

本申请主张如下优先权：

CN201710592778.X，申请日 2017.07.19；

CN201711277584.7，申请日 2017.12.06；

5 CN201810130633.2，申请日 2018.02.08；

CN201810355614.X，申请日 2018.04.19。

技术领域

本发明涉及作为 EGFR 激酶抑制剂的芳基磷氧化合物，具体公开了式 (I) 所示化合物及其药学上可接受的盐。

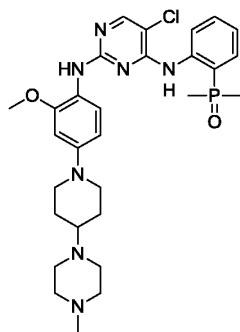
10 背景技术

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一，全球每年新发肺癌病例数约 160 万，因肺癌导致的死亡患者每年 140 万，其中，非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌总数的 80%-85%左右(第十届肺癌高峰论坛)。

EGFR（表皮生长因子受体，epidermal growth factor receptor）-TKI（酪氨酸激酶抑制剂，tyrosine kinase inhibitor）作为一种小分子抑制剂，通过内源性配体竞争结合 EGFR，抑制酪氨酸激酶的活化，从而阻断 EGFR 信号通路，最终产生抑制肿瘤细胞的增殖、转移并促进肿瘤细胞发生凋亡等一系列生物学效应，是肺癌治疗的主要靶点之一。

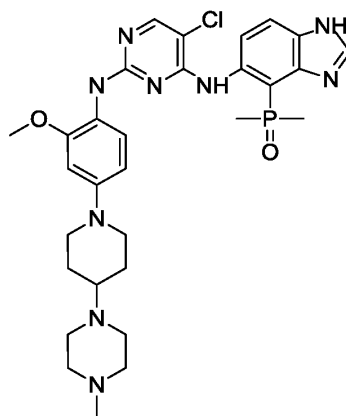
Osimertinib（奥希替尼，AZD9291）是第三代 EGFR-TKI 靶向药，虽然其针对 T790M 突变导致的耐药具有较高的响应率，但患者也会出现耐药性(Clin Cancer Res; 21(17), 2015)。2015 年《Nature Medicine, 21, 560–562, 2015》首次报道了 15 例患者 AZD9291 的耐药分析，其中获得第三种突变，即 EGFR C797S 突变是导致药物 Osimertinib 耐药的主要机制之一，约占 40%。同时各会议中也报道了 AZD9291 的耐药情况，其中 2015 WCLC, Oxnard GR 报道了 67 例患者耐药分析，其中 C797S 占~22%；2017 ASCO, Piotrowska 也报道了 23 例，C797S 同样约占 22%；2017 ASCO，周彩存等报道了 99 例患者耐药机制分析，其中 C797S 占~22%。因此，针对 C797S 突变克服 AZD9291 耐药，为患者提供更加安全有效的第四代 EGFR C797S/T790M 抑制剂具有重要的研究意义。

25 在 2016 年《Nature, 534, 129–132, 2016》的文章中，报道了一种能够克服化合物 Osimertinib 针对 C797S 耐药的化合物 EAI045。EAI045 属于一种变构抑制剂，在联合 EGFR 单抗药物如西妥昔单抗后，在针对 L858R/T790M/C797S 突变的小鼠体内药效模型中显示了较好的肿瘤抑制效果；但该化合物未能进入临床研究。2017 年《Nature Communications, 8:14768, 2017》文章报道，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靶向药物 Osimertinib 的耐药，30 在 PC9（EGFR-C797S/T790M/del19）小鼠药效模型结果显示，Brigatinib 和帕尼单抗或西妥昔单抗联合使用均显示了良好的抗肿瘤药效。



Brigatinib

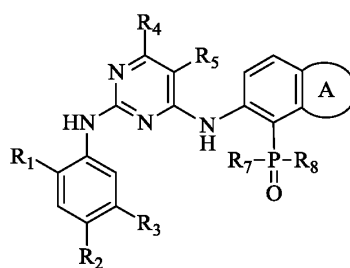
WO2012051587A1 披露了对照例 1，但未给出任何效果数据。



对照例1

发明内容

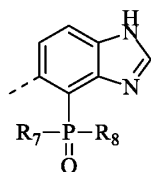
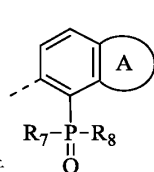
- 5 本发明提供式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



(I)

其中，

环 A 选自苯基、5~6 元杂芳基、5~7 元杂环烷基、C₅₋₇ 环烯基和 C₅₋₇ 环烷基，其中，所述苯基、5~6 元杂芳基、5~7 元杂环烷基、C₅₋₇ 环烯基和 C₅₋₇ 环烷基任选被 R₆ 取代；



- 10 且结构单元 不选自：

R₁ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₆ 烯基氧基和 C₃₋₆ 环烷基氧基，其中，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋

6 杂烷基、C₂₋₆ 烯基氧基和 C₃₋₆ 环烷基氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₂ 选自 H、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、苯基和 3~14 元杂环基，其中，所述 NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、苯基和 3~14 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

- 5 R₃ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基氧基、C₃₋₆ 环烷基氧基、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR、-OC(=O)NRR、-NRC(=O)OR、-NHC(=O)OR、-NHC(=O)OH、-O(CH₂)_nNR_aR_b、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和含 1、2 或 3 个 N 或 O 原子的 5~6 元杂环基，其中，所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和含 1、2 或 3 个 N 或 O 原子的 5~6 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

n 选自 0、1、2、3 和 4；

- 10 R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、C₁₋₅ 烷基和 C₁₋₅ 杂烷基，所述 C₁₋₅ 烷基和 C₁₋₅ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

或者 R_a 和 R_b 连接在一起形成 5~6 元杂环；

R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、卤素、CN、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5~6 元杂环基，其中，所述 NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5~6 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R

- 15 取代；

或者，R₄ 和 R₅ 连接在一起，形成含 1、2 或 3 个独立地选自 N、S 和 O 原子的 5~6 元环，其中，所述 5~6 元环任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₆ 分别独立地选自 H、卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、=O 和 =S；

R₇ 和 R₈ 分别独立地选自 H 和 C₁₋₆ 烷基；

- 20 或者，R₇ 和 R₈ 连接在一起形成一个 5~6 元杂环，所述 5~6 元杂环任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R 选自卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、C₁₋₆ 杂烷基、3~6 元杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基，其中，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、C₁₋₆ 杂烷基、3~6 元杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代；

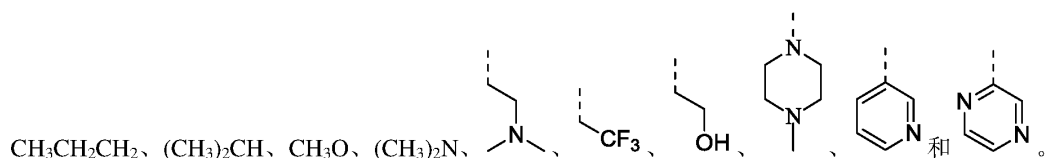
- 25 R' 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CH₃CH₂CH₂、(CH₃)₂CH、CH₃O、CF₃、CHF₂ 和 CH₂F；

“杂”表示杂原子或杂原子团，所述 5~6 元杂环基、5~6 元杂环、5~7 元杂环烷基、3~14 元杂环基、C₁₋₄ 杂烷基、C₁₋₅ 杂烷基、C₁₋₆ 杂烷基、3~6 元杂环烷基、5~6 元杂芳基之“杂”，分别独立地选自 -C(=O)N(R)-、-N(R)-、-C(=NR)-、-(R)C=N-、-S(=O)₂N(R)-、-S(=O)N(R)-、N、-NH-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、

- 30 -C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 -N(R)C(=O)N(R)-；

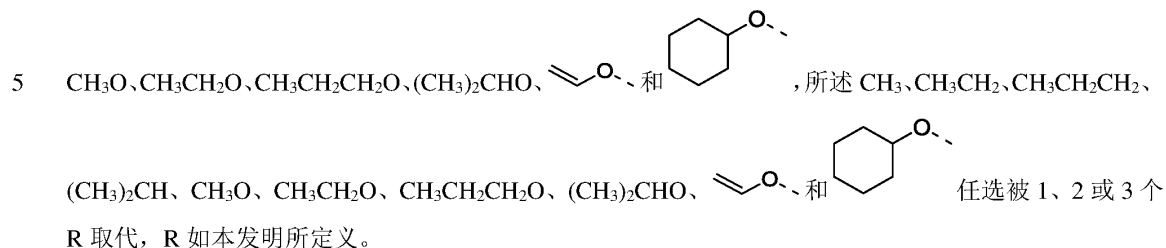
以上任何一种情况下，杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

在本发明的一些方案中，上述 R 选自 F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、

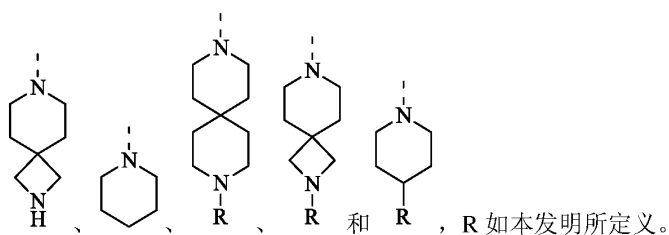
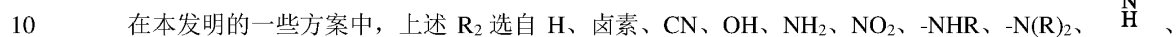


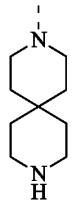
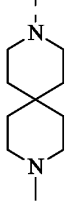
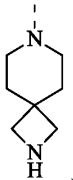
在本发明的一些方案中，上述 R_1 选自 H、卤素、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 杂烷基、 C_{2-5} 烯基氧基和 C_{4-6} 环烷基氧基，其中，所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 杂烷基、 C_{2-5} 烯基氧基和 C_{4-6} 环烷基氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代，R 如本发明所定义。

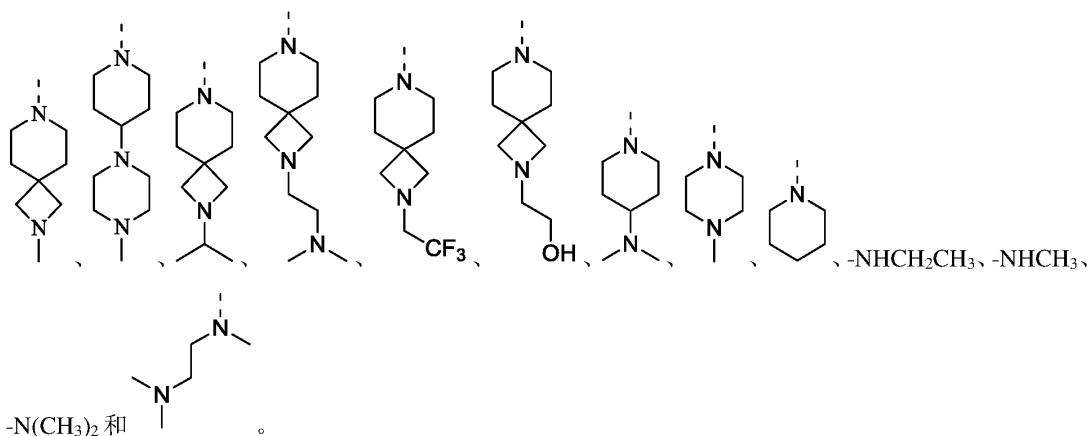
在本发明的一些方案中，上述 R_1 选自 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、 $(CH_3)_2CH$ 、



在本发明的一些方案中，上述 R_2 选自 H、卤素、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、 C_{3-12} 环烷基和 3~12 元杂环烷基，所述 NH_2 、 C_{3-12} 环烷基和 3~12 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代，R 如本发明所定义。

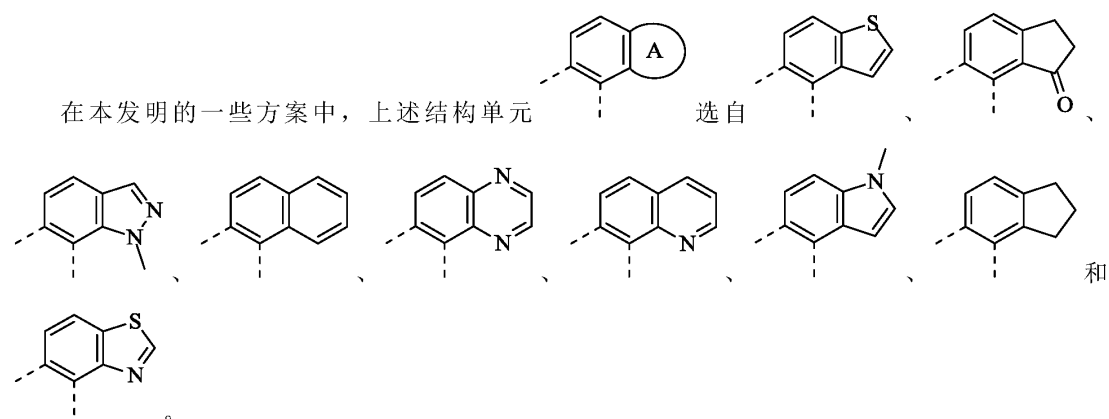


在本发明的一些方案中，上述 R_2 选自 H、F、Cl、Br、CN、OH、 NH_2 、 NO_2 、、、、

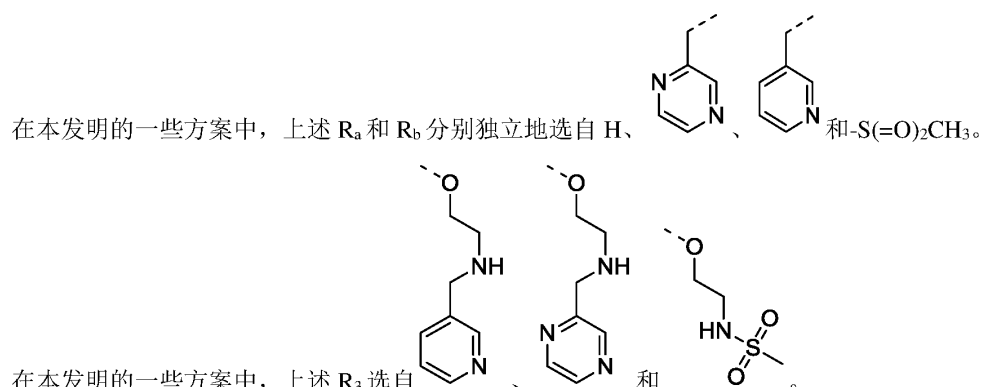


在本发明的一些方案中, 上述 R_6 选自 H、F、Cl、Br、CN、OH、 NH_2 、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、 $(CH_3)_2CH$ 、 CH_3O 、 $=S$ 和 $=O$ 。

