0.5% MC)。

d, 开始给予测试药物后每周两次量瘤、称重。

e, 实验结束后安乐死动物。

30 f, 用 Excel 等软件处理数据。化合物抑瘤率 TGI(%) 的计算: 当肿瘤无消退时, $TGI(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。当肿瘤有消退时, $TGI(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}] \times 100\%$ 。

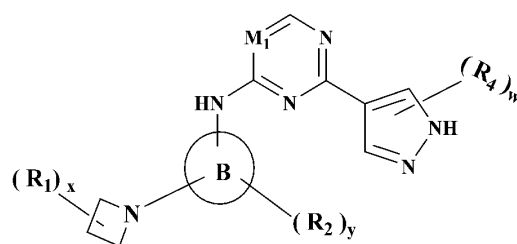
35 1.4 实验结果及结论:

本发明重点实施例化合物在模型中体现出优异的肿瘤抑制效果。口服给药 50

- mpk QD 时，体现出优异的肿瘤抑制效果，其抑瘤率 TGI (%) > 80%，重点优选化合物抑瘤率 TGI (%) > 100%，口服给药 75 mpk QD 时，体现出优异的肿瘤抑制效果，其抑瘤率 TGI (%) > 100%，重点优选化合物抑瘤率 TGI (%) > 150%，口服给药 120 mpk QD 时，体现出优异的肿瘤抑制效果，其抑瘤率 TGI (%) >
- 5 150%，重点优选化合物抑瘤率 TGI (%) > 190%，且无明显体重降低。

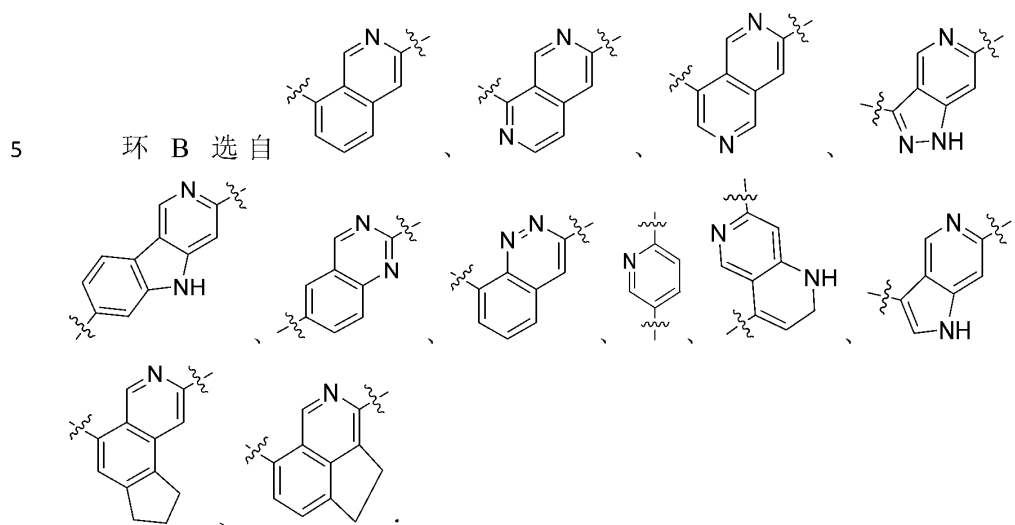
权利要求书:

1. 一种如(II-G)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



(II-G)

其中: M_1 为 C、N、CH;



R_1 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR_a$ 、 $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ 、 $-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$, 所述的氨基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代; 或者, 其中两个 R_1 与他们之间的原子相连形成环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地可以进一步被取代;

R_2 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR_a$ 、 $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ 、 $-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$, 所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

R_4 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR_a$ 、 $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ 、 $-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$, 其中所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

或者, 其中一个 R_2 和一个 R_4 与它们之间原子相连形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

R_a 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述的氨基、烷基、烯基、炔基、
5 烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

x 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

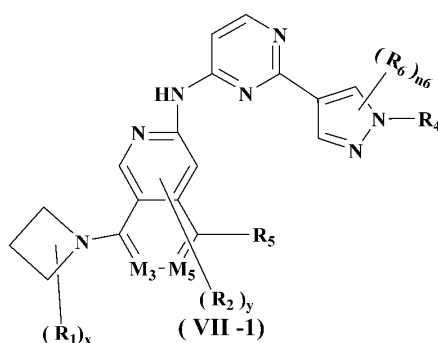
y 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

w 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

p 、 m 和 n_5 各自独立地为 0、1、2 或 3。

10

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 进一步如通式 (VII-1) 所示:



其中:

15 M_5 为 N、CH;

R_5 和 R_6 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、
C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆
6 卤代烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基;

n_6 为 0、1 或 2。

20

3. 根据权利要求 1~2 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于,

R_1 选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、
C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄
25 芳基、5-14 元杂芳基、 $-(CH_2)_nOR_a$ 、 $-(CH_2)_nP(O)_p(R_a)_{n_5}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)R_{aa}N(R_{aa})$ 、
 $-(CH_2)_nN=S(O)(R_{aa})_2$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_a$ 或 $-(CH_2)_nC(O)R_a$, 所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、
C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄
14 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、
羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷

基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基、-OR_{aa}、-S(O)R_{aa}N(R_{aa})、-N=S(O)(R_{aa})₂、-P(O)_p(R_{aa})_{n5}、-S(O)_mR_{aa}、-Se(O)_mR_{aa}或-C(O)R_{aa}中的一个或多个取代；或者，其中两个R₁与他们之间的原子相连形成C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基，

5 所述的C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基中的一个或多个取代；

优选地，R₁选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、-OR_a、-P(O)_p(R_a)_{n5}、-S(O)_mR_a或-C(O)R_a，所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基、-OR_{aa}、-P(O)_p(R_{aa})_{n5}、-S(O)_mR_{aa}、-Se(O)_mR_{aa}或-C(O)R_{aa}中的一个或多个取代；或者，其中两个R₁与他们之间的原子相连形成C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基，所述的C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基中的一个或多个取代；

10 15 20

进一步优选地，R₁选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃羟烷基、C₃₋₈环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-12元杂芳基、-OR_a、-P(O)_p(R_a)_{n5}、-S(O)_mR_a或-C(O)R_a，所述的氨基、C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₃₋₈环烷基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-12元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基、C₂₋₃炔基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、卤代C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃羟烷基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、-OR_{aa}、-P(O)_p(R_{aa})_{n5}、-S(O)_mR_{aa}或-C(O)R_{aa}中的一个或多个取代；

25

R_{aa}独立的选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

30

n独立地为0、1、2或3。

35

4. 根据权利要求1~3任一项所述的各通式化合物、其立体异构体或其药学

上可接受盐，其特征在于，

R_2 选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 $-OR_a$ 、 $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ 、 $-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$ ，所述的氨基、
5 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、 $-OR_{aa}$ 、 $-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$ 、 $-S(O)_mR_{aa}$ 或 $-C(O)R_{aa}$
10 中的一个或多个取代；

优选地， R_2 选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、 $-OR_a$ 、 $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ 、 $-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$ ，所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-10} 环烷基、
15 3-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-2} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 $-OR_{aa}$ 、 $-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$ 、 $-S(O)_mR_{aa}$ 或 $-C(O)R_{aa}$ 中的一个或多个取代；

R_{aa} 独立的选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代。

25 5. 根据权利要求 1~4 任一项所述的各通式化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，

R_4 选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 $-OR_a$ 、 $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ 、 $-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$ ，所述的氨基、
30 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被 R_{4-1} 中的一个或多个取代； R_{4-1} 选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、 $-OR_{aa}$ 、
35 $-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$ 、 $-S(O)_mR_{aa}$ 或 $-C(O)R_{aa}$ ；任选地， R_{4-1} 被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6}

卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₃₋₁₂环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个取代，其中，氨基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基，任选地被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基中的一个或多个取代；优选地，R₄选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃羟烷基、C₃₋₁₀环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-12 元杂芳基、-OR_a、-P(O)_p(R_a)_{n5}、-S(O)_mR_a或-C(O)R_a，所述的氨基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃羟烷基、C₃₋₁₀环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₂芳基和 5-10 元杂芳基任选地可以进一步被 R_{4.1} 中的一个或多个取代；R_{4.1} 选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、卤代 C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃羟烷基、C₃₋₁₀环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-12 元杂芳基、-OR_{aa}、-P(O)_p(R_{aa})_{n5}、-S(O)_mR_{aa}或-C(O)R_{aa}；任选地，R_{4.1} 被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、卤代 C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃羟烷基、C₃₋₁₀环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个取代，其中，氨基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、卤代 C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃羟烷基，任选地被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、卤代 C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃羟烷基中的一个或多个取代；

或者，其中一个 R₂ 和一个 R₄ 与它们之间原子相连形成 C₃₋₁₂环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₂环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₃₋₁₂环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个取代；