在本发明的一些方案中, 上述环 A 选自苯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、环戊酮基、环戊烯基、噻唑基、异噻唑基和吡咯基, 所述苯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、环戊酮基、环戊烯基、噻唑基、异噻唑基和吡咯基任选被 R_6 取代, R_6 如本发明所定义。

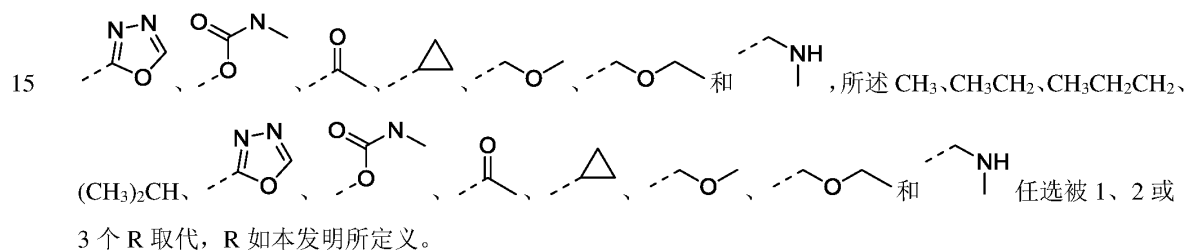


在本发明的一些方案中, 上述 R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、 CH_3 、 CH_3CH_2 和 $-S(=O)_2CH_3$, 所述 CH_3 、 CH_3CH_2 和 $-S(=O)_2CH_3$ 任选被 1、2 或 3 个 R 取代, R 如本发明所定义。

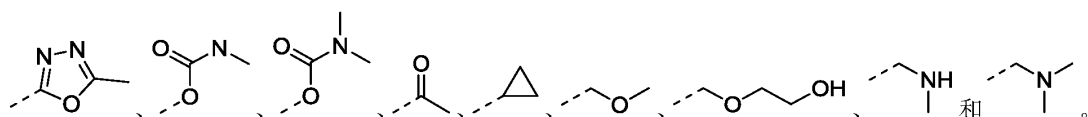


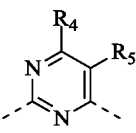
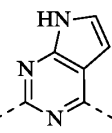
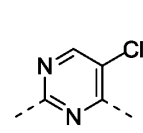
在本发明的一些方案中, 上述 R_3 选自 H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $(CH_3)_2CH$ 、

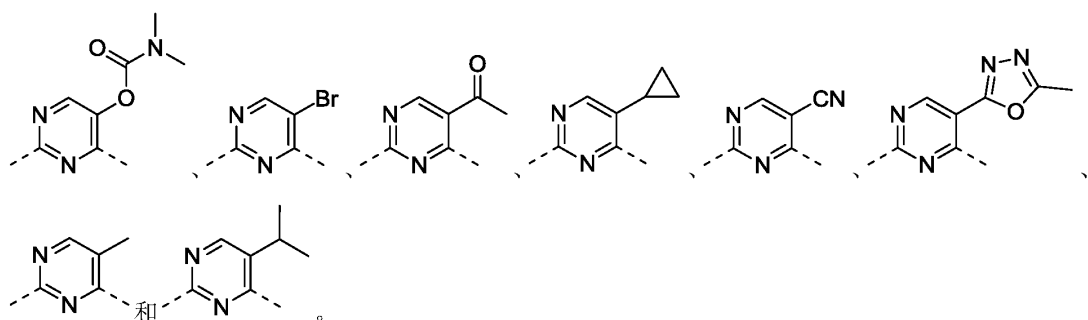
在本发明的一些方案中, 上述 R_5 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、 $(CH_3)_2CH$ 、



在本发明的一些方案中, 上述 R_5 选自 H、Cl、Br、CN、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、 $(CH_3)_2CH$ 、

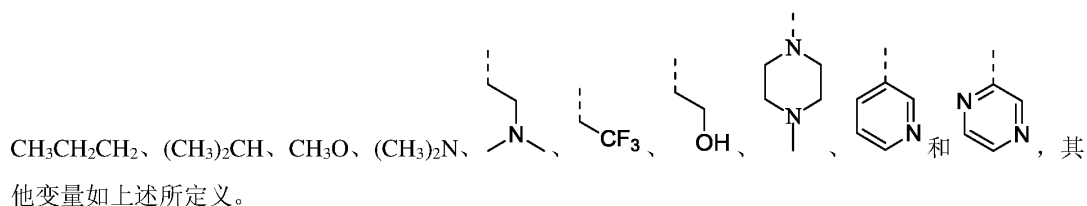


在本发明的一些方案中, 上述结构单元  选自 、、



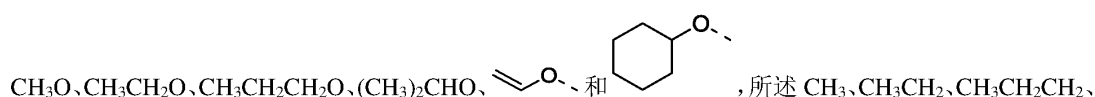
在本发明的一些方案中, 上述 R_7 和 R_8 分别独立地选自 H 和 CH_3 。

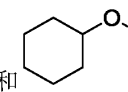
在本发明的一些方案中, 上述 R 选自 F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、 CH_3 、 CH_3CH_2 、



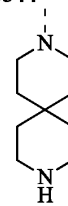
- 10 在本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自 H、卤素、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 杂烷基、 C_{2-5} 烯基氧基和 C_{4-6} 环烷基氧基, 其中, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 杂烷基、 C_{2-5} 烯基氧基和 C_{4-6} 环烷基氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代, R 及其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、 $(CH_3)_2CH$ 、

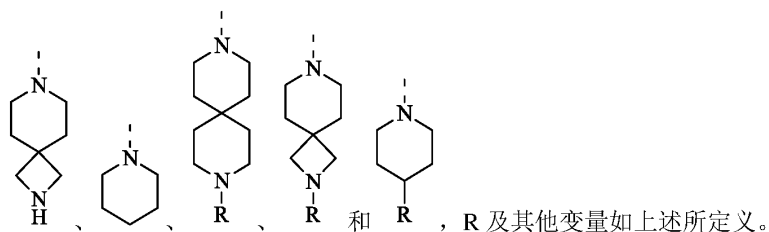


- 15 $(CH_3)_2CH$ 、 CH_3O 、 CH_3CH_2O 、 $CH_3CH_2CH_2O$ 、 $(CH_3)_2CHO$ 、、和  任选被 1、2 或 3 个 R 取代, R 及其他变量如上述所定义。

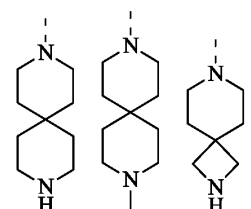
在本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 H、卤素、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、 C_{3-12} 环烷基和 3~12 元杂环烷基, 所述 NH_2 、 C_{3-12} 环烷基和 3~12 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代, R 及其他变量如上述所定义。



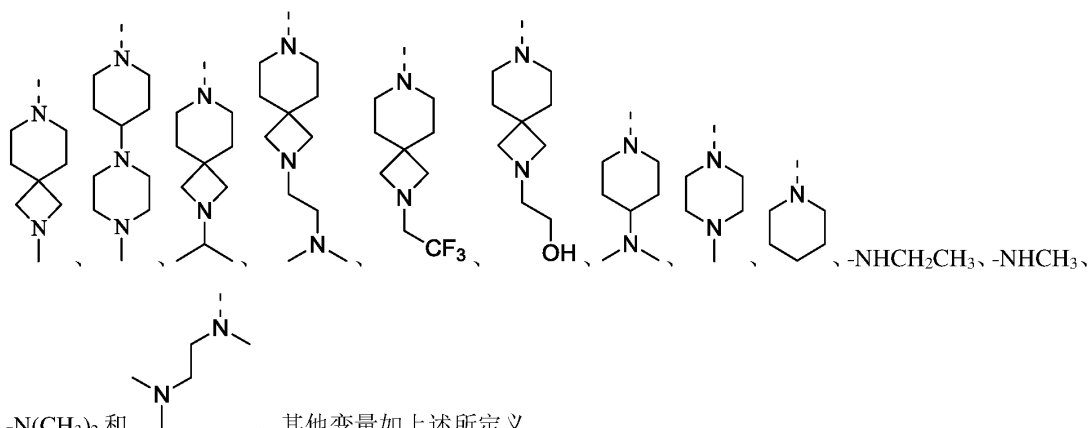
在本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 H、卤素、CN、OH、 NH_2 、 NO_2 、 $-NHR$ 、 $-N(R)_2$ 、



和 R , R 及其他变量如上述所定义。



在本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 H、F、Cl、Br、CN、OH、 NH_2 、 NO_2 、

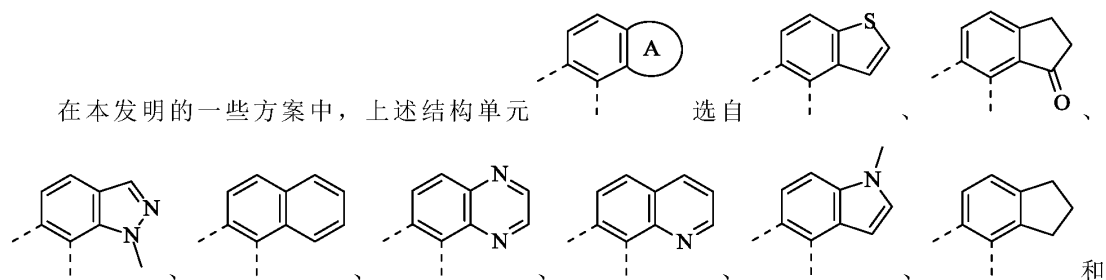


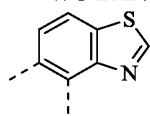
5 $-N(CH_3)_2$ 和 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, 其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_6 选自 H、F、Cl、Br、CN、OH、 NH_2 、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、 $(CH_3)_2CH$ 、 CH_3O 、 $=S$ 和 $=O$, 其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中, 上述环 A 选自苯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、环戊酮基、环戊烯基、噻唑基、异噻唑基和吡咯基, 所述苯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、环戊酮基、环戊烯基、噻唑基、异噻唑基和吡咯基任选被 R_6 取代, R_6 及其他变量如上述所定义。

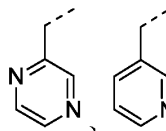
10



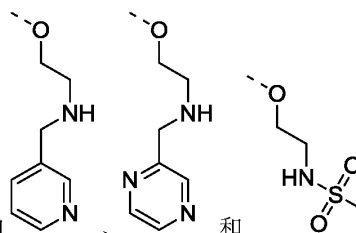


，其他变量如上述所定义。

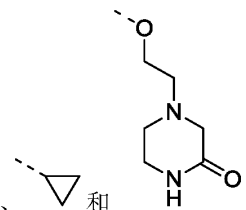
在本发明的一些方案中，上述 R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、 CH_3 、 CH_3CH_2 和 $-S(=O)_2CH_3$ ，所述 CH_3 、 CH_3CH_2 和 $-S(=O)_2CH_3$ 任选被 1、2 或 3 个 R 取代，R 及其他变量如上述所定义。



在本发明的一些方案中，上述 R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、
5 量如上述所定义。

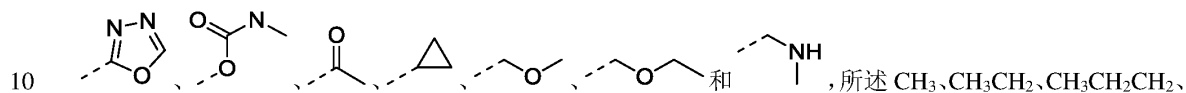


在本发明的一些方案中，上述 R_3 选自
和
，其他变量如上述所定义。



在本发明的一些方案中，上述 R_3 选自 H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $(CH_3)_2CH$ 、
其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_5 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、 $(CH_3)_2CH$ 、

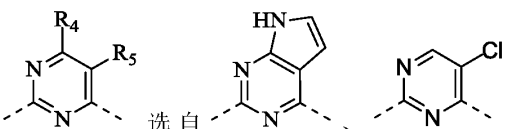


$(CH_3)_2CH$ 、
3 个 R 取代，R 及其他变量如上述所定义。

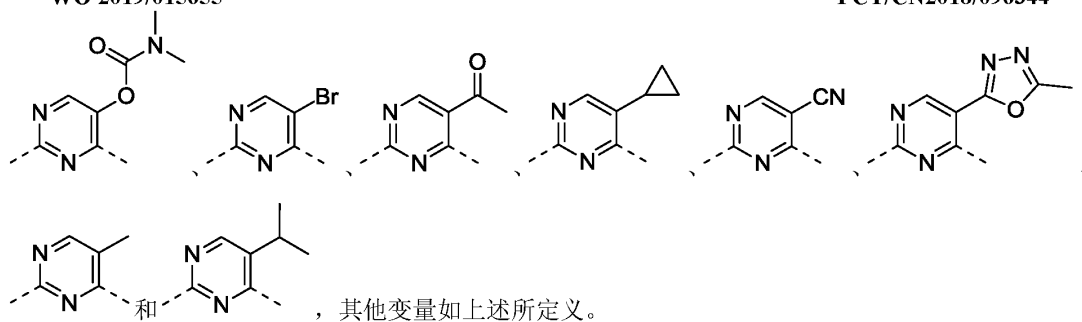
在本发明的一些方案中，上述 R_5 选自 H、Cl、Br、CN、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、 $(CH_3)_2CH$ 、



其他变量如上述所定义。

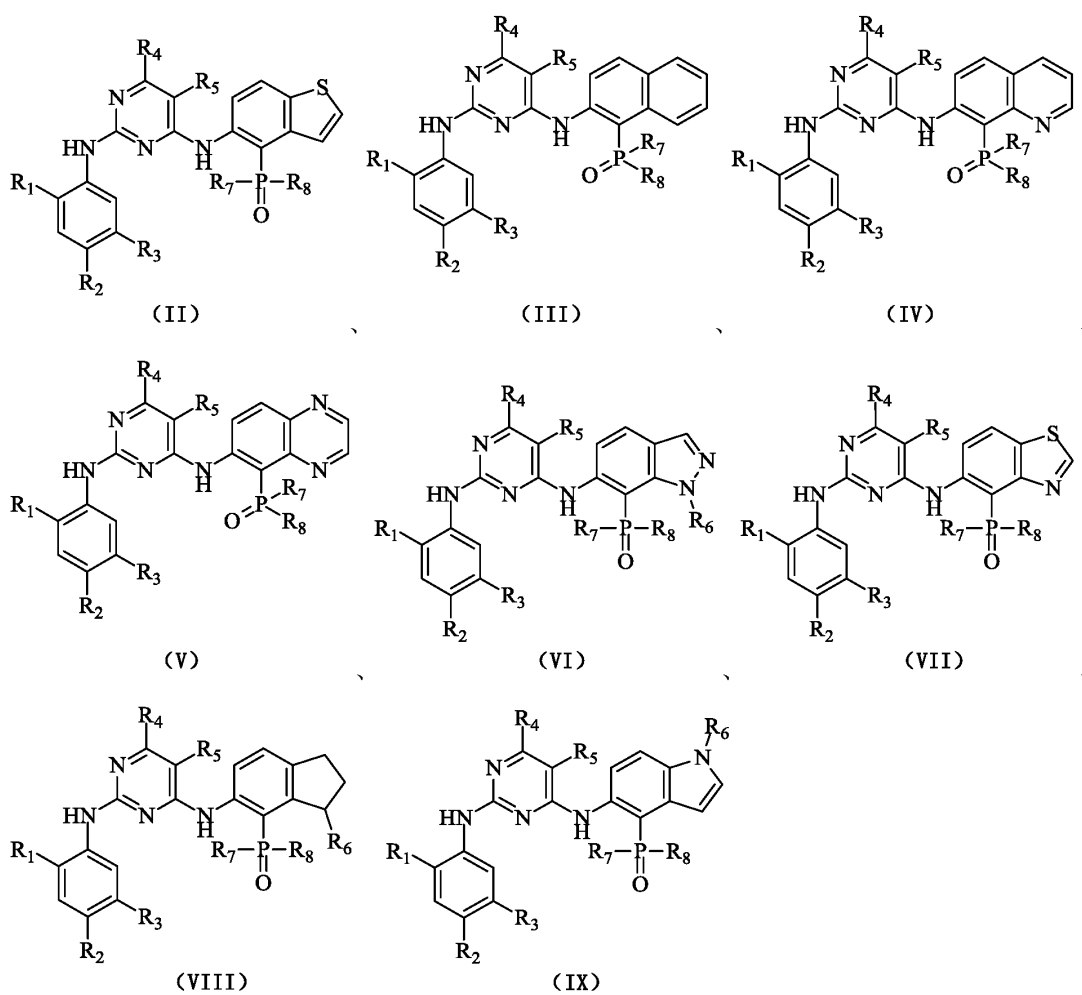


在本发明的一些方案中，上述结构单元
选自
、
、
、



在本发明的一些方案中，上述 R_7 和 R_8 分别独立地选自 H 和 CH_3 ，其他变量如上述所定义。

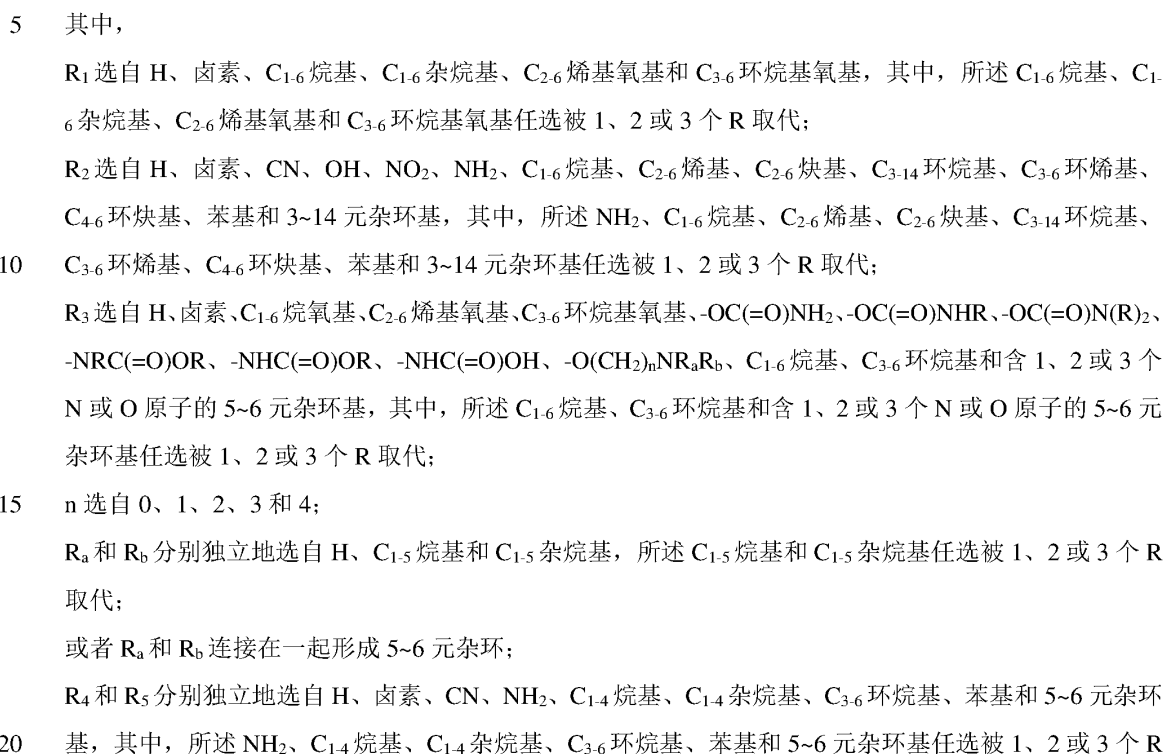
在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自



其中，

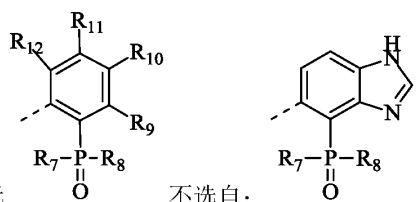
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 如上述所定义。

10 在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自



取代；

或者， R_4 和 R_5 连接在一起，形成含 1、2 或 3 个独立地选自 N、S 和 O 原子的 5~6 元环，其中，所述含 1、2 或 3 个独立地选自 N、S 和 O 原子的 5~6 元环任选被 1、2 或 3 个 R 取代；



R_9 和 R_{10} 连接在一起形成环 A，且结构单元

不选自：

；

- 5 或者 R_{10} 和 R_{11} 连接在一起形成环 A；

或者 R_{11} 和 R_{12} 连接在一起形成环 A；

环 A 选自苯基、5~6 元杂芳基、5~7 元杂环烷基和 C_{5-7} 环烷基，其中，所述苯基、5~6 元杂芳基、5~7 元杂环烷基和 C_{5-7} 环烷基任选被 R_6 取代；

R_6 选自 H、卤素、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、=O 和=S；

- 10 R_7 和 R_8 分别独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基；

或者， R_7 和 R_8 连接在一起形成一个 5~6 元杂环，所述 5~6 元杂环任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R 选自卤素、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、 C_{4-6} 环炔基、 C_{1-6} 杂烷基、3~6 元杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基，其中，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、 C_{4-6} 环炔基、 C_{1-6} 杂烷基、3~6 元杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或

- 15 3 个 R' 取代；

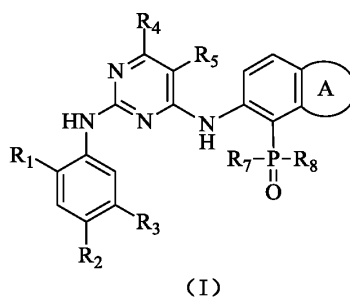
R' 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、 $(CH_3)_2CH$ 、 CH_3O 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F ；

“杂”表示杂原子或杂原子团，所述 5~6 元杂环基、5~6 元杂环、5~7 元杂环烷基、3~14 元杂环基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{1-5} 杂烷基、 C_{1-6} 杂烷基、3~6 元杂环烷基、5~6 元杂芳基之“杂”，分别独立地选自 -C(=O)N(R)-、

- 20 -N(R)-、-C(=NR)-、-(R)C=N-、-S(=O)₂N(R)-、-S(=O)N(R)-、N、-NH-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 -N(R)C(=O)N(R)-；

以上任何一种情况下，杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

在本发明的一些方案中，上述 (I') 所示的化合物或其药学上可接受的盐，选自式 (I)，

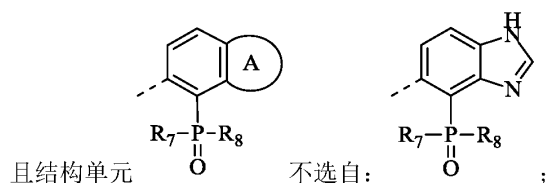


(I)

- 25 其中，

环 A 选自苯基、5~6 元杂芳基、5~7 元杂环烷基和 C_{5-7} 环烷基，其中，所述苯基、5~6 元杂芳基、5~7

元杂环烷基和 C₅₋₇ 环烷基任选被 R₆ 取代;



R₁ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₆ 烯基氧基和 C₃₋₆ 环烷基氧基, 其中, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₆ 烯基氧基和 C₃₋₆ 环烷基氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

- 5 R₂ 选自 H、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、苯基和 3~14 元杂环基, 其中, 所述 NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、苯基和 3~14 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

- R₃ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基氧基或 C₃₋₆ 环烷基氧基、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR、-OC(=O)NRR、-NRC(=O)OR、-NHC(=O)OR、-NHC(=O)OH、-O(CH₂)_nNR_aR_b、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和含 1、2 或 3 个 N 或 O 原子的 5~6 元杂环基, 其中, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和含 1、2 或 3 个 N 或 O 原子的 5~6 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

n 选自 0、1、2 和 3;

R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、C₁₋₅ 烷基和 C₁₋₅ 杂烷基, 所述 C₁₋₅ 烷基和 C₁₋₅ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

- 15 或者 R_a 和 R_b 连接在一起形成 5~6 元杂环;

R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、卤素、CN、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5~6 元杂环基, 其中, 所述 NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5~6 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

- 或者, R₄ 和 R₅ 连接在一起, 形成含 1、2 或 3 个独立地选自 N、S 和 O 原子的 5~6 元环, 其中, 所述 5~6 元环任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₆ 分别独立地选自 H、卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、=O 和 =S;

R₇ 和 R₈ 分别独立地选自 H 和 C₁₋₆ 烷基;

或者, R₇ 和 R₈ 连接在一起形成一个 5~6 元杂环, 所述 5~6 元杂环任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

- R 选自卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、C₁₋₆ 杂烷基、3~6 元杂环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基, 其中, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、C₁₋₆ 杂烷基、3~6 元杂环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

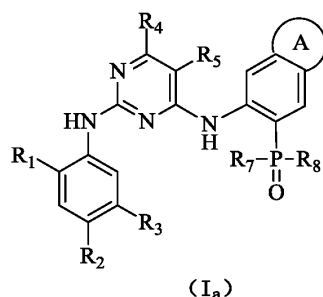
R' 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CH₃CH₂CH₂、(CH₃)₂CH、CH₃O、CF₃、CF₂H 和 CFH₂;

- “杂”表示杂原子或杂原子团, 所述 5~6 元杂环基、5~6 元杂环、5~7 元杂环烷基、3~14 元杂环基、C₁₋₄ 杂烷基、C₁₋₅ 杂烷基、C₁₋₆ 杂烷基、3~6 元杂环烷基、5~6 元杂芳基之“杂”, 分别独立地选自 -C(=O)N(R)-、-N(R)-、-C(=NR)-、-(R)C=N-、-S(=O)₂N(R)-、-S(=O)N(R)-、N、-NH-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、

-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和-N(R)C(=O)N(R)-;

以上任何一种情况下, 杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

在本发明的一些方案中, 上述 (I') 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 选自式 (I_a),



- 5 其中,
- 环 A 选自苯基、5~6 元杂芳基、5~7 元杂环烷基和 C₅₋₇ 环烷基, 其中, 所述苯基、5~6 元杂芳基、5~7 元杂环烷基和 C₅₋₇ 环烷基任选被 R₆ 取代;
- R₁ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₆ 烯基氧基和 C₃₋₆ 环烷基氧基, 其中, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₆ 烯基氧基和 C₃₋₆ 环烷基氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
- 10 R₂ 选自 H、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、苯基和 3~14 元杂环基, 其中, 所述 NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、苯基和 3~14 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
- R₃ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基氧基、C₃₋₆ 环烷基氧基、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR、-OC(=O)N(R)₂、-NRC(=O)OR、-NHC(=O)OR、-NHC(=O)OH、-O(CH₂)_nNR_aR_b、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和含 1、2 或 3 个
- 15 N 或 O 原子的 5~6 元杂环基, 其中, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和含 1、2 或 3 个 N 或 O 原子的 5~6 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
- n 选自 0、1、2、3 和 4;
- R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、C₁₋₅ 烷基和 C₁₋₅ 杂烷基, 所述 C₁₋₅ 烷基和 C₁₋₅ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
- 20 或者 R_a 和 R_b 连接在一起形成 5~6 元杂环;
- R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、卤素、CN、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5~6 元杂环基, 其中, 所述 NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5~6 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
- 或者, R₄ 和 R₅ 连接在一起, 形成含 1、2 或 3 个独立地选自 N、S 和 O 原子的 5~6 元环, 其中, 所述
- 25 含 1、2 或 3 个独立地选自 N、S 和 O 原子的 5~6 元环任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
- R₆ 选自 H、卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、=O 和=S;
- R₇ 和 R₈ 分别独立地选自 H 和 C₁₋₆ 烷基;
- 或者, R₇ 和 R₈ 连接在一起形成一个 5~6 元杂环, 所述 5~6 元杂环任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
- R 选自卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、
- 30 C₁₋₆ 杂烷基、3~6 元杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基, 其中, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆

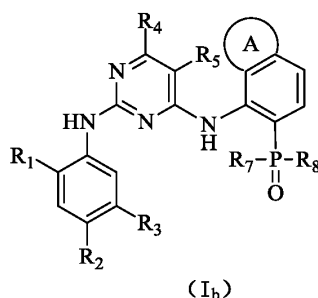
环烷基、C₃₋₆环烯基、C₄₋₆环炔基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₆杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代；

R' 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CH₃CH₂CH₂、(CH₃)₂CH、CH₃O、CF₃、CHF₂、CH₂F；