R_{aa} 独立的选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代。

6. 根据权利要求 1~5 任一项所述的各通式化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，

R_a 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋

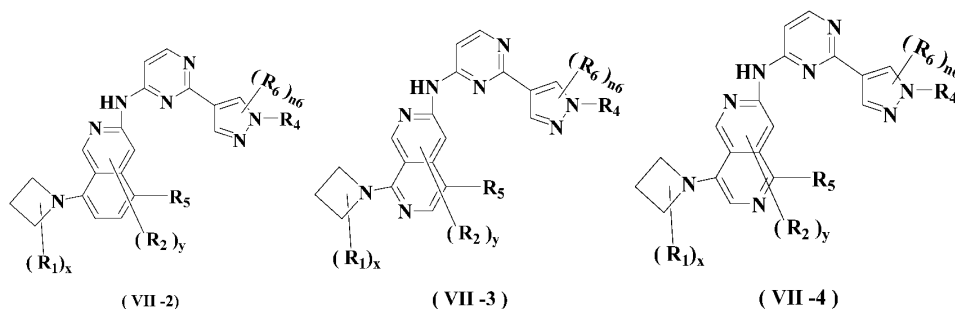
6 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个取代取代；

优选地，R_a 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基中的一个或多个取代；

R_{aa} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个取代取代；

优选地，R_{aa} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基中的一个或多个取代取代。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，所述的化合物进一步如通式 (VII-2)、(VII-3) 或 (VII-4) 所示：



R_1 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-10 元杂环基、 $-(CH_2)_nOR_a$ 、 $-(CH_2)_nP(O)_p(R_a)_{n5}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)R_{aa}N(R_{aa})$ 、 $-(CH_2)_nN=S(O)(R_{aa})_2$ 、
 5 $-(CH_2)_nS(O)_mR_a$ 或 $-(CH_2)_nC(O)R_a$ ，所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-10 元杂环基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 $-OR_{aa}$ 、 $-S(O)R_{aa}N(R_{aa})$ 、 $-N=S(O)(R_{aa})_2$ 、 $-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$ 、 $-S(O)_mR_{aa}$ 或 $-C(O)R_{aa}$ 中的一个或多个取代；
 10

R_2 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基；

R_4 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 $-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$ ，所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基任选地可以进一步被 R_{4-1} 中的一个或多个取代；
 15

R_{4-1} 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基；任选地， R_{4-1} 被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个取代，其中，氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基，任选地被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基中的一个或多个取代；优选地， R_{4-1} 选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基；任选地， R_{4-1} 被氢、氘、氧代、硫代、卤素、
 20
 25
 30

氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基，其中，氨基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基，任选地被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基中的一个或多个取代；

R₅ 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基、氘代 C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基和氘代 C₁₋₃ 烷基任选地可以进一步被氘、卤素、氰基、羟基、硝基、C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基或氘代 C₁₋₃ 烷基中的一个或多个取代；优选地，R₅ 选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基；

R₆ 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、-S(O)_mR_a 或 -C(O)R_a，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环基任选地可以进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基和 C₁₋₃ 烷基中的一个或多个取代；优选地，R₆ 选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基；

R_a 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基；优选地，R_a 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基；

R_{aa} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、C₁₋₃ 卤代烷基或 C₁₋₃ 氘代烷基；优选地，R_{aa} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基；

x 为 0、1、2、3；

y 为 0、1、2、3；

p 为 0、1、2 或 3；

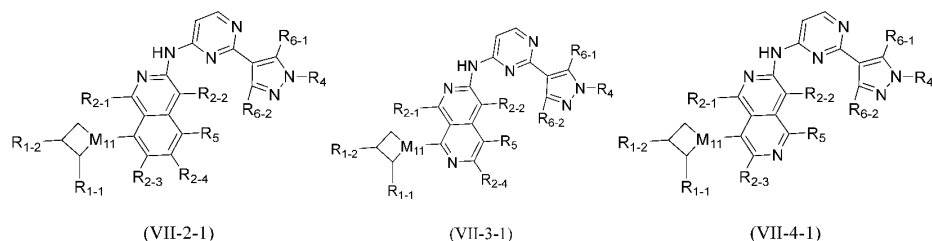
n 为 0、1、2 或 3；

m 为 0、1、2 或 3；

n₅ 为 0、1、2 或 3；且

n₆ 为 0、1 或 2。

8. 根据权利要求 7 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 进一步如通式 (VII-2-1)、(VII-3-1) 或 (VII-4-1) 所示:

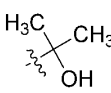


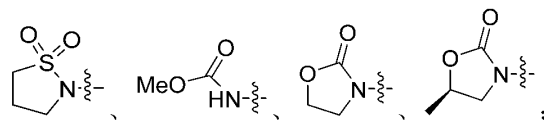
其中,

5 M_{11} 独立地为 CH 或 N;

R_{1-1} 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基;

R_{1-2} 独立地选自氨基、羟基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基, 所述的氨基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基任
10 选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、
-C(O) R_{cc} 、-OR $_{cc}$ 、-P(O) $_p$ (R_{cc}) $_n$ 、-S(O) $_m$ R_{cc} 中的一个或多个取代; 优选地, R_{1-2} 选自

氢、、甲氧基、氰基、-CH₂OCH₃、-CH₂CN、-CH(CN)₂、羟基、-CH₂COCH₃、



15 R_{2-1} 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基;

R_{2-2} 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基;

R_{2-3} 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基;

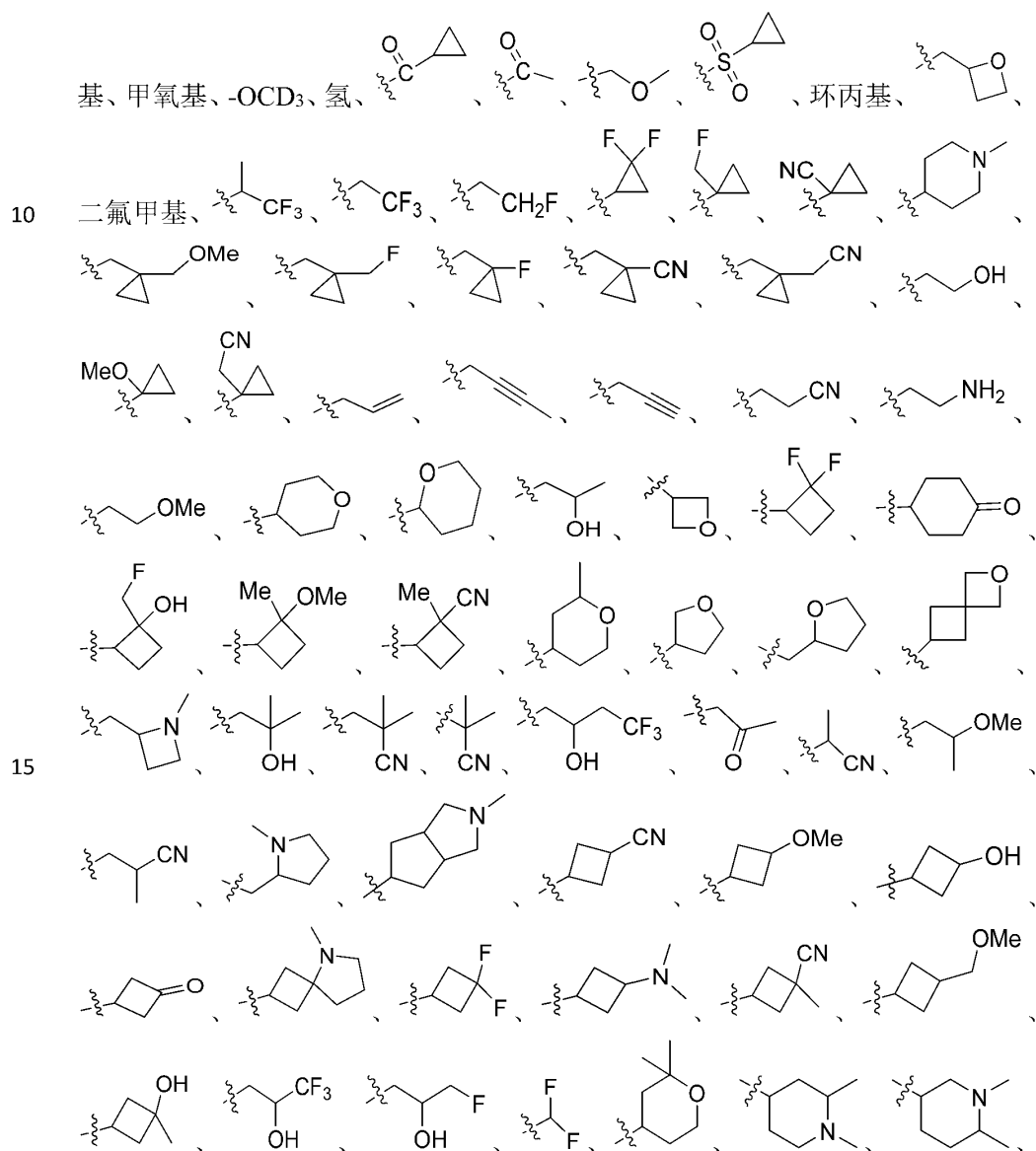
R_{2-4} 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基;