- 5 “杂”表示杂原子或杂原子团，所述 5~6 元杂环基、5~6 元杂环、5~7 元杂环烷基、3~14 元杂环基、C₁₋₄ 杂烷基、C₁₋₅ 杂烷基、C₁₋₆ 杂烷基、3~6 元杂环烷基、5~6 元杂芳基之“杂”，分别独立地选自 -C(=O)N(R)-、-N(R)-、-C(=NR)-、-(R)C=N-、-S(=O)₂N(R)-、-S(=O)N(R)-、N、-NH-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 -N(R)C(=O)N(R)-；

以上任何一种情况下，杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

- 10 在本发明的一些方案中，上述 (I') 所示的化合物或其药学上可接受的盐，选自式 (I_b)，



其中，

环 A 选自苯基、5~6 元杂芳基、5~7 元杂环烷基和 C₅₋₇ 环烷基，其中，所述苯基、5~6 元杂芳基、5~7 元杂环烷基和 C₅₋₇ 环烷基任选被 R₆ 取代；

- 15 R₁ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₆ 烯基氧基和 C₃₋₆ 环烷基氧基，其中，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₆ 烯基氧基和 C₃₋₆ 环烷基氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₂ 选自 H、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、苯基和 3~14 元杂环基，其中，所述 NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、苯基和 3~14 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

- 20 R₃ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基氧基、C₃₋₆ 环烷基氧基、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR、-OC(=O)N(R)₂、-NRC(=O)OR、-NHC(=O)OR、-NHC(=O)OH、-O(CH₂)_nNR_aR_b、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和含 1、2 或 3 个 N 或 O 原子的 5~6 元杂环基，其中，所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和含 1、2 或 3 个 N 或 O 原子的 5~6 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

n 选自 0、1、2、3 和 4；

- 25 R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、C₁₋₅ 烷基和 C₁₋₅ 杂烷基，所述 C₁₋₅ 烷基和 C₁₋₅ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

或者 R_a 和 R_b 连接在一起形成 5~6 元杂环；

R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、卤素、CN、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5~6 元杂环基，其中，所述 NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5~6 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R

- 30 取代；

或者, R_4 和 R_5 连接在一起, 形成含 1、2 或 3 个独立地选自 N、S 和 O 原子的 5~6 元环, 其中, 所述含 1、2 或 3 个独立地选自 N、S 和 O 原子的 5~6 元环任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_6 选自 H、卤素、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、=O 和=S;

R_7 和 R_8 分别独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基;

- 5 或者, R_7 和 R_8 连接在一起形成一个 5~6 元杂环, 所述 5~6 元杂环任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R 选自卤素、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、 C_{4-6} 环炔基、 C_{1-6} 杂烷基、3~6 元杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基, 其中, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、 C_{4-6} 环炔基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

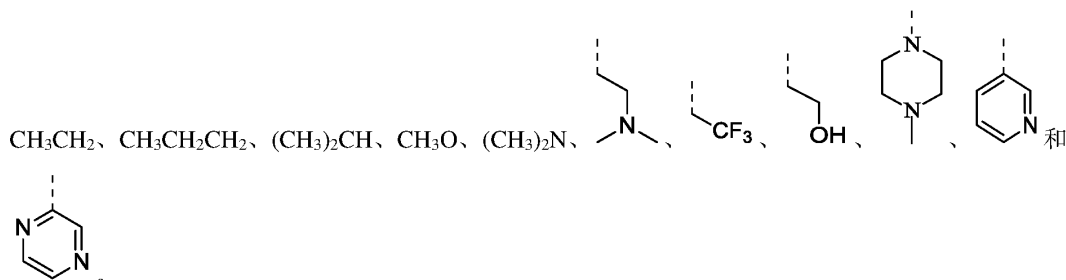
- 10 R' 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、 $(CH_3)_2CH$ 、 CH_3O 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F ;

“杂”表示杂原子或杂原子团, 所述 5~6 元杂环基、5~6 元杂环、5~7 元杂环烷基、3~14 元杂环基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{1-5} 杂烷基、 C_{1-6} 杂烷基、3~6 元杂环烷基、5~6 元杂芳基之“杂”, 分别独立地选自 -C(=O)N(R)-、-N(R)-、-C(=NR)-、-(R)C=N-、-S(=O)₂N(R)-、-S(=O)N(R)-、N、-NH-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、

- 15 -C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 -N(R)C(=O)N(R)-;

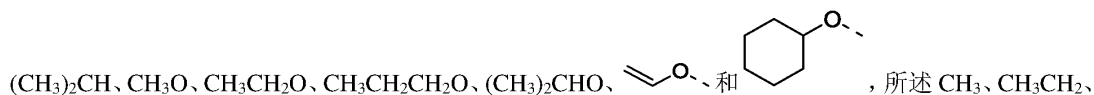
以上任何一种情况下, 杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

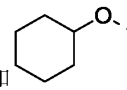
在本发明的一些方案中, 在式 (I') 中, 上述 R 选自 F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、 CH_3 、



- 20 在本发明的一些方案中, 在式 (I') 中, 上述 R_1 选自 H、卤素、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 杂烷基、 C_{2-5} 烯基氧基和 C_{4-6} 环烷基氧基, 其中, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 杂烷基、 C_{2-5} 烯基氧基和 C_{4-6} 环烷基氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

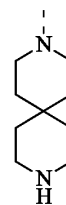
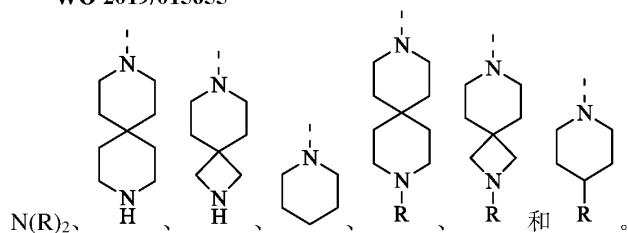
在本发明的一些方案中, 在式 (I') 中, 上述 R_1 选自 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、



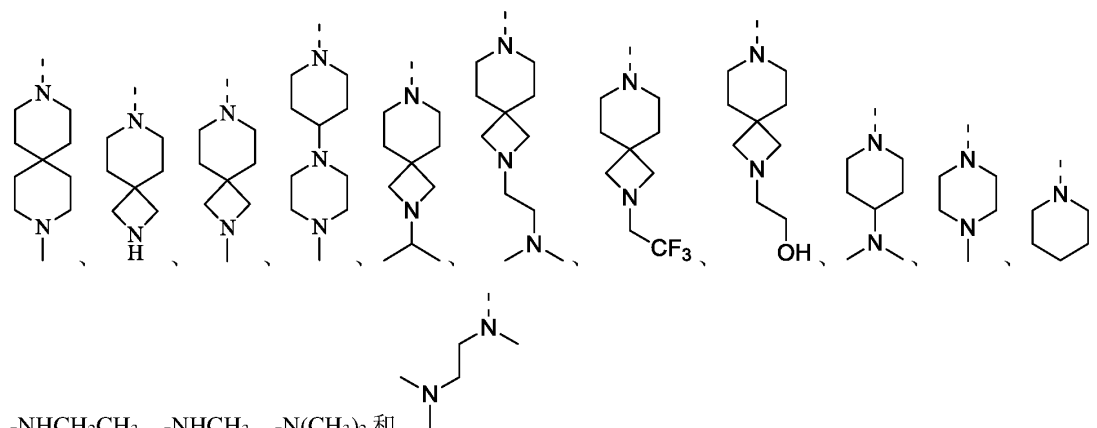
- 25 $CH_3CH_2CH_2$ 、 $(CH_3)_2CH$ 、 CH_3O 、 CH_3CH_2O 、 $CH_3CH_2CH_2O$ 、 $(CH_3)_2CHO$ 、、和  任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

在本发明的一些方案中, 在式 (I') 中, 上述 R_2 选自 H、卤素、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、 C_{3-12} 环烷基和 3~12 元杂环烷基, 所述 NH_2 、 C_{3-12} 环烷基和 3~12 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

在本发明的一些方案中, 在式 (I') 中, 上述 R_2 选自 H、卤素、CN、OH、 NH_2 、 NO_2 、-NHR、-



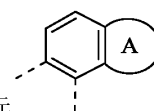
在本发明的一些方案中, 在式 (I') 中, 上述 R_2 选自 H、F、Cl、Br、CN、OH、 NH_2 、 NO_2 、 $\begin{smallmatrix} N \\ | \\ H \end{smallmatrix}$ 、



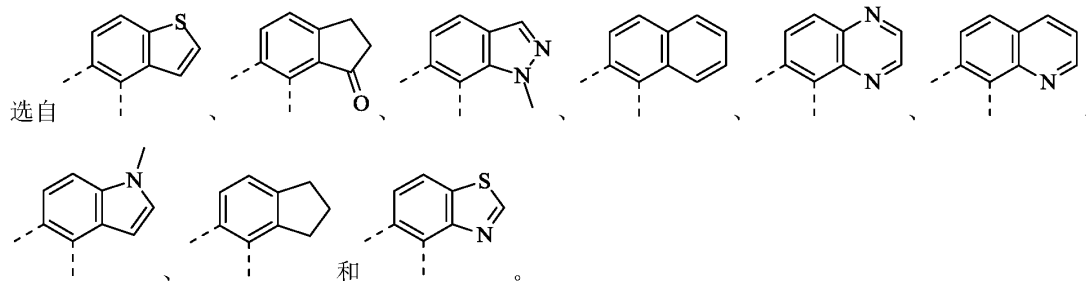
-NHCH₂CH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂ 和

5 在本发明的一些方案中, 在式(I')中, 上述R₆选自H、F、Cl、Br、CN、OH、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CH₃CH₂CH₂、(CH₃)₂CH、CH₃O、=S和=O。

在本发明的一些方案中,在式(I')中,当R₉和R₁₀连接在一起形成环A时,上述环A选自苯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、环戊酮基、环戊烯基、噻唑基、异噻唑基和吡咯基,所述苯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、环戊酮基、环戊烯基、噻唑基、异噻唑基和吡咯基任选被R₆取代。

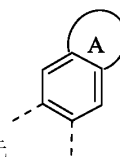


10 在本发明的一些方案中,在式(I')中,当 R_9 和 R_{10} 连接在一起形成环 A 时,结构单元

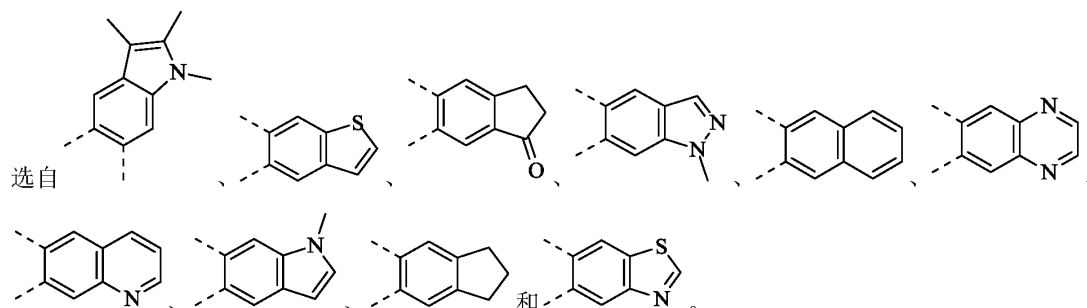


在本发明的一些方案中,在式(I')中,当 R_{10} 和 R_{11} 连接在一起形成环 A 时,上述环 A 选自苯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、环戊酮基、环戊烯基、噻唑基、异噻唑基和吡咯基,所述苯基、噻

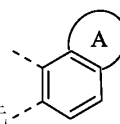
吩基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、环戊酮基、环戊烯基、噻唑基、异噻唑基和吡咯基任选被 R_6 取代。



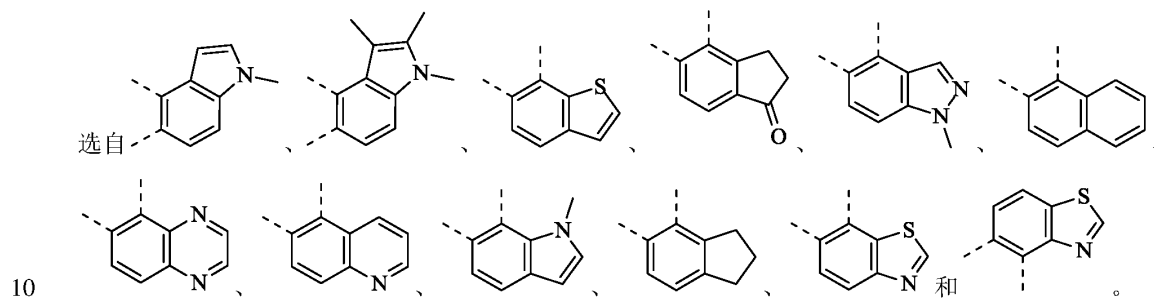
在本发明的一些方案中，在式(I')中，当 R_{10} 和 R_{11} 连接在一起形成环 A 时，结构单元



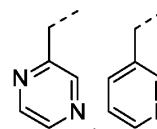
- 5 在本发明的一些方案中，在式(I')中，当 R_{11} 和 R_{12} 连接在一起形成环 A 时，上述环 A 选自苯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、环戊酮基、环戊烯基、噻唑基、异噻唑基和吡咯基，所述苯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、环戊酮基、环戊烯基、噻唑基、异噻唑基和吡咯基任选被 R_6 取代。



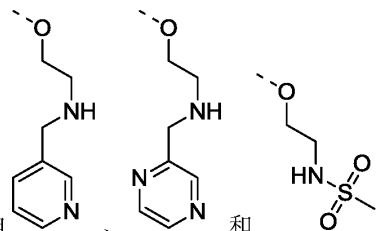
在本发明的一些方案中，在式(I')中，当 R_{11} 和 R_{12} 连接在一起形成环 A 时，结构单元



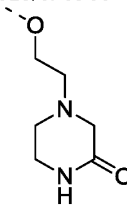
在本发明的一些方案中，在式(I')中，上述 R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、 CH_3 、 CH_3CH_2 和 $-S(=O)_2CH_3$ ，所述 CH_3 、 CH_3CH_2 和 $-S(=O)_2CH_3$ 任选被 1、2 或 3 个 R 取代。



在本发明的一些方案中，在式(I')中，上述 R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、

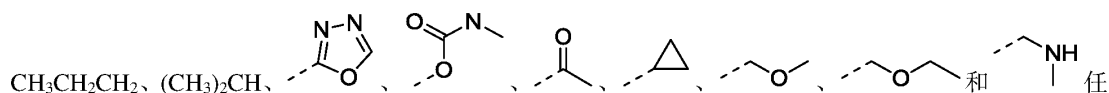
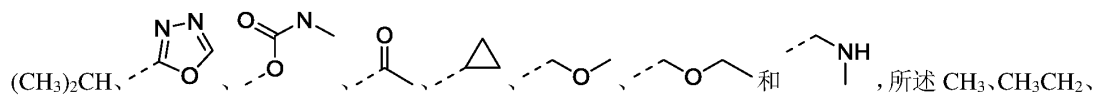


在本发明的一些方案中，在式(I')中，上述 R_3 选自



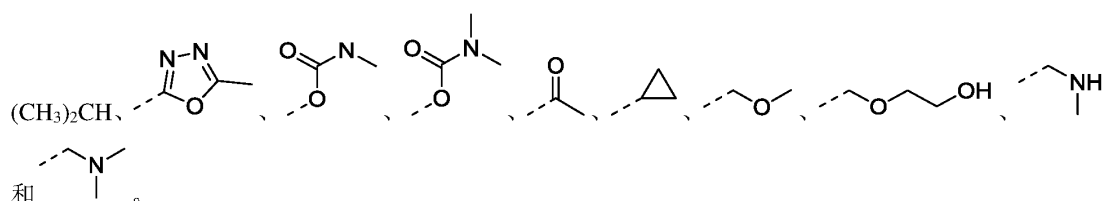
在本发明的一些方案中,在式(I')中,上述 R_3 选自 H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CH_3CH_2 和

在本发明的一些方案中,在式(I')中,上述 R_5 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、



5 选被 1、2 或 3 个 R 取代。

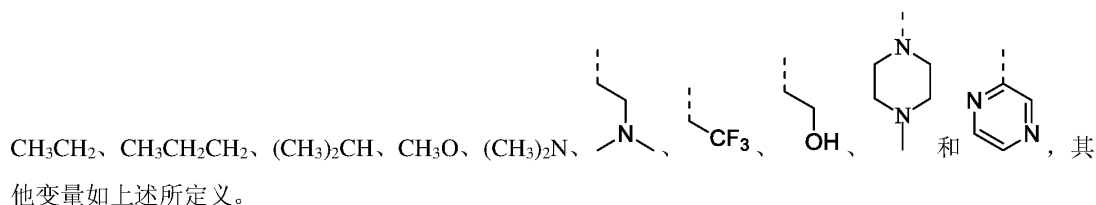
在本发明的一些方案中,在式(I')中,上述 R_5 选自 H、Cl、Br、CN、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、



在本发明的一些方案中,在式(I')中,上述结构单元 选自 。

10 在本发明的一些方案中,在式(I')中,上述 R_7 和 R_8 分别独立地选自 H 和 CH_3 。

在本发明的一些方案中,在式(I')中,上述 R 选自 F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、 CH_3 、



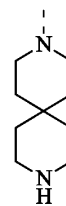
15 在本发明的一些方案中,在式(I')中,上述 R_1 选自 H、卤素、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 杂烷基、 C_{2-5} 烯基氧基和 C_{4-6} 环烷基氧基,其中,所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 杂烷基、 C_{2-5} 烯基氧基和 C_{4-6} 环烷基氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代,其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中,在式(I')中,上述 R_1 选自 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、

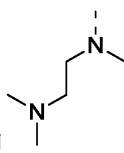


在本发明的一些方案中，在式(I')中，上述R₂选自H、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、C₃₋₁₂环烷基和3~12元杂环烷基，所述NH₂、C₃₋₁₂环烷基和3~12元杂环烷基任选被1、2或3个R取代，其他变量如上述所定义。


 $N(R)_2$, $N(R)$, and N , 其他变量如上述所定义。

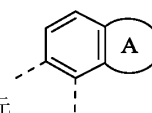


Chemical structures of various 1,4-diazepane derivatives, including 1,4-bisubstituted, 1,4,7-trisubstituted, and 1,4,7,10-tetrasubstituted derivatives, as well as 1,4,7,10-tetraazabicyclo[3.3.1]nonane derivatives.

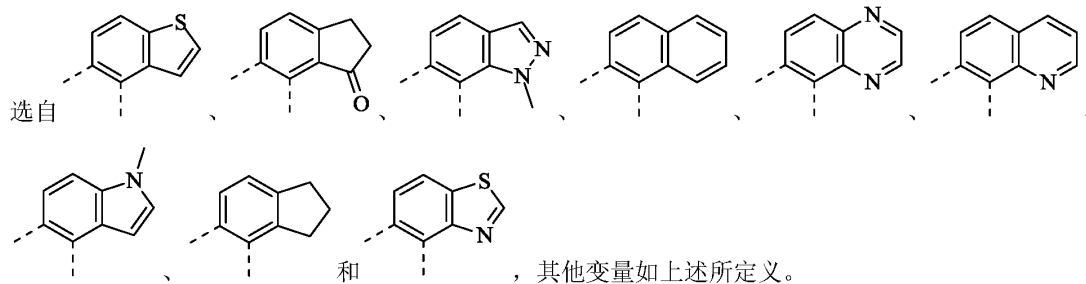


10 在本发明的一些方案中, 在式(I')中, 上述 R_6 选自 H、F、Cl、Br、CN、OH、 NH_2 、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、 $(CH_3)_2CH$ 、 CH_3O 、 $=S$ 和 $=O$, 其他变量如上述所定义。

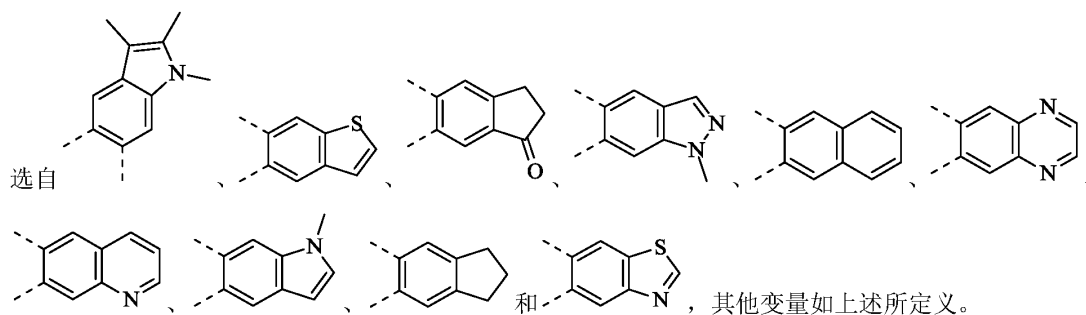
15 其他变量如上述所定义。



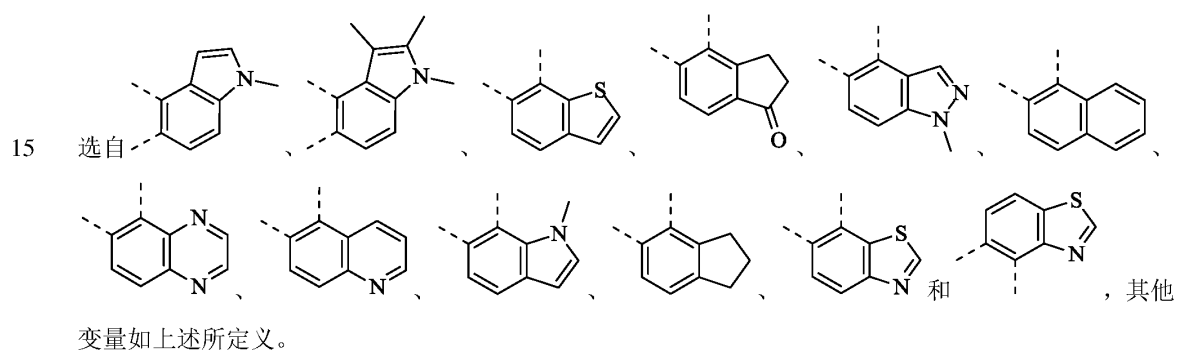
在本发明的一些方案中,在式(I')中,当R₉和R₁₀连接在一起形成环A时,结构单元



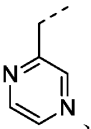
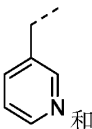
在本发明的一些方案中, 在式 (I') 中, 当 R_{10} 和 R_{11} 连接在一起形成环 A 时, 上述环 A 选自苯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、环戊酮基、环戊烯基、噻唑基、异噻唑基和吡咯基, 所述苯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、环戊酮基、环戊烯基、噻唑基、异噻唑基和吡咯基任选被 R_6 取代, 其他变量如上述所定义。

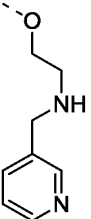
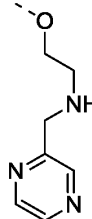
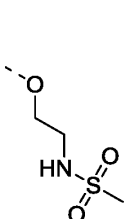


10 在本发明的一些方案中, 在式 (I') 中, 当 R_{11} 和 R_{12} 连接在一起形成环 A 时, 上述环 A 选自苯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、环戊酮基、环戊烯基、噻唑基、异噻唑基和吡咯基, 所述苯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、环戊酮基、环戊烯基、噻唑基、咪唑基、异噻唑基和吡咯基任选被 R_6 取代, 其他变量如上述所定义。

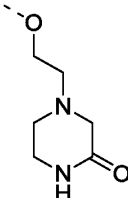


在本发明的一些方案中,在式(I')中,上述 R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、 CH_3 、 CH_3CH_2 和 $-S(=O)_2CH_3$, 所述 CH_3 、 CH_3CH_2 和 $-S(=O)_2CH_3$ 任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中,在式(I')中,上述 R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、、 和 $-S(=O)_2CH_3$, 其他变量如上述所定义。

5 在本发明的一些方案中,在式(I')中,上述 R_3 选自 、 和 , 其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中,在式(I')中,上述 R_3 选自 H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $(CH_3)_2CH$ 、

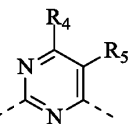
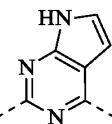
 和 , 其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中,在式(I')中,上述 R_5 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、

10 $(CH_3)_2CH$ 、、、、、、 和 , 所述 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、 $(CH_3)_2CH$ 、、、、、、 和  任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其他变量如上述所定义。

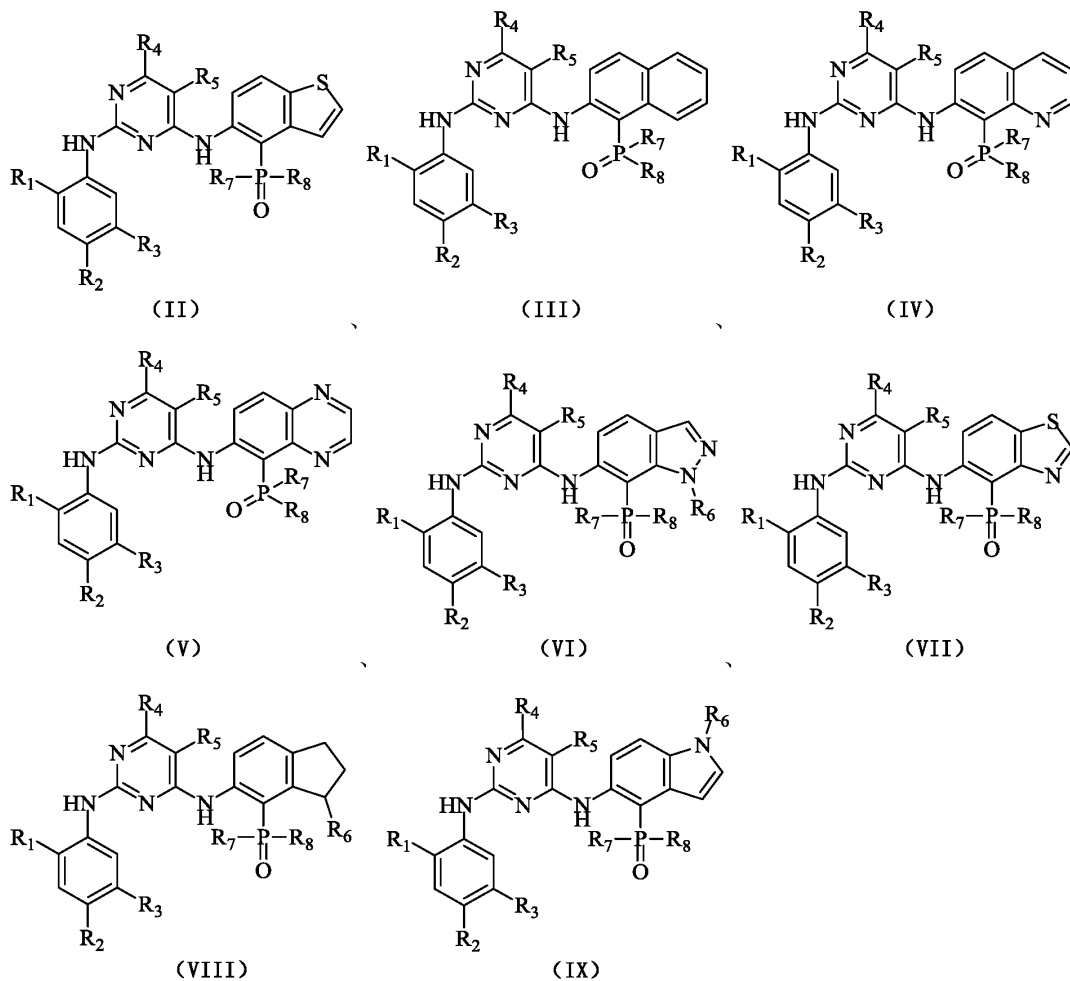
在本发明的一些方案中,在式(I')中,上述 R_5 选自 H、Cl、Br、CN、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、

15 $(CH_3)_2CH$ 、、、、、、、 和 , 其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中,在式(I')中,上述结构单元  选自 , 其他变量如上述所定义。

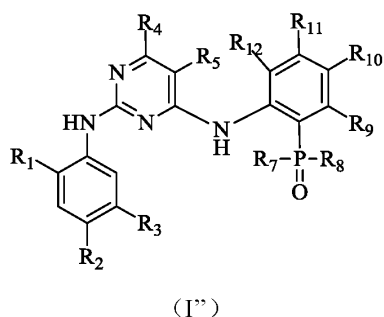
在本发明的一些方案中,在式(I')中,上述 R_7 和 R_8 分别独立地选自 H 和 CH_3 , 其他变量如上述

在本发明的一些方案中，在式 (I') 中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 如上述所定义。