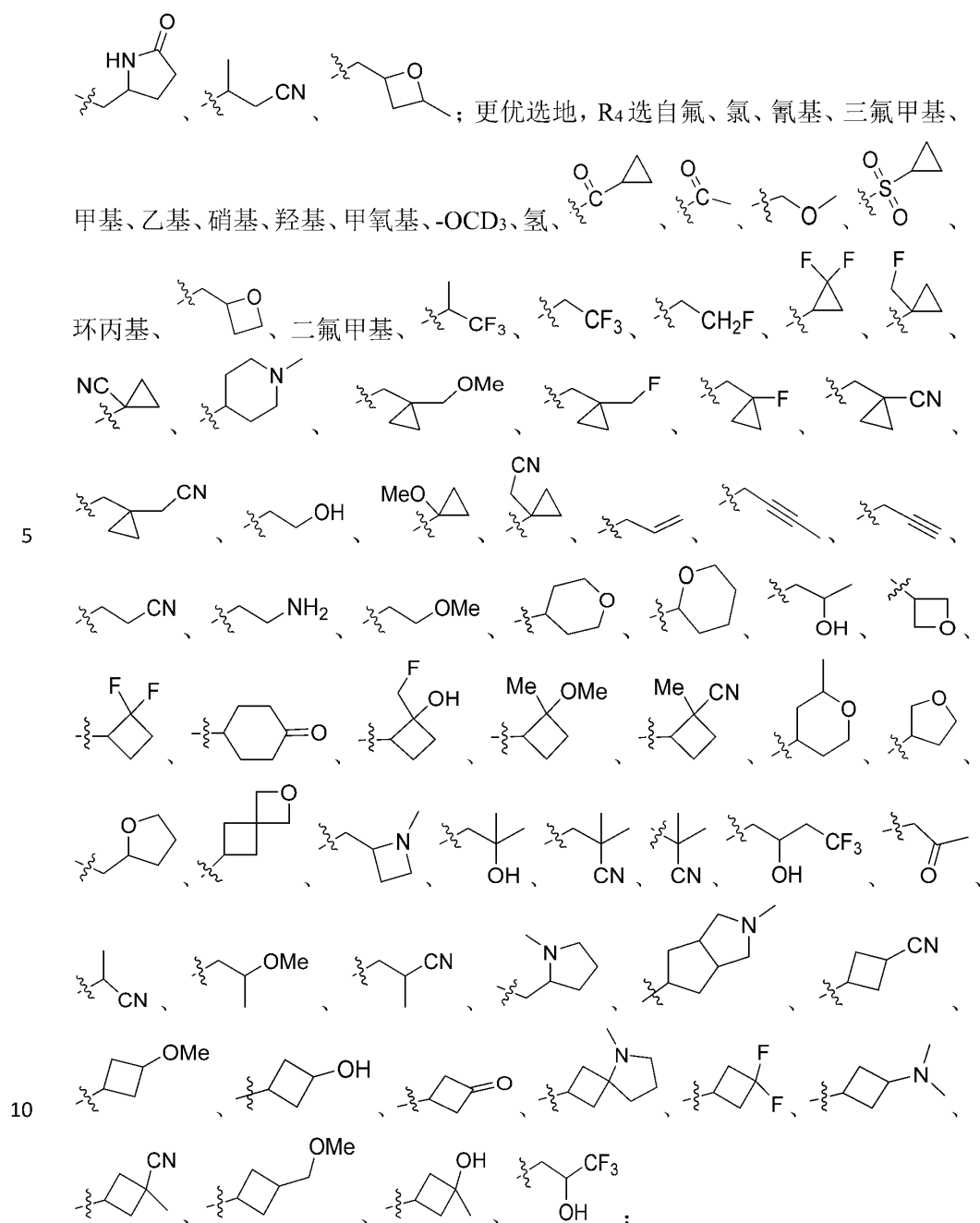
R_5 独立地选自氨基、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基或氘代 C_{1-3} 烷基, 所述的氨基、
20 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基和氘代 C_{1-3} 烷基任选地可以进一步被氘、卤素、氰基、
羟基、硝基、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基或氘代 C_{1-3} 烷基中的一个或多个取代;

R_4 独立地选自卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基、-S(O) $_m$ R_d 或 -C(O) R_d ,
所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷
25 基和 3-8 元杂环基任选地可以进一步被一个或多个 R_{4-1} 取代;

R_{4-1} 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基;

- 任选地, R_{4-1} 被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氧代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个取代, 其中, 氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氧代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基, 任选地被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氧代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基中的一个或多个取代; 优选地, R_4 选自氟、氯、氰基、三氟甲基、甲基、乙基、硝基、羟





R₆₋₁ 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基；

R₆₋₂ 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、-S(O)_mR_c 或 -C(O)R_c，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₆ 环烷基和 3-6 元杂环基任选地可以进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基和 C₁₋₃ 烷基中的一个或多个

个取代；

R_d 独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-3} 氘代烷基；

R_e 独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-3} 氘代烷基；

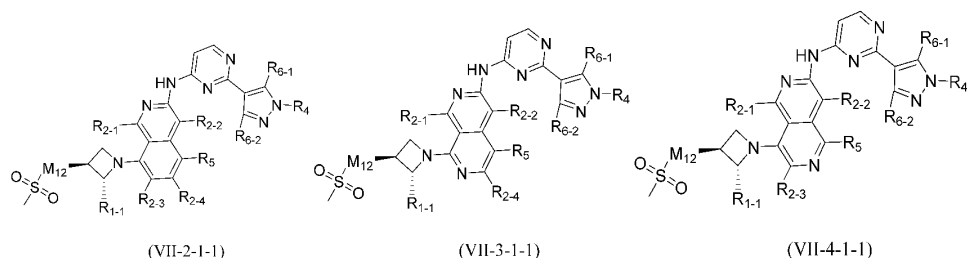
R_{ee} 独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-3} 氘代烷基；

m 独立地为 0、1 或 2；

p 独立地为 0、1 或 2；且

n_5 独立地为 0、1 或 2。

9. 根据权利要求 8 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，进一步如通式 (VII-2-1-1)、(VII-3-1-1) 或 (VII-4-1-1) 所示：



其中，

M_{12} 独立地选自键、 NR_9 或 $CR_{10}R_{11}$ ；

R_9 独立地选自氢、氘、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基；

R_{10} 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基；

R_{11} 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基；

R_{1-1} 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基；

R_{2-1} 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基；

R_{2-2} 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基；

R_{2-3} 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基；

R_{2-4} 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基；

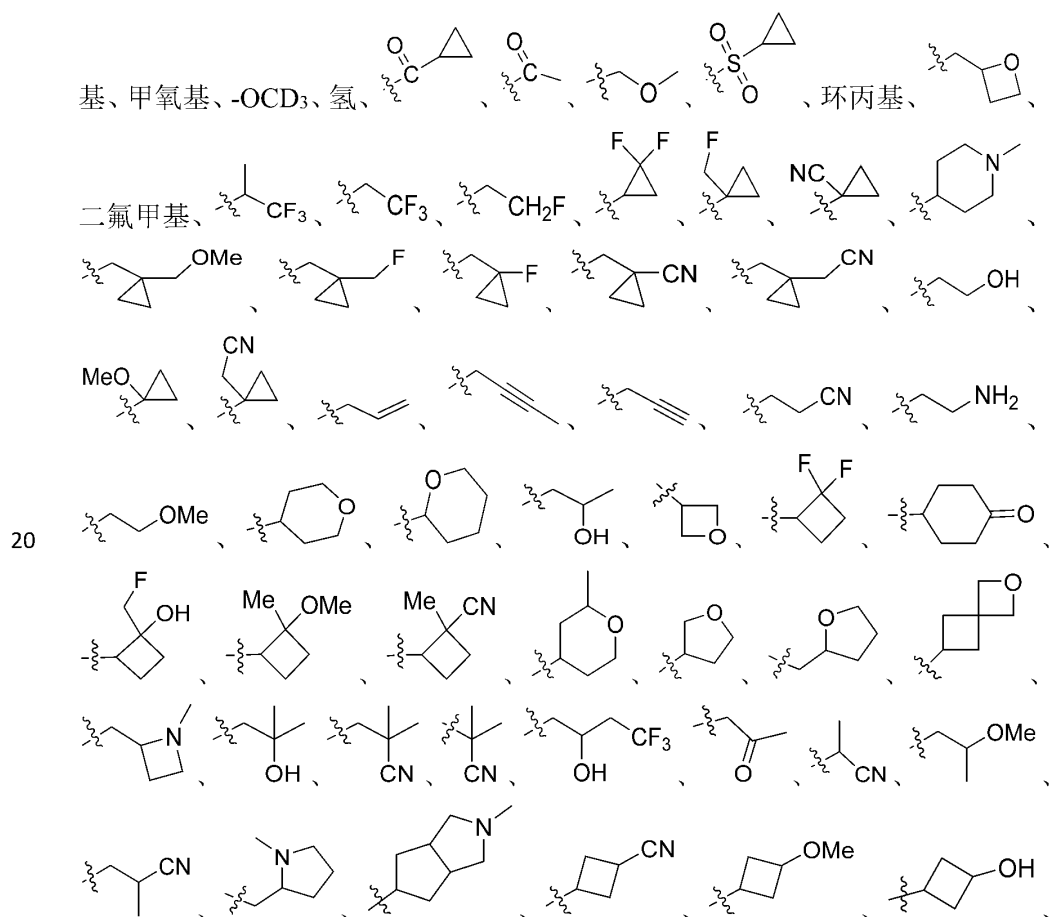
R_5 独立地选自氨基、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基或氘代 C_{1-3} 烷基，所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基或氘代 C_{1-3} 烷基任选地可以进一步被氘、卤素、氰基、