本发明提供 (I'') 所示化合物或其药学上可接受的盐，



10 其中，

R_1 选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{2-6} 烯基氧基和 C_{3-6} 环烷基氧基，其中，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{2-6} 烯基氧基和 C_{3-6} 环烷基氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R_2 选自 H、卤素、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、

C₄₋₆ 环炔基、苯基和 3~14 元杂环基，其中，所述 NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、苯基和 3~14 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₃ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基氧基、C₃₋₆ 环烷基氧基、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR、-OC(=O)N(R)₂、-NRC(=O)OR、-NHC(=O)OR、-NHC(=O)OH、-O(CH₂)_nNR_aR_b、C₁₋₆ 烷基和含 1、2 或 3 个 N 或 O 原子的 5~6 元杂环基，其中，所述 C₁₋₆ 烷基和含 1、2 或 3 个 N 或 O 原子的 5~6 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

n 选自 0、1、2、3 和 4；

R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、C₁₋₅ 烷基和 C₁₋₅ 杂烷基，所述 C₁₋₅ 烷基和 C₁₋₅ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

10 或者 R_a 和 R_b 连接在一起形成 5~6 元杂环；

R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、卤素、CN、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5~6 元杂环基，其中，所述 NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5~6 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

或者，R₄ 和 R₅ 连接在一起，形成含 1、2 或 3 个独立地选自 N、S 和 O 原子的 5~6 元环，其中，所述含 1、2 或 3 个独立地选自 N、S 和 O 原子的 5~6 元环任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

15 含 1、2 或 3 个独立地选自 N、S 和 O 原子的 5~6 元环任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₉ 和 R₁₀ 连接在一起形成环 A；

或者 R₁₀ 和 R₁₁ 连接在一起形成环 A；

或者 R₁₁ 和 R₁₂ 连接在一起形成环 A；

环 A 选自苯基、5~6 元杂芳基、5~7 元杂环烷基和 C₅₋₇ 环烷基，其中，所述苯基、5~6 元杂芳基、5~7 元杂环烷基和 C₅₋₇ 环烷基任选被 R₆ 取代；

20 元杂环烷基和 C₅₋₇ 环烷基任选被 R₆ 取代；

R₆ 选自 H、卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、=O 和=S；

R₇ 和 R₈ 分别独立地选自 H 和 C₁₋₆ 烷基；

或者，R₇ 和 R₈ 连接在一起形成一个 5~6 元杂环，所述 5~6 元杂环任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R 选自卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、C₁₋₆ 杂烷基、3~6 元杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基，其中，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代；

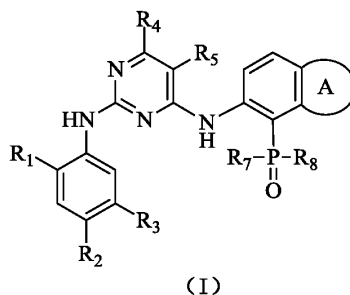
25 C₁₋₆ 杂烷基、3~6 元杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基，其中，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代；

R' 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CH₃CH₂CH₂、(CH₃)₂CH₂、CH₃O、CF₃、CHF₂、CH₂F；

30 “杂”表示杂原子或杂原子团，所述 5~6 元杂环基、5~6 元杂环、5~7 元杂环烷基、3~14 元杂环基、C₁₋₄ 杂烷基、C₁₋₅ 杂烷基、C₁₋₆ 杂烷基、3~6 元杂环烷基、5~6 元杂芳基之“杂”，分别独立地选自 -C(=O)N(R)-、-N(R)-、-C(=NR)-、-(R)C=N-、-S(=O)₂N(R)-、-S(=O)N(R)-、N、-NH-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 -N(R)C(=O)N(R)-；

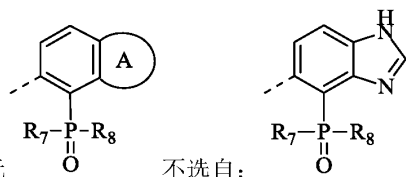
以上任何一种情况下，杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

35 在本发明的一些方案中，上述 (I') 所示的化合物或其药学上可接受的盐，选自式 (I)，



其中,

环 A 选自苯基、5~6 元杂芳基、5~7 元杂环烷基和 C₅₋₇ 环烷基, 其中, 所述苯基、5~6 元杂芳基、5~7 元杂环烷基和 C₅₋₇ 环烷基任选被 R₆ 取代;



5 且结构单元 不选自:

R₁ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₆ 烯基氧基和 C₃₋₆ 环烷基氧基, 其中, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₆ 烯基氧基和 C₃₋₆ 环烷基氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₂ 选自 H、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、苯基和 3~14 元杂环基, 其中, 所述 NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、

10 C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、苯基和 3~14 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₃ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基氧基、C₃₋₆ 环烷基氧基、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR、-OC(=O)NRR、-NRC(=O)OR、-NHC(=O)OR、-NHC(=O)OH、-O(CH₂)_nNR_aR_b、C₁₋₆ 烷基和含 1、2 或 3 个 N 或 O 原子的 5~6 元杂环基, 其中, 所述 C₁₋₆ 烷基和含 1、2 或 3 个 N 或 O 原子的 5~6 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

15 n 选自 0、1、2 和 3;

R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、C₁₋₅ 烷基和 C₁₋₅ 杂烷基, 所述 C₁₋₅ 烷基和 C₁₋₅ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

或者 R_a 和 R_b 连接在一起形成 5~6 元杂环;

R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、卤素、CN、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5~6 元杂环基, 其中, 所述 NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5~6 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

或者, R₄ 和 R₅ 连接在一起, 形成含 1、2 或 3 个独立地选自 N、S 和 O 原子的 5~6 元环, 其中, 所述 5~6 元环任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₆ 分别独立地选自 H、卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、=O 和=S;

25 R₇ 和 R₈ 分别独立地选自 H 和 C₁₋₆ 烷基;

或者, R₇ 和 R₈ 连接在一起形成一个 5~6 元杂环, 所述 5~6 元杂环任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R 选自卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、

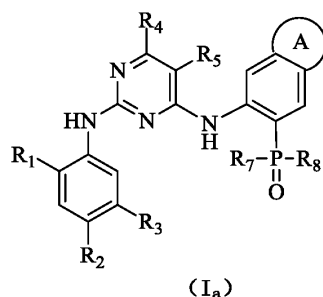
C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基，其中，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代；

R' 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CH₃CH₂CH₂、(CH₃)₂CH₂、CH₃O、CF₃、CF₂H 和 CFH₂；

“杂”表示杂原子或杂原子团，所述 5~6 元杂环基、5~6 元杂环、5~7 元杂环烷基、3~14 元杂环基、C₁₋₄ 杂烷基、C₁₋₅ 杂烷基、C₁₋₆ 杂烷基、3~6 元杂环烷基、5~6 元杂芳基之“杂”，分别独立地选自 -C(=O)N(R)-、-N(R)-、-C(=NR)-、-(R)C=N-、-S(=O)₂N(R)-、-S(=O)N(R)-、N、-NH-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 -N(R)C(=O)N(R)-；

10 以上任何一种情况下，杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

在本发明的一些方案中，上述 (I') 所示的化合物或其药学上可接受的盐，选自式 (I_a)，



其中，

环 A 选自苯基、5~6 元杂芳基、5~7 元杂环烷基和 C₅₋₇ 环烷基，其中，所述苯基、5~6 元杂芳基、5~7 元杂环烷基和 C₅₋₇ 环烷基任选被 R₆ 取代；

R₁ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₆ 烯基氧基和 C₃₋₆ 环烷基氧基，其中，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₆ 烯基氧基和 C₃₋₆ 环烷基氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₂ 选自 H、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、苯基和 3~14 元杂环基，其中，所述 NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、苯基和 3~14 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₃ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基氧基、C₂₋₆ 烯基氧基、C₃₋₆ 环烷基氧基、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR、-OC(=O)N(R)₂、-NRC(=O)OR、-NHC(=O)OR、-NHC(=O)OH、-O(CH₂)_nNR_aR_b、C₁₋₆ 烷基和含 1、2 或 3 个 N 或 O 原子的 5~6 元杂环基，其中，所述 C₁₋₆ 烷基和含 1、2 或 3 个 N 或 O 原子的 5~6 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

25 n 选自 0、1、2、3 和 4；

R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、C₁₋₅ 烷基和 C₁₋₅ 杂烷基，所述 C₁₋₅ 烷基和 C₁₋₅ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

或者 R_a 和 R_b 连接在一起形成 5~6 元杂环；

R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、卤素、CN、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5~6 元杂环基，其中，所述 NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5~6 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R

取代；

或者， R_4 和 R_5 连接在一起，形成含 1、2 或 3 个独立地选自 N、S 和 O 原子的 5~6 元环，其中，所述含 1、2 或 3 个独立地选自 N、S 和 O 原子的 5~6 元环任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R_6 选自 H、卤素、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、=O 和=S；

5 R_7 和 R_8 分别独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基；

或者， R_7 和 R_8 连接在一起形成一个 5~6 元杂环，所述 5~6 元杂环任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

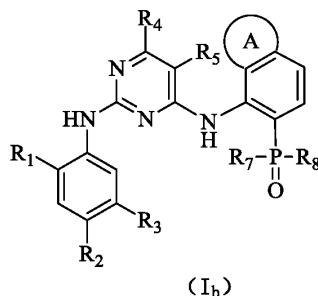
R 选自卤素、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、 C_{4-6} 环炔基、 C_{1-6} 杂烷基、3~6 元杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基，其中，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、 C_{4-6} 环炔基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代；

R' 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、 $(CH_3)_2CH_2$ 、 CH_3O 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F ；

“杂”表示杂原子或杂原子团，所述 5~6 元杂环基、5~6 元杂环、5~7 元杂环烷基、3~14 元杂环基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{1-5} 杂烷基、 C_{1-6} 杂烷基、3~6 元杂环烷基、5~6 元杂芳基之“杂”，分别独立地选自 -C(=O)N(R)-、
15 -N(R)-、-C(=NR)-、-(R)C=N-、-S(=O)₂N(R)-、-S(=O)N(R)-、N、-NH-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、
-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 -N(R)C(=O)N(R)-；

以上任何一种情况下，杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

在本发明的一些方案中，上述 (I') 所示的化合物或其药学上可接受的盐，选自式 (I_b)，



20 其中，

环 A 选自苯基、5~6 元杂芳基、5~7 元杂环烷基和 C_{5-7} 环烷基，其中，所述苯基、5~6 元杂芳基、5~7 元杂环烷基和 C_{5-7} 环烷基任选被 R_6 取代；

R_1 选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{2-6} 烯基氧基和 C_{3-6} 环烷基氧基，其中，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{2-6} 烯基氧基和 C_{3-6} 环烷基氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

25 R_2 选自 H、卤素、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、 C_{4-6} 环炔基、苯基和 3~14 元杂环基，其中，所述 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、 C_{4-6} 环炔基、苯基和 3~14 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R_3 选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、-OC(=O) NH_2 、-OC(=O)NHR、-OC(=O)N(R)₂、
30 -NRC(=O)OR、-NHC(=O)OR、-NHC(=O)OH、-O(CH₂)_nNR_aR_b、 C_{1-6} 烷基和含 1、2 或 3 个 N 或 O 原子的 5~6 元杂环基，其中，所述 C_{1-6} 烷基和含 1、2 或 3 个 N 或 O 原子的 5~6 元杂环基任选被 1、2 或 3

个 R 取代;

n 选自 0、1、2、3 和 4;

R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、 C_{1-5} 烷基和 C_{1-5} 杂烷基, 所述 C_{1-5} 烷基和 C_{1-5} 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

5 或者 R_a 和 R_b 连接在一起形成 5~6 元杂环;

R_4 和 R_5 分别独立地选自 H、卤素、CN、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基和 5~6 元杂环基, 其中, 所述 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基和 5~6 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

10 或者, R_4 和 R_5 连接在一起, 形成含 1、2 或 3 个独立地选自 N、S 和 O 原子的 5~6 元环, 其中, 所述含 1、2 或 3 个独立地选自 N、S 和 O 原子的 5~6 元环任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_6 选自 H、卤素、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、=O 和=S;

R_7 和 R_8 分别独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基;

或者, R_7 和 R_8 连接在一起形成一个 5~6 元杂环, 所述 5~6 元杂环任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

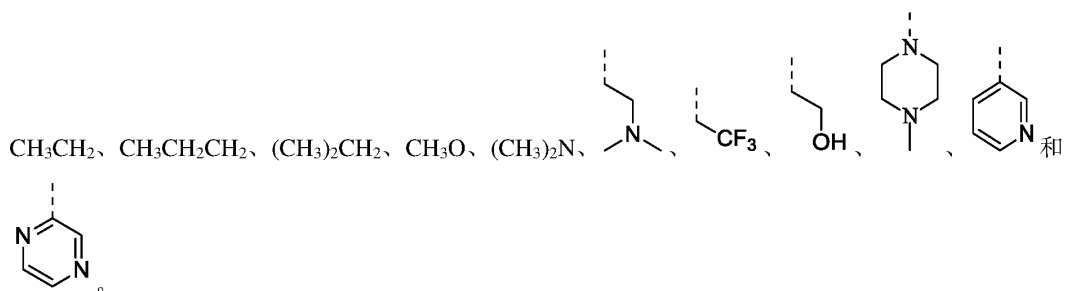
15 R 选自卤素、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、 C_{4-6} 环炔基、 C_{1-6} 杂烷基、3~6 元杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基, 其中, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、 C_{4-6} 环炔基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

R' 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、 $(CH_3)_2CH_2$ 、 CH_3O 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F ;

20 “杂”表示杂原子或杂原子团, 所述 5~6 元杂环基、5~6 元杂环、5~7 元杂环烷基、3~14 元杂环基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{1-5} 杂烷基、 C_{1-6} 杂烷基、3~6 元杂环烷基、5~6 元杂芳基之“杂”, 分别独立地选自 -C(=O)N(R)-、-N(R)-、-C(=NR)-、-(R)C=N-、-S(=O)₂N(R)-、-S(=O)N(R)-、N、-NH-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 -N(R)C(=O)N(R)-;

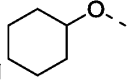
以上任何一种情况下, 杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

25 在本发明的一些方案中, 在式 (I'') 中, 上述 R 选自 F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、 CH_3 、



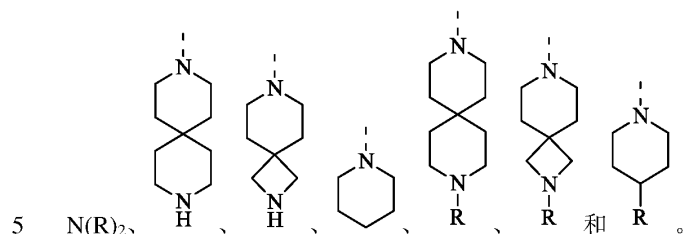
30 在本发明的一些方案中, 在式 (I'') 中, 上述 R_1 选自 H、卤素、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 杂烷基、 C_{2-5} 烯基氧基和 C_{4-6} 环烷基氧基, 其中, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 杂烷基、 C_{2-5} 烯基氧基和 C_{4-6} 环烷基氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

在本发明的一些方案中, 在式 (I'') 中, 上述 R_1 选自 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、

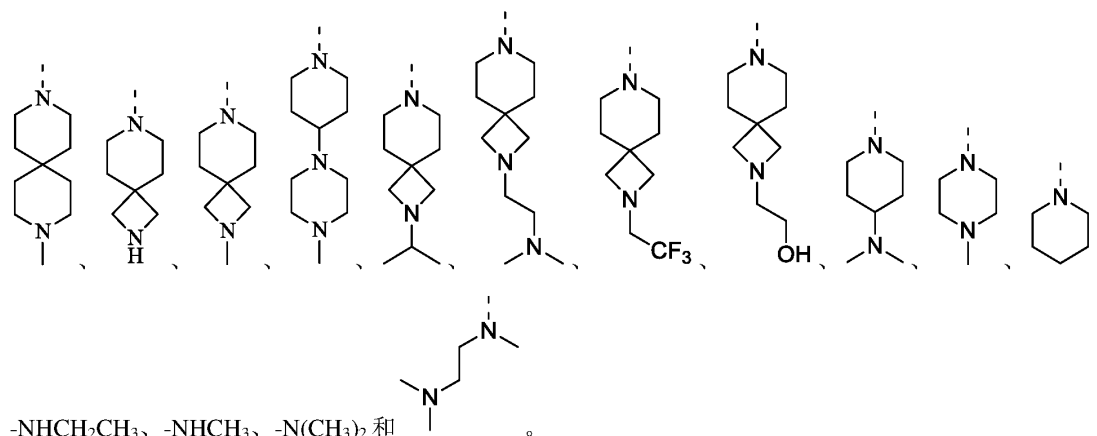
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$ 、 CH_3O 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{O}$ 、 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-$ 和 。

在本发明的一些方案中，在式(I'')中，上述 R_2 选自 H、卤素、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、 C_{3-12} 环烷基和 3~12 元杂环烷基，所述 NH_2 、 C_{3-12} 环烷基和 3~12 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

在本发明的一些方案中，在式(I'')中，上述 R_2 选自 H、卤素、CN、OH、 NH_2 、 NO_2 、-NHR、-

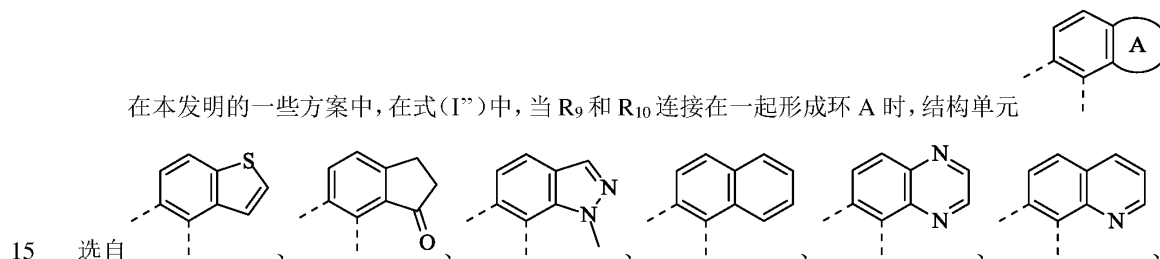


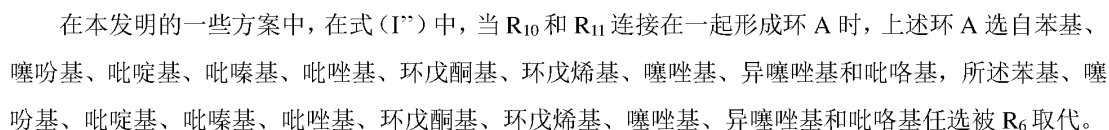
在本发明的一些方案中，在式(I'')中，上述 R_2 选自 H、F、Cl、Br、CN、OH、 NH_2 、 NO_2 、-

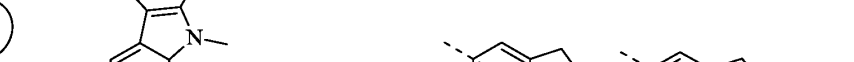


10 在本发明的一些方案中，在式(I'')中，上述 R_6 选自 H、F、Cl、Br、CN、OH、 NH_2 、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$ 、 CH_3O 、 $=\text{S}$ 和 $=\text{O}$ 。

在本发明的一些方案中，在式(I'')中，当 R_9 和 R_{10} 连接在一起形成环 A 时，上述环 A 选自苯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、环戊酮基、环戊烯基、噻唑基、异噻唑基和吡咯基，所述苯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、环戊酮基、环戊烯基、噻唑基、异噻唑基和吡咯基任选被 R_6 取代。





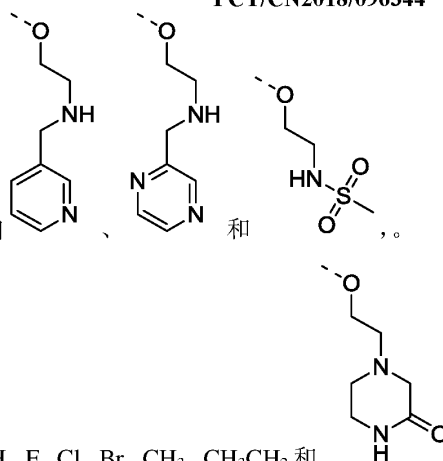

 选自

在本发明的一些方案中, 在式 (I'') 中, 当 R_{11} 和 R_{12} 连接在一起形成环 A 时, 结构单元

选自

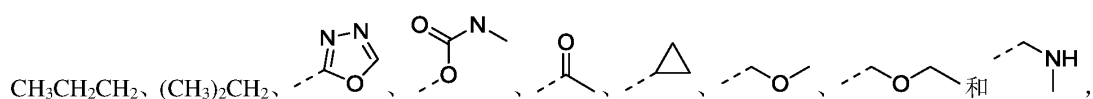
在本发明的一些方案中，在式 (I'') 中，上述 R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、、和-
S(=O)₂CH₃。

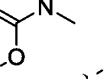
在本发明的一些方案中，在式 (I'') 中，上述 R_3 选自



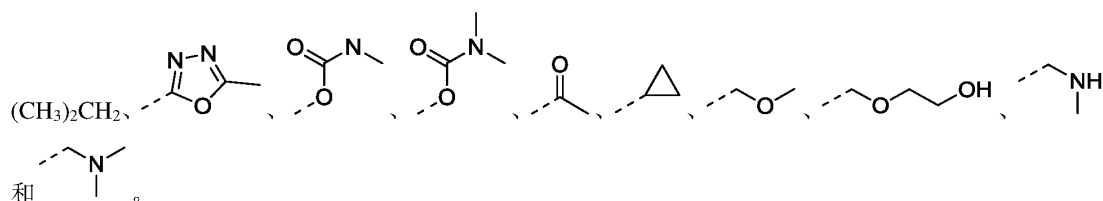
在本发明的一些方案中，在式 (I'') 中，上述 R_3 选自 H、F、Cl、Br、CH₃、CH₃CH₂ 和

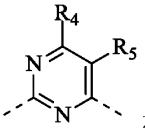
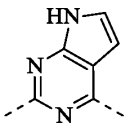
在本发明的一些方案中，在式 (I'') 中，上述 R_5 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、CH₃、CH₃CH₂、



- 5 所述 CH₃、CH₃CH₂、CH₃CH₂CH₂、(CH₃)₂CH₂、、、、、、 和  任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

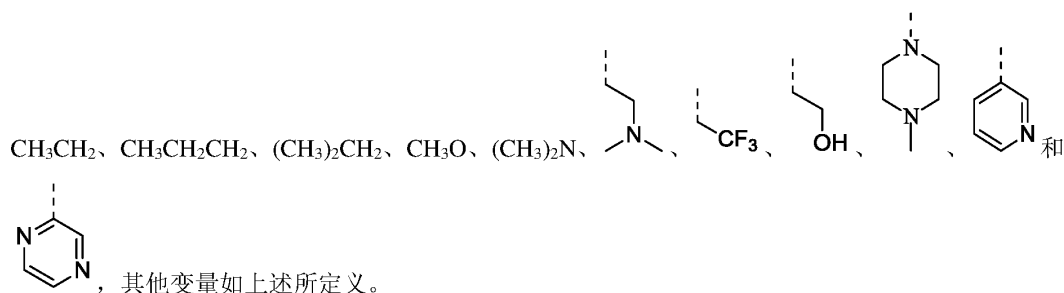
在本发明的一些方案中，在式 (I'') 中，上述 R_5 选自 H、Cl、Br、CN、CH₃、CH₃CH₂、CH₃CH₂CH₂、



- 10 在本发明的一些方案中，在式 (I'') 中，上述结构单元  选自 。

在本发明的一些方案中，在式 (I'') 中，上述 R_7 和 R_8 分别独立地选自 H 和 CH₃。

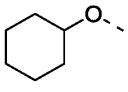
在本发明的一些方案中，在式 (I'') 中，上述 R 选自 F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、CH₃、



- 15 在本发明的一些方案中，在式 (I'') 中，上述 R_1 选自 H、卤素、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 杂烷基、C₂₋₅ 烯基

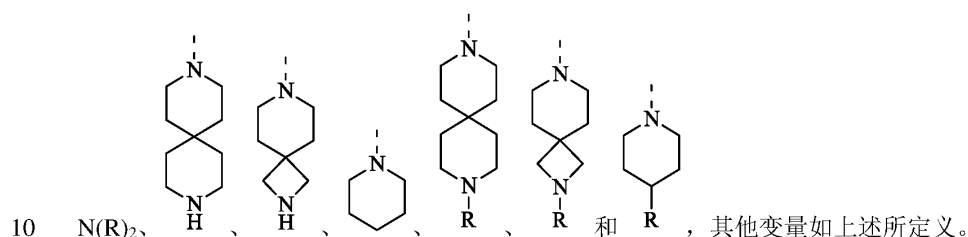
氧基和 C₄₋₆ 环烷基氧基, 其中, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 杂烷基、C₂₋₅ 烯基氧基和 C₄₋₆ 环烷基氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其他变量如上述所定义。

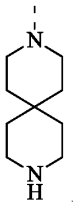
在本发明的一些方案中, 在式 (I'') 中, 上述 R₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、CH₃、CH₃CH₂、CH₃CH₂CH₂、

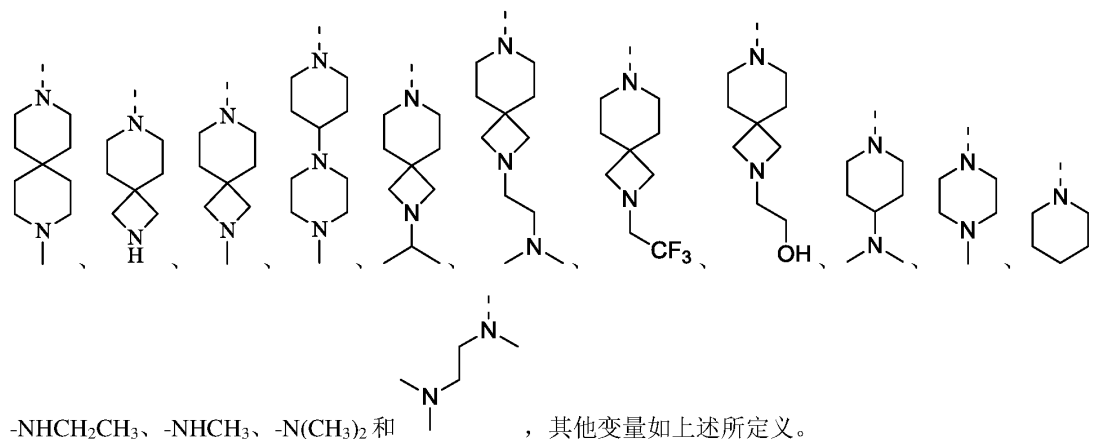
(CH₃)₂CH₂、CH₃O、CH₃CH₂O、CH₃CH₂CH₂O、(CH₃)₂CH₂O、、和 , 其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中, 在式 (I'') 中, 上述 R₂ 选自 H、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、C₃₋₁₂ 环烷基和 3~12 元杂环烷基, 所述 NH₂、C₃₋₁₂ 环烷基和 3~12 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中, 在式 (I'') 中, 上述 R₂ 选自 H、卤素、CN、OH、NH₂、NO₂、-NHR、-

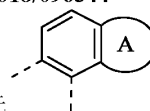


在本发明的一些方案中, 在式 (I'') 中, 上述 R₂ 选自 H、F、Cl、Br、CN、OH、NH₂、NO₂、、

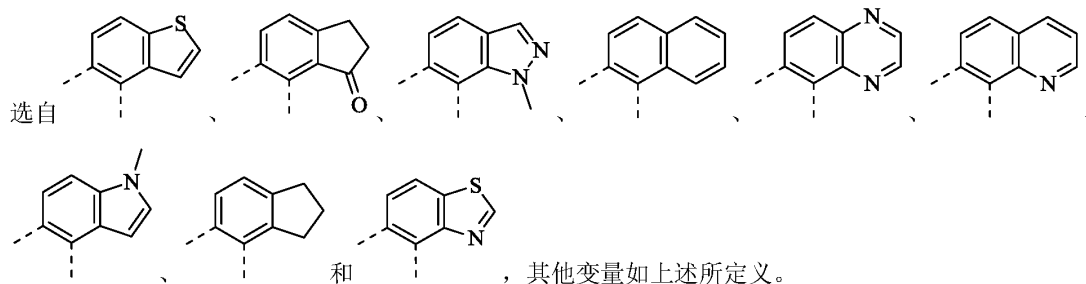


15 在本发明的一些方案中, 在式 (I'') 中, 上述 R₆ 选自 H、F、Cl、Br、CN、OH、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CH₃CH₂CH₂、(CH₃)₂CH₂、CH₃O、=S 和=O, 其他变量如上述所定义。