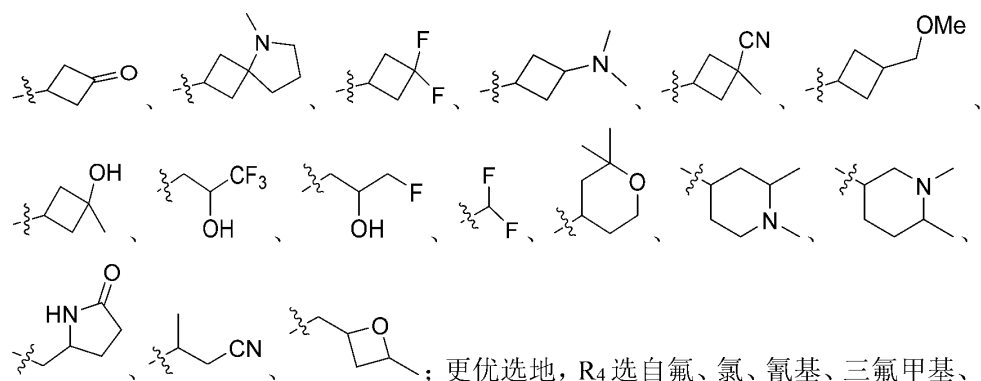
羟基、硝基、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基和氘代 C_{1-3} 烷基中的一个或多个取代；

优选地， R_5 独立地选自异丙基、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{OMe}$ 、或 $-\text{N}(\text{Me})_2$ ；

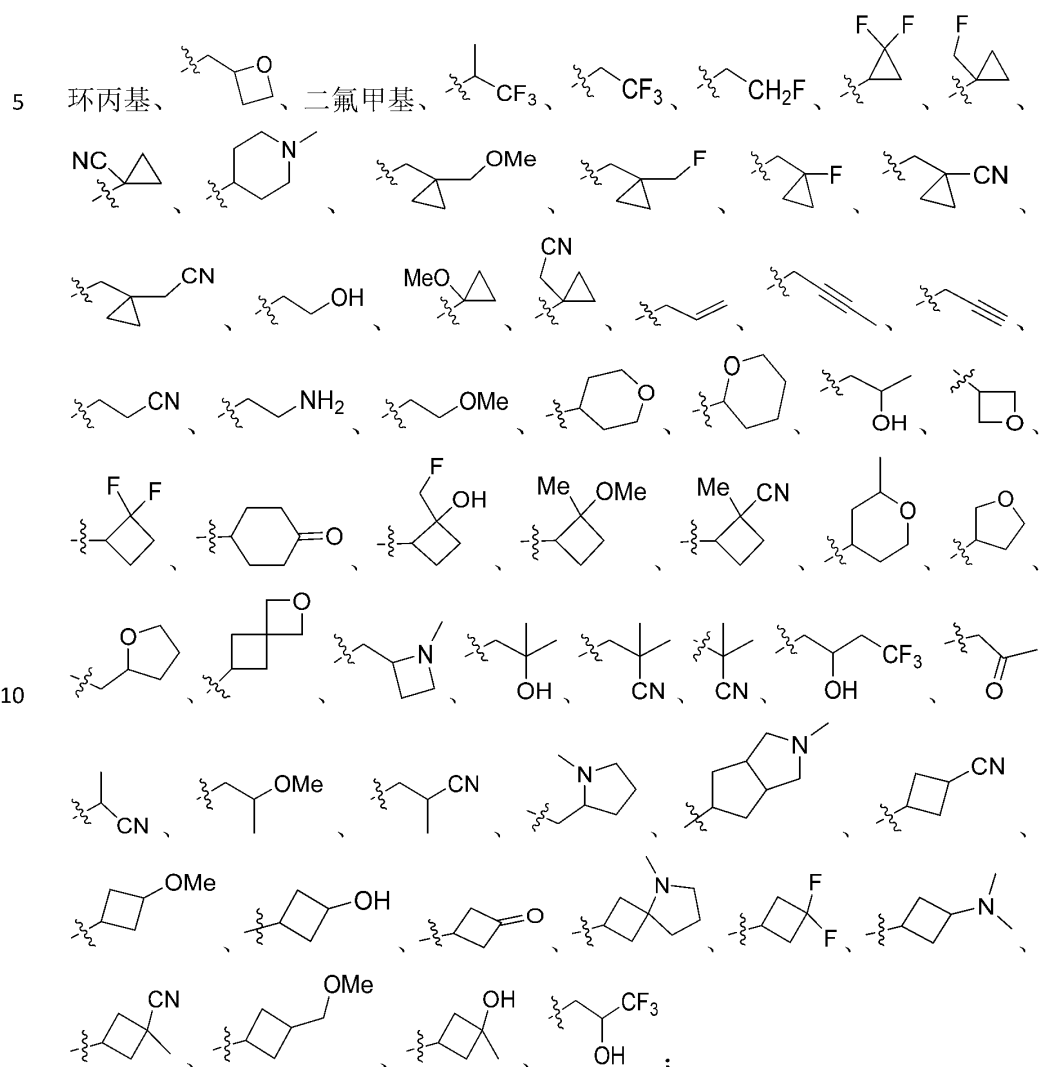
R₄ 独立地选自卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-8 元杂环基、-S(O)_mR_d 或 -C(O)R_d，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基和 3-8 元杂环基任选地可以进一步被一个或多个 R₄₋₁ 取代；

- 5 R₄₋₁ 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基；任选地，R₄₋₁ 被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个取代，其中，氨基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基，任选地被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基中的一个或多个取代；优选地，R₄ 选自氟、氯、氰基、三氟甲基、甲基、乙基、硝基、羟





甲基、乙基、硝基、羟基、甲氧基、 $-\text{OCD}_3$ 、氢、、、、



R₆₋₁ 独立地选自氢、氘、氧代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、

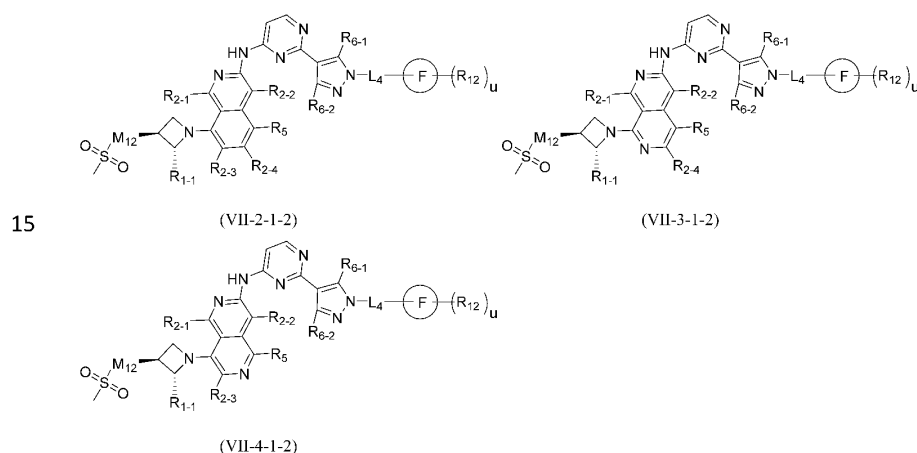
C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基；

R₆₋₂ 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、-S(O)_mR_e 或 -C(O)R_e，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₆ 环烷基和 3-8 元杂环基任
5 选地可以进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基中的一个或多个取代；

R_d 独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基；

R_e 独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、
10 C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基；且
m 独立地为 0、1 或 2。

10. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，进一步如通式 (VII-2-1-2)、(VII-3-1-2) 或 (VII-4-1-2) 所示：



其中，

M₁₂ 独立地选自键、NR₉ 或 CR₁₀R₁₁；

R₉ 独立地选自氢、氘、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基；

20 R₁₀ 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基；

R₁₁ 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基；

25 R₁₋₁ 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基；

R₂₋₁ 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基；

R₂₋₂ 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基；

R₂₋₃ 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基；

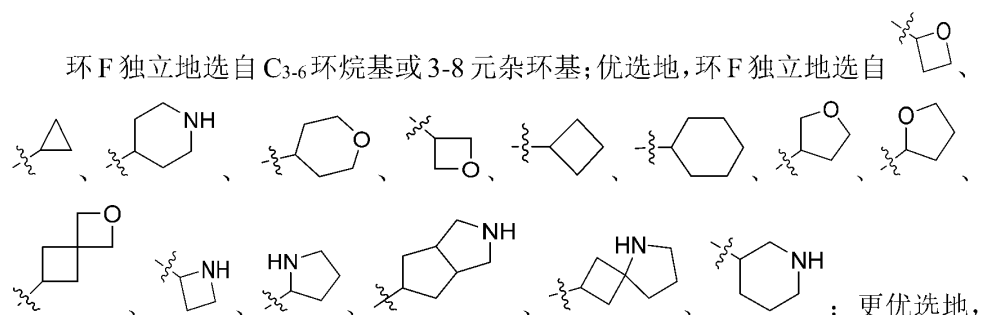
R_{2,4} 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基；

R₅ 独立地选自氨基、C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基或氘代 C₁₋₃ 烷基，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基或氘代 C₁₋₃ 烷基任选地可以进一步被氘、卤素、氰基、羟基、硝基、C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基和氘代 C₁₋₃ 烷基中的一个或多个取代；

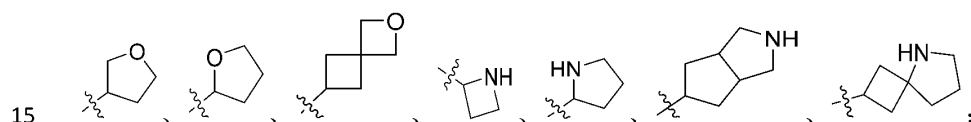
5 优选地，R₅ 独立地选自异丙基、-CH(Me)OMe、或-N(Me)₂；

L₄ 独立地选自键、C₁₋₃ 亚烷基、C₂₋₄ 亚烯基、C₂₋₄ 亚炔基、-(CH₂)_{n7}NH(CH₂)_{n8}-、-(CH₂)_{n9}O(CH₂)_{n10}-，所述的 C₁₋₃ 亚烷基、C₂₋₄ 亚烯基、C₂₋₄ 亚炔基、-(CH₂)_{n7}NH(CH₂)_{n8}-、-(CH₂)_{n9}O(CH₂)_{n10}-任选地被卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基中的一个或多个取代；

环 F 独立地选自 C₃₋₆ 环烷基或 3-8 元杂环基；优选地，环 F 独立地选自



环 F 独立地选自



R₁₂ 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基；所述的 C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基，任选地被卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基中的一个或多个取代；

R_{6,1} 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基；

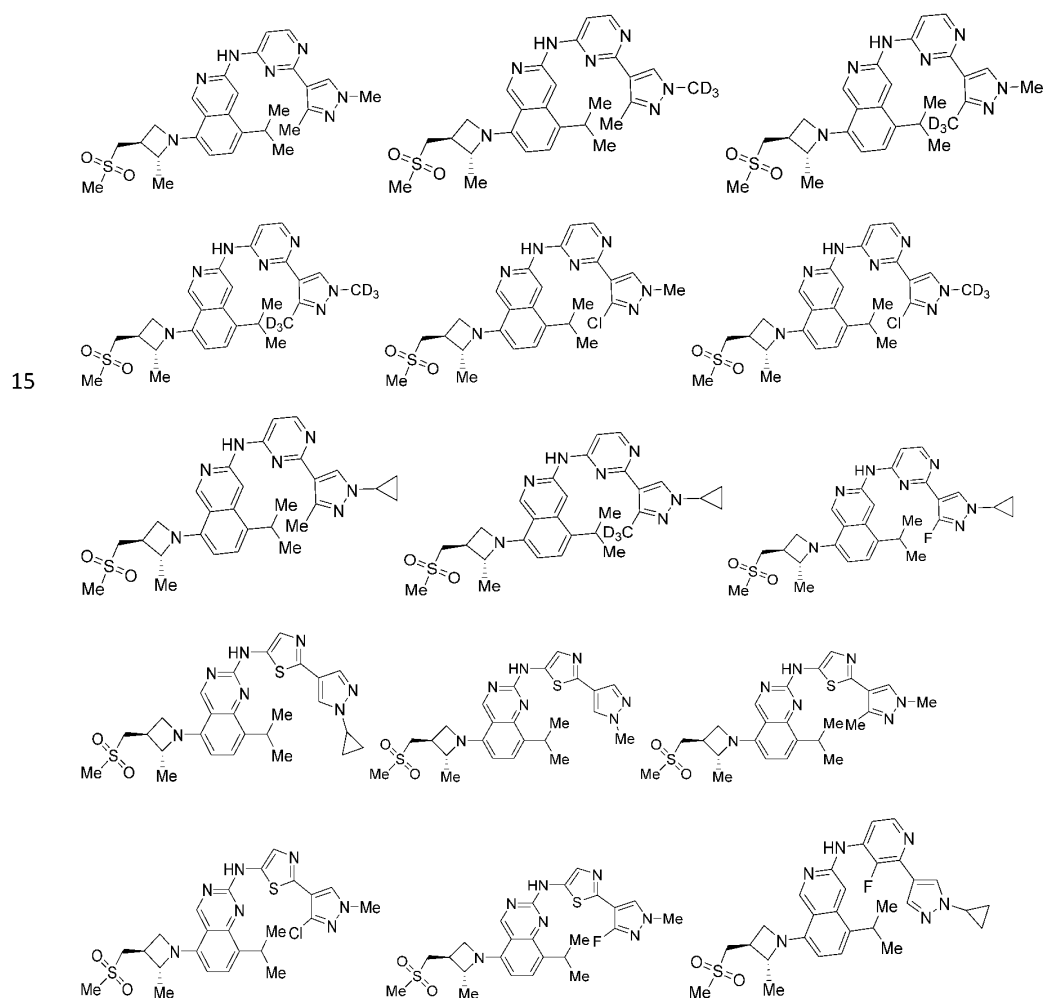
R_{6,2} 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、-S(O)_mRe 或 -C(O)Re，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₆ 环烷基和 3-8 元杂环基任选地可以进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基中的一个或多个取代；

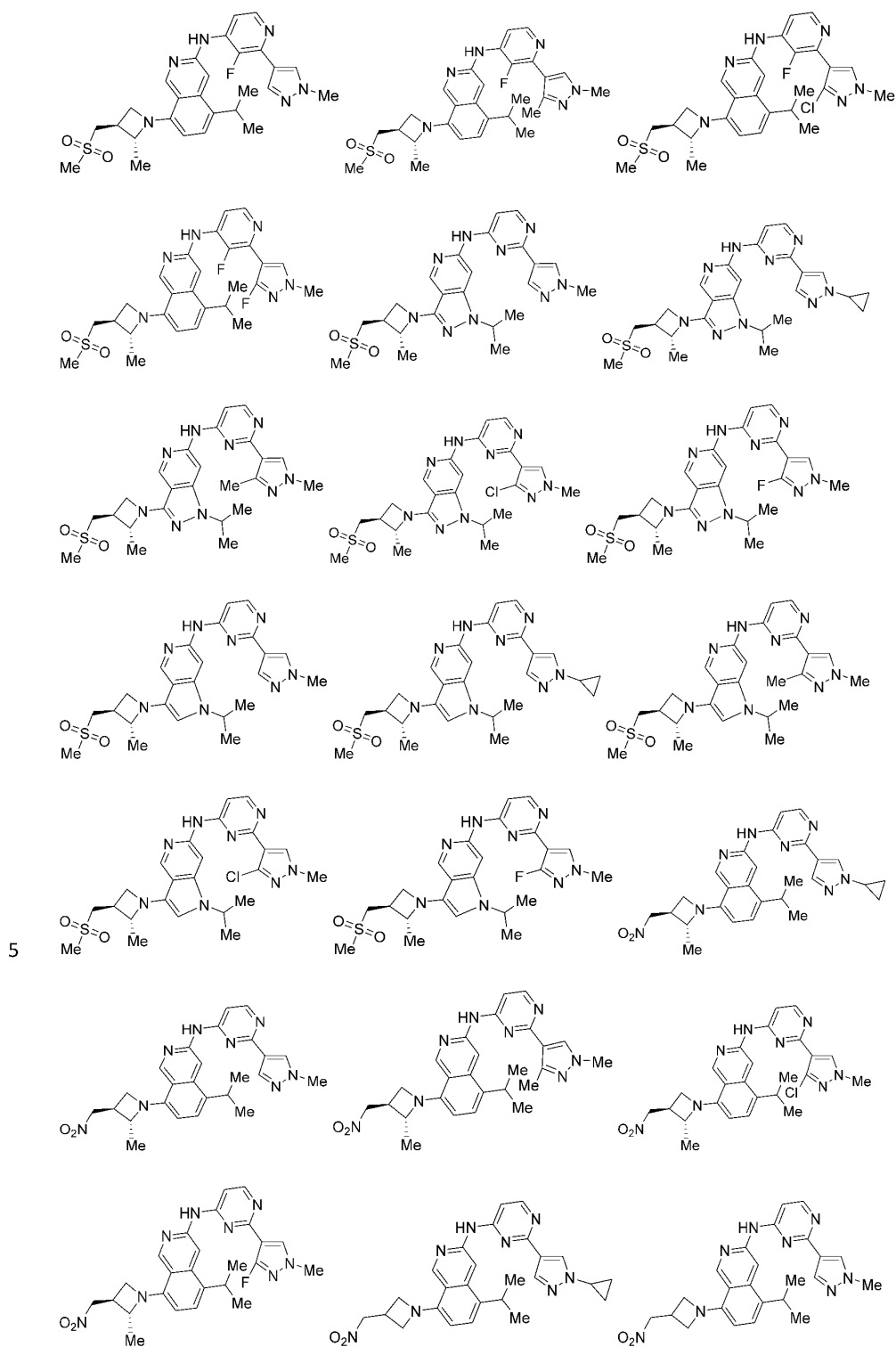
R_d 独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基；

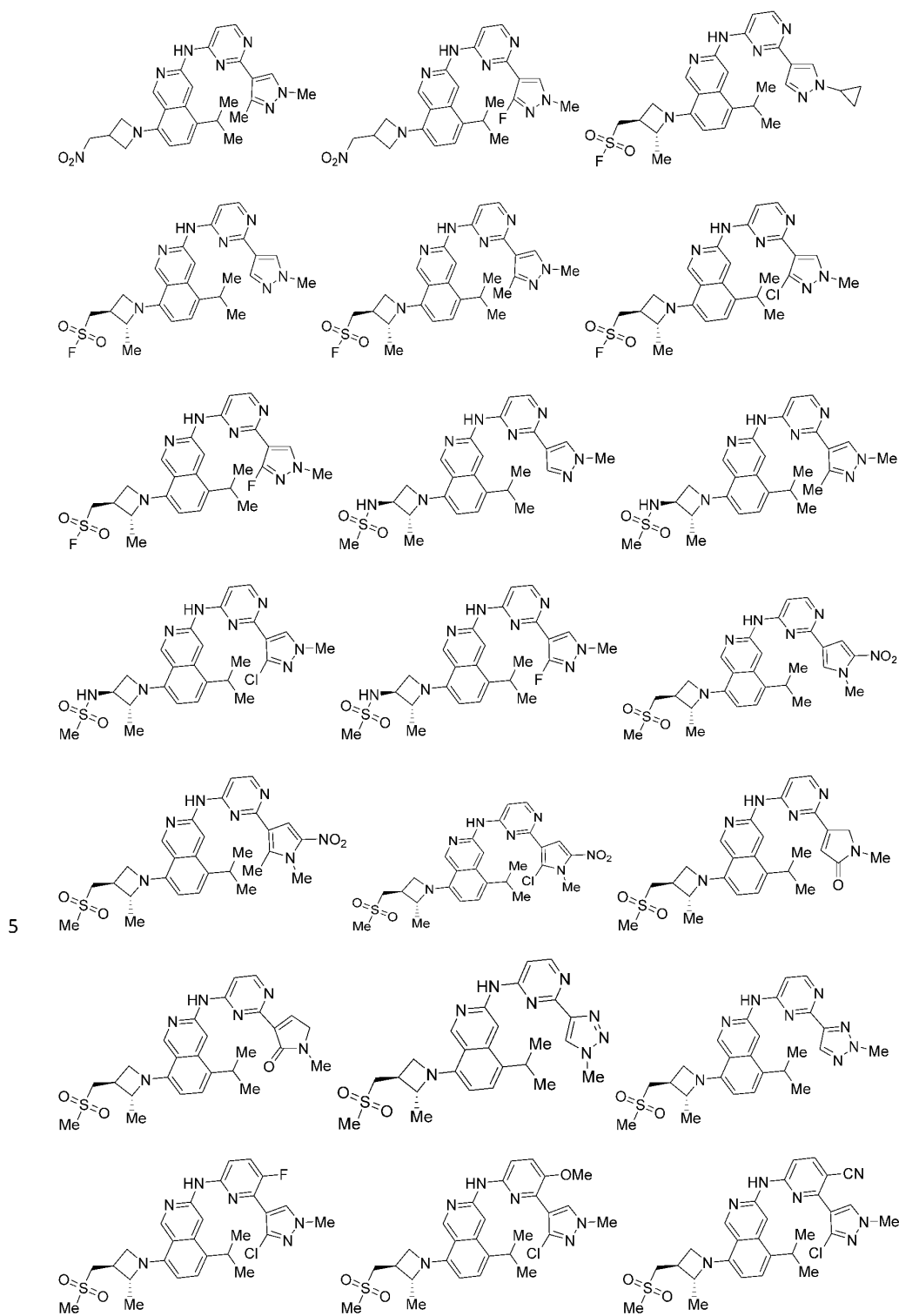
R_e 独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 氘代烷基；

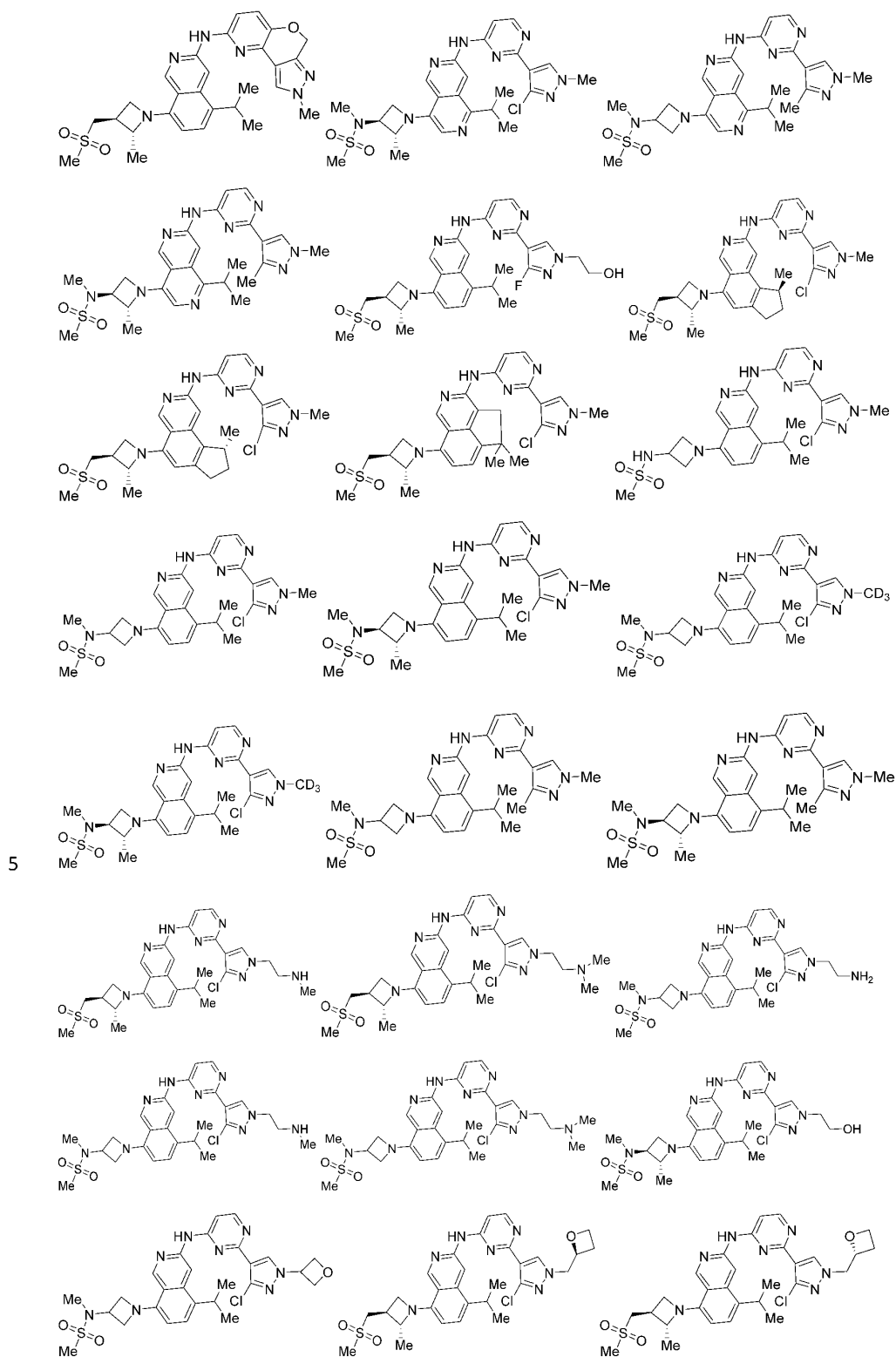
- 5 m 独立地为 0、1 或 2；
 n₇ 独立地为 0、1 或 2；
 n₈ 独立地为 0、1 或 2；
 n₉ 独立地为 0、1 或 2；
 n₁₀ 独立地为 0、1 或 2； 且
 10 u 独立地为 0、1 或 2。

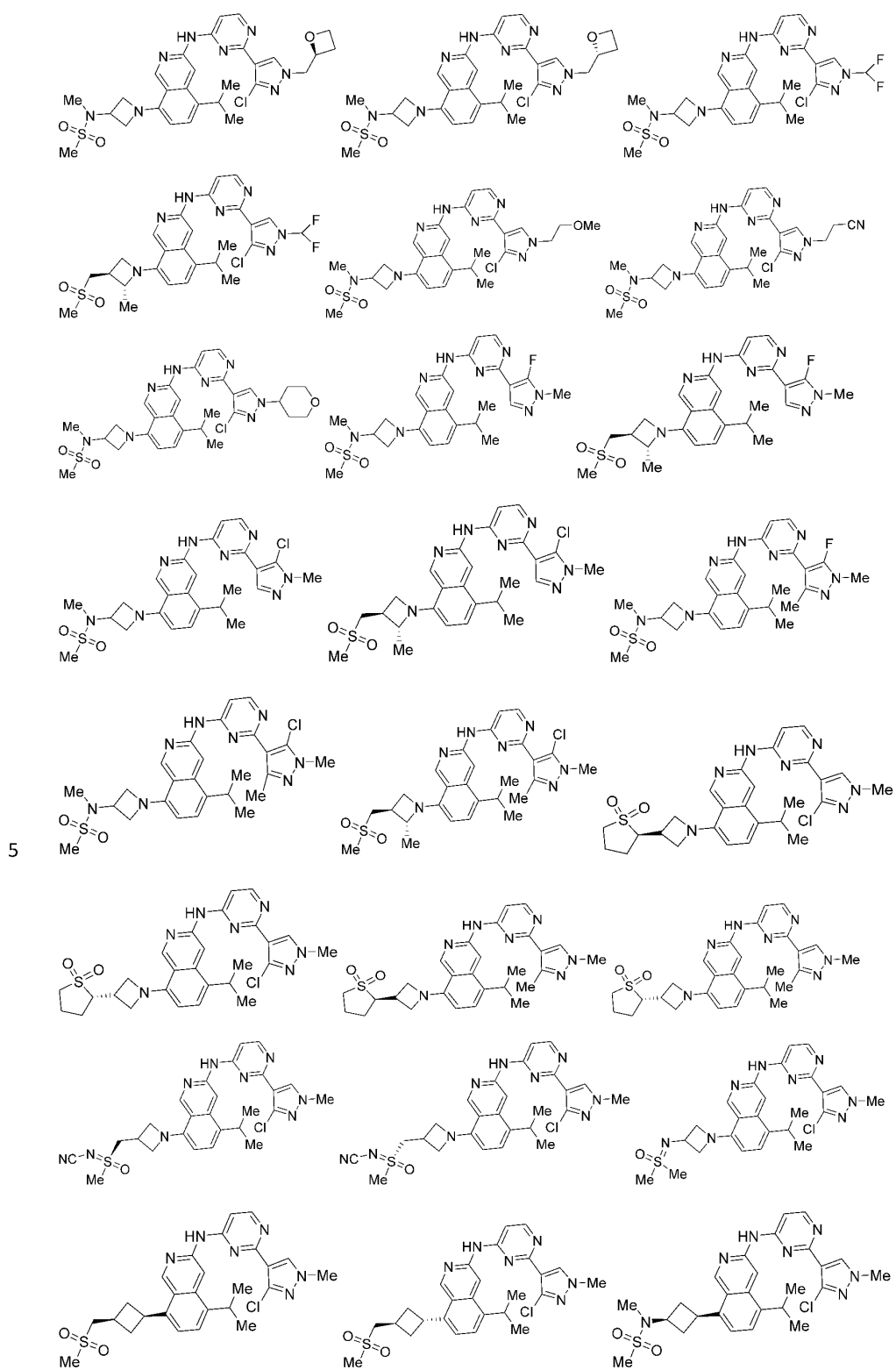
11. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，具体化合物如下：

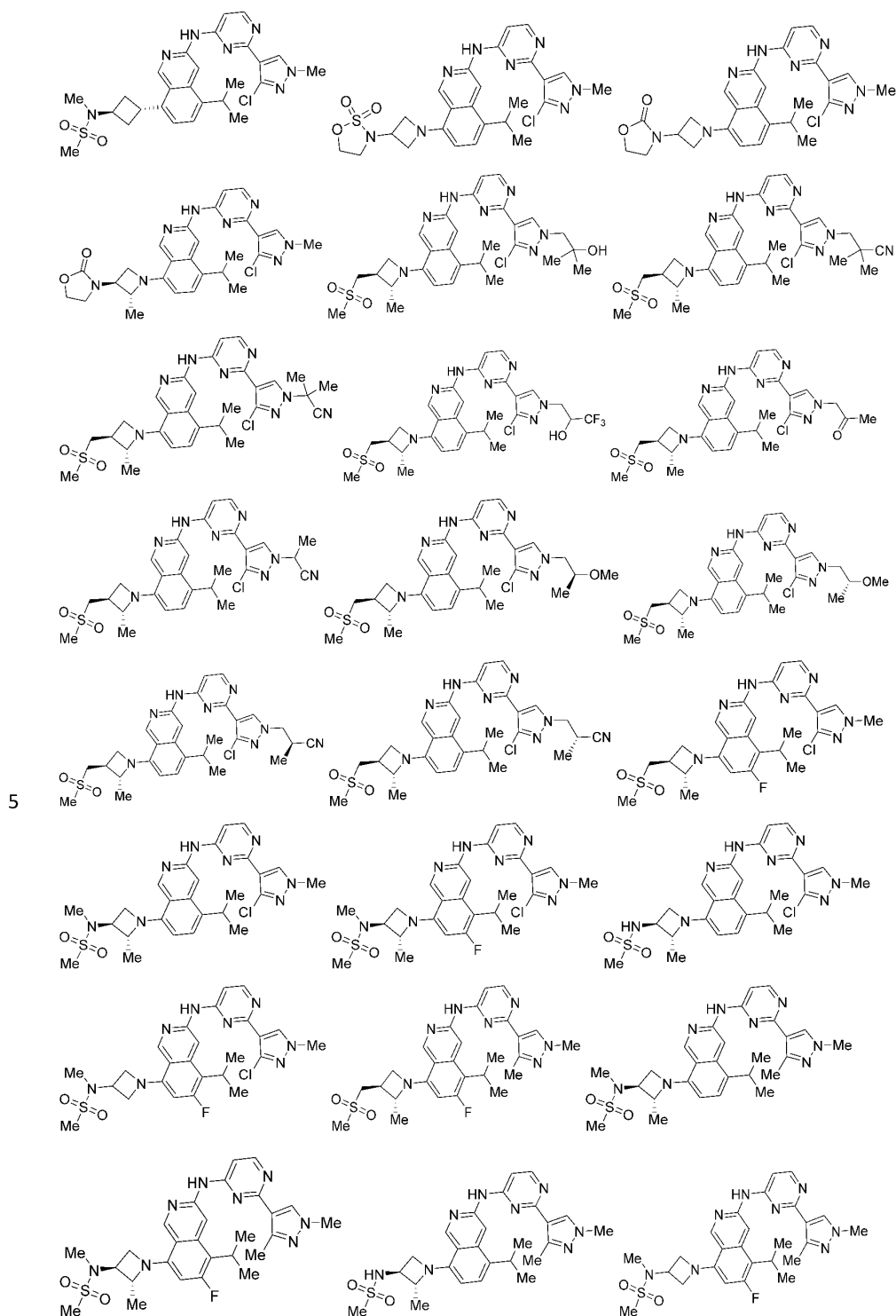


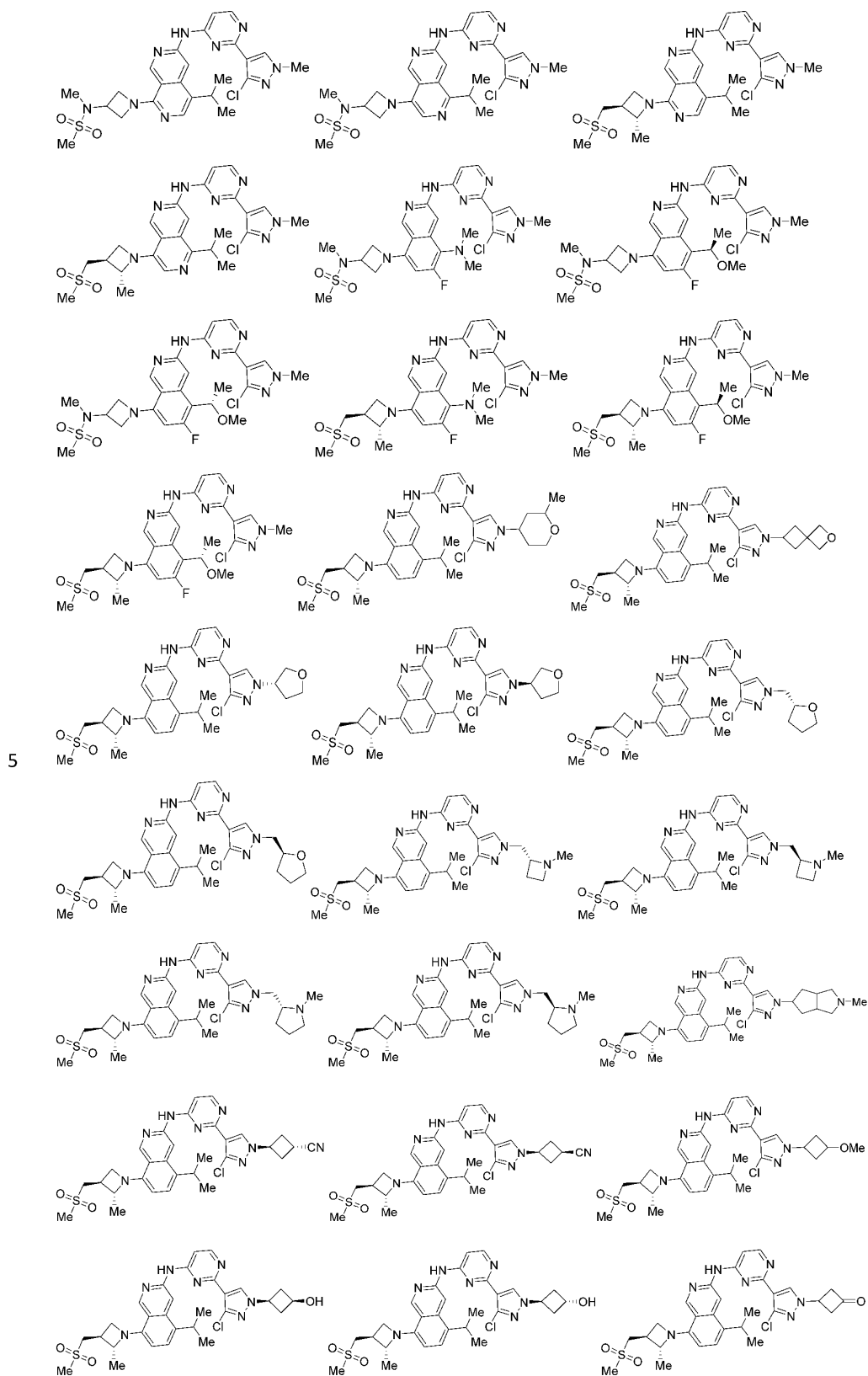


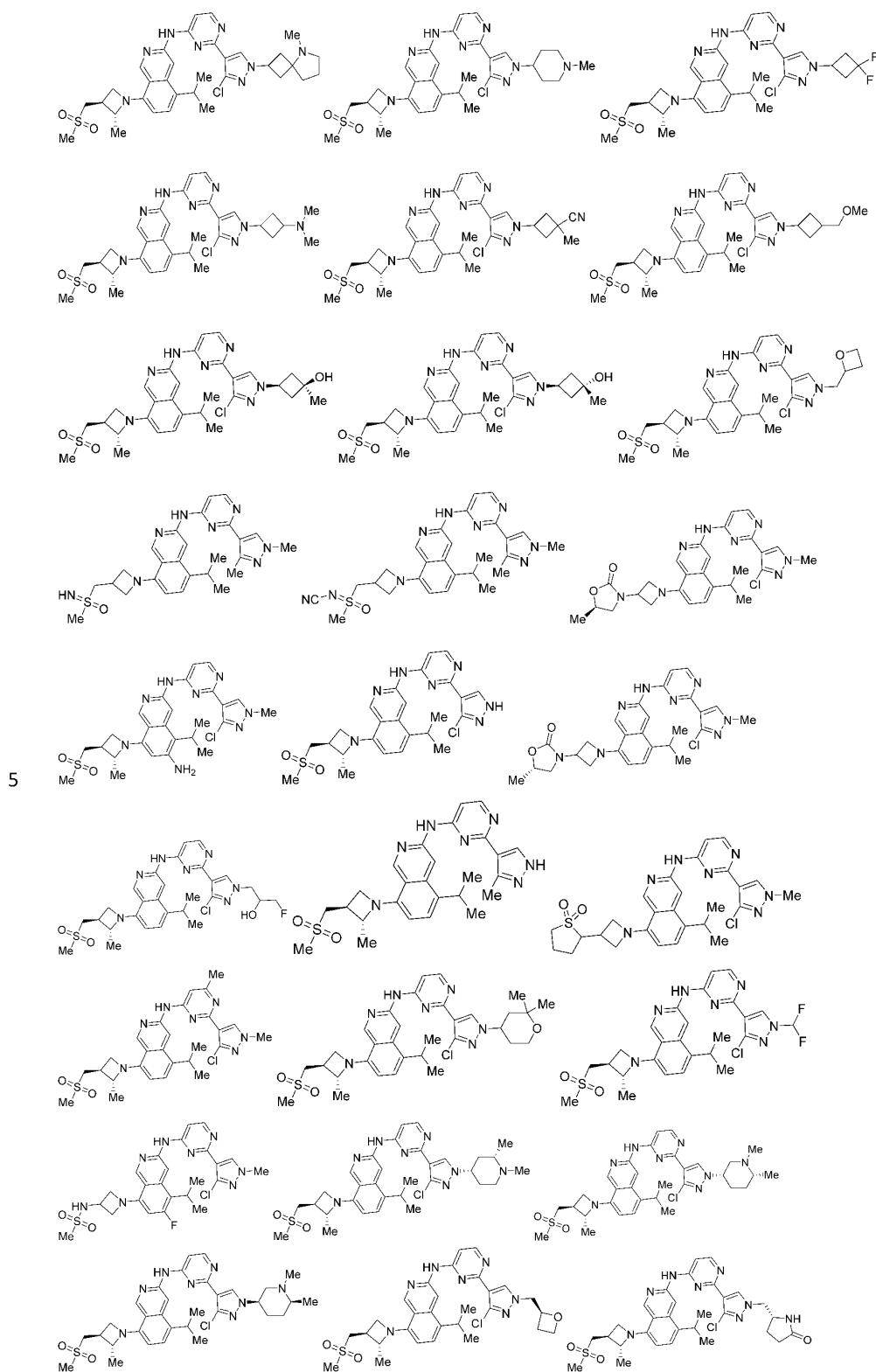


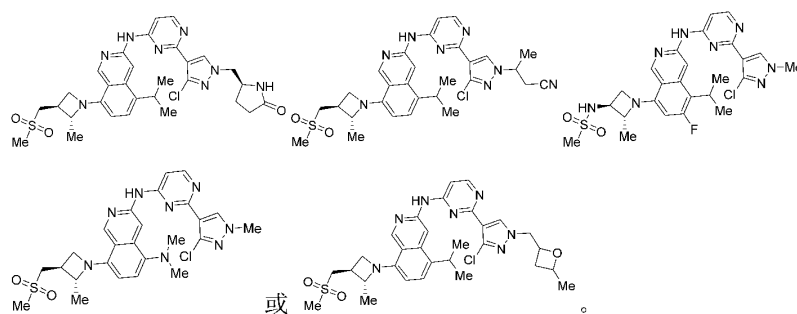




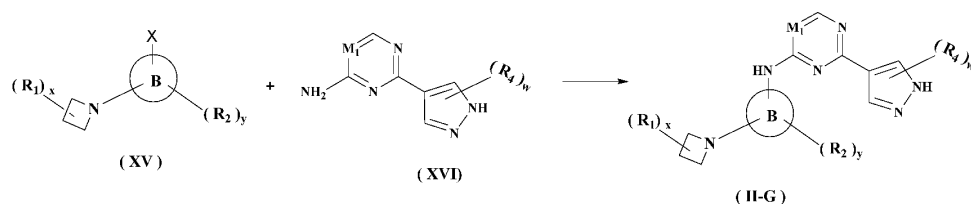








12. 一种如权利要求 1 所述的通式 (II-G) 所示化合物、其立体异构体或其药
5 学上可接受盐的制备方法, 其特征在于, 其包含以下步骤: 将式(XV)所示化合物和式(XVI)所示化合物反应得到式(II-G)所示化合物,



其中, X 为卤素; 优选为氯。

13. 一种药物组合物, 其包括治疗有效剂量的权利要求 1~11 任一项所述的
10 各通式化合物、其立体异构体或其药上可接受的盐以及一种或多种药上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

14. 根据权利要求 1~11 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药上可
15 接受的盐, 或权利要求 13 所述的药物组合物在制备 EGFR 抑制剂药物中的应用。

15. 根据权利要求 14 所述的应用, 所述的 EGFR 为突变的 EGFR, 优选 Del19、
L858R、T790M 或 C797S 中的一个或多个突变, 更优选 L858R/T790M、
Del19/T790M、Del19/C797S、L858R/C797S、Del19/T790M/C797S 或
20 L858R/T790M/C797S 突变的 EGFR。

16. 根据权利要求 1~11 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药上可
接受的盐, 或权利要求 13 所述的药物组合物在制备治疗癌症中的应用; 优选地,
所述癌症选自卵巢癌、宫颈癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母
25 细胞瘤、黑色素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、
肝细胞癌、胃癌、胃肠道间质瘤、甲状腺癌、胆管癌、子宫内膜癌、肾癌、间变
性大细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、黑色素瘤或间皮瘤; 更优选地, 所述癌症是非

小细胞肺癌；进一步优选地，所述的癌症为 EGFR L858R/T790M、Del19/T790M、Del19/C797S、L858R/C797S、Del19/T790M/C797S 或 L858R/T790M/C797S 突变的非小细胞肺癌。