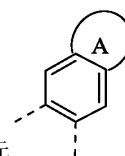
在本发明的一些方案中, 在式 (I'') 中, 当 R₉ 和 R₁₀ 连接在一起形成环 A 时上述环 A 选自苯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、环戊酮基、环戊烯基、噻唑基、异噻唑基和吡咯基, 所述苯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、环戊酮基、环戊烯基、噻唑基、异噻唑基和吡咯基任选被 R₆ 取代, 其他变量如上述所定义。



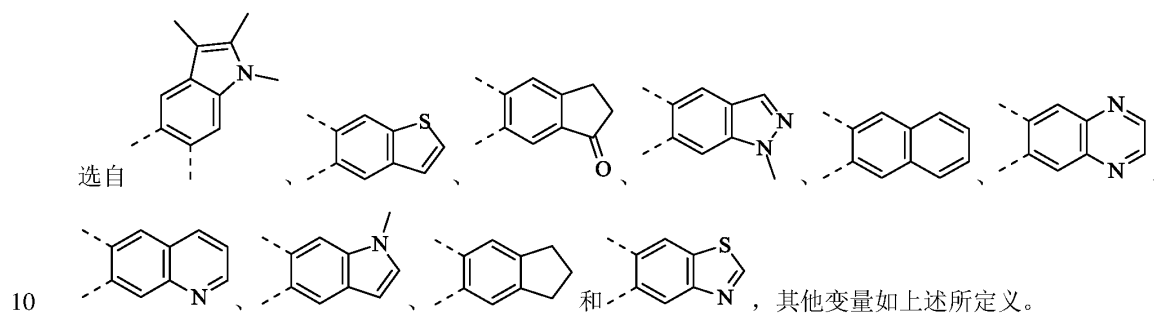
在本发明的一些方案中,在式(I'')中,当R₉和R₁₀连接在一起形成环A时,结构单元



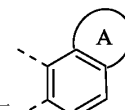
在本发明的一些方案中，在式(I'')中，当R₁₀和R₁₁连接在一起形成环A时，上述环A选自苯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、环戊酮基、环戊烯基、噻唑基、异噻唑基和吡咯基，所述苯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、环戊酮基、环戊烯基、噻唑基、异噻唑基和吡咯基任选被R₆取代，其他变量如上述所定义。



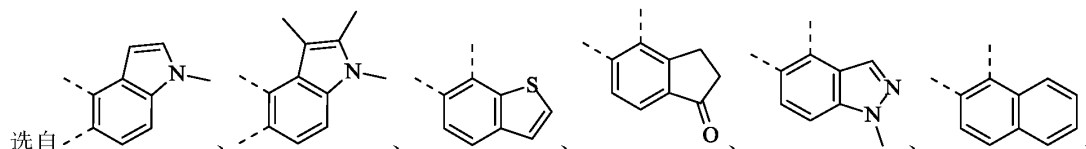
在本发明的一些方案中,在式(I'')中,当R₁₀和R₁₁连接在一起形成环A时,结构单元



在本发明的一些方案中,在式(I'')中,当 R_{11} 和 R_{12} 连接在一起形成环 A 时,上述环 A 选自苯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、环戊酮基、环戊烯基、噻唑基、异噻唑基和吡咯基,所述苯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、环戊酮基、环戊烯基、噻唑基、异噻唑基和吡咯基任选被 R_6 取代,其他变量如上述所定义。

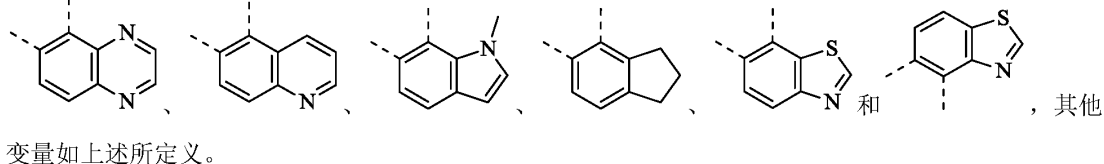


15 在本发明的一些方案中,在式(I'')中,当R₁₁和R₁₂连接在一起形成环A时,上述结构单元

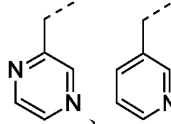


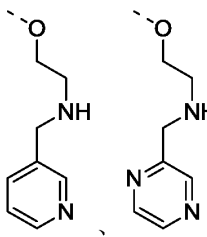
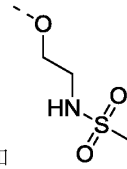
WO 2019/015655

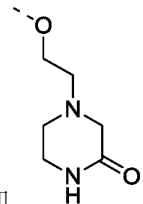
PCT/CN2018/096344

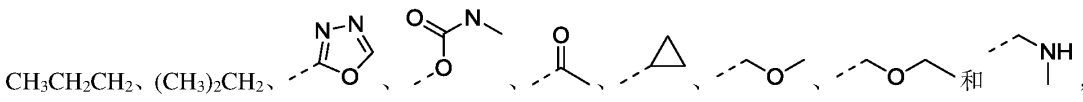
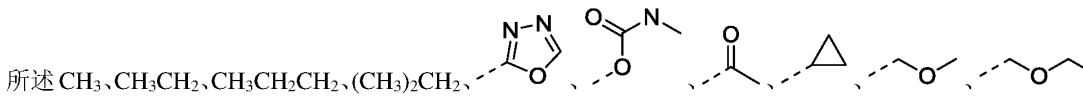


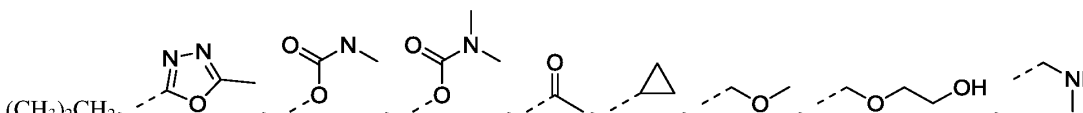
在本发明的一些方案中,在式(I'')中,上述 R_a 和 R_b 分别独立地选自 H 、 CH_3 、 CH_3CH_2 和 $-S(=O)_2CH_3$, 所述 CH_3 、 CH_3CH_2 和 $-S(=O)_2CH_3$ 任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其他变量如上述所定义。

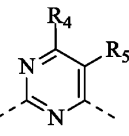
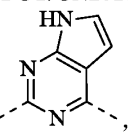
5 在本发明的一些方案中,在式(I'')中,上述 R_a 和 R_b 分别独立地选自 H 、 和 $-S(=O)_2CH_3$, 其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中,在式(I'')中,上述 R_3 选自  和 , 其他变量如上述所定义。

10 在本发明的一些方案中,在式(I'')中,上述 R_3 选自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CH_3 、 CH_3CH_2 和 , 其他变量如上述所定义。

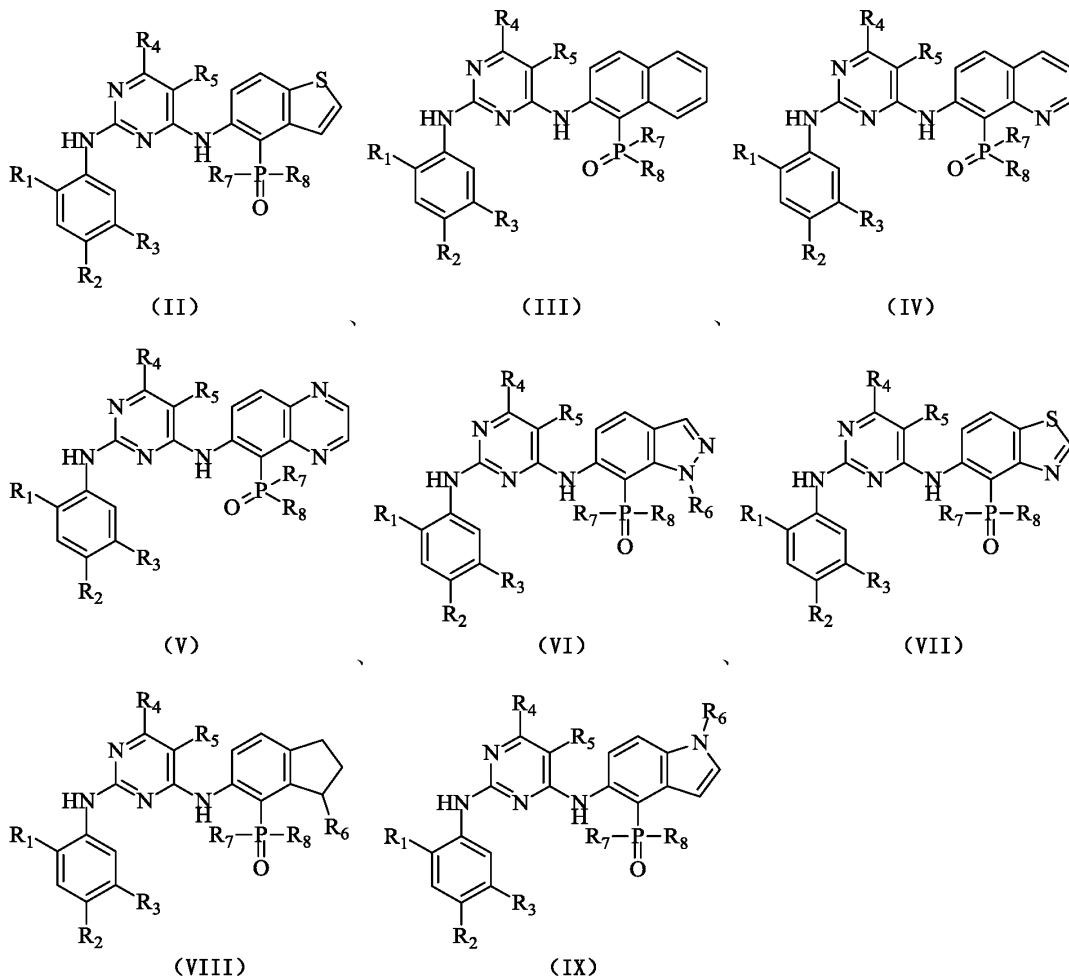
在本发明的一些方案中,在式(I'')中,上述 R_5 选自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、 $(CH_3)_2CH_2$ 、, 所述 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、 $(CH_3)_2CH_2$ 、, 和  任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其他变量如上述所定义。

15 在本发明的一些方案中,在式(I'')中,上述 R_5 选自 H 、 Cl 、 Br 、 CN 、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、, 和 , 其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中，在式 (I'') 中，上述结构单元  选自 ，其他变量如上述所定义。

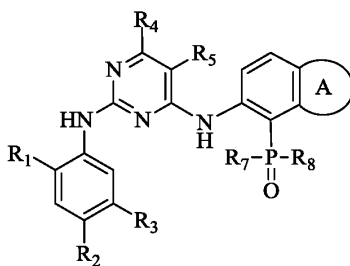
在本发明的一些方案中，在式 (I'') 中，上述 R₇ 和 R₈ 分别独立地选自 H 和 CH₃，其他变量如上述所定义。

5 在本发明的一些方案中，在式 (I'') 中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自



其中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈如上述所定义。

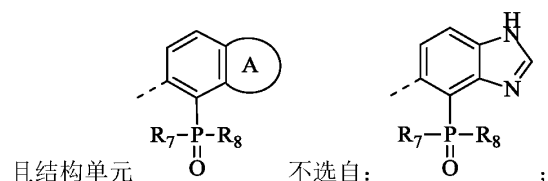
10 本发明提供式 (I''') 所示化合物或其药学上可接受的盐，



(I''')

其中,

环 A 选自任选被 R₆ 取代的: 苯基、5~6 元杂芳基、5~7 元杂环烷基、C₅₋₇ 环烷基;



- 5 R₁ 选自: H、卤素, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 烯基氧基或 C₃₋₆ 环烷基氧基;
- R₂ 选自: H、卤素、CN、OH、NO₂, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、苯基、3~14 元杂环基;
- R₃ 选自: H、卤素、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 烯基氧基或 C₃₋₆ 环烷基氧基、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR、-OC(=O)NRR、
- 10 -NRC(=O)OR、-NHC(=O)OR、-NHC(=O)OH, 或者选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C₁₋₆ 烷基、含 1、2 或 3 个 N 或 O 原子的 5~6 元杂环基;
- R₄ 选自: H 或 NH₂;
- R₅ 选自: H、卤素, 或者选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基、苯基、5~6 元杂环基;
- 15 或者, R₄ 和 R₅ 连接在一起, 形成任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: 含 1、2 或 3 个独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的 5~6 元环;
- R₆ 分别独立地选自: H、卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、=O、=S、;
- R₇ 和 R₈ 分别独立地选自: H、C₁₋₆ 烷基;
- R 选自: 卤素、CN、OH、NH₂, 或者选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的: C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、苯基或 5~6 元杂芳基;
- 20 R' 选自: H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CH₃CH₂CH₂、(CH₃)₂CH₂、CH₃O;
- “杂”表示杂原子或杂原子团, 所述 5~6 元杂环基、C₁₋₆ 杂烷基、3~14 元杂环基、C₁₋₄ 杂烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、5~6 元杂芳基之“杂”, 分别独立地选自: -C(=O)N(R)-、-N(R)-、-C(=NR)-、-(R)C=N-、-S(=O)₂N(R)-、-S(=O)N(R)-、N、-NH-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-
- 25 N(R)C(=O)N(R)-;

以上任何一种情况下, 杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

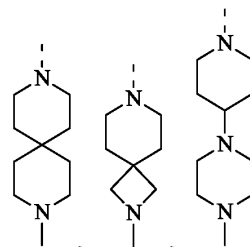
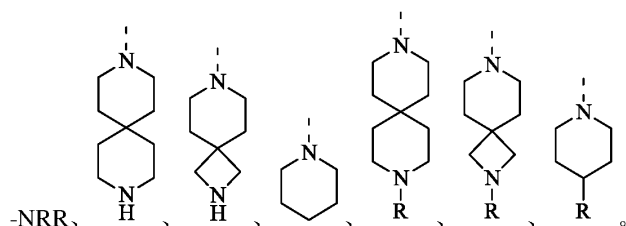
在本发明的一些方案中, 在式 (I''') 中, 上述 R 选自: F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CH₃CH₂CH₂、(CH₃)₂CH₂、CH₃O。

在本发明的一些方案中, 在式 (I''') 中, 上述 R₁ 选自: H、F、Cl、Br、I、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基。

30 在本发明的一些方案中, 在式 (I''') 中, 上述 R₁ 选自: 。

在本发明的一些方案中, 在式 (I''') 中, 上述 R₂ 选自: H、卤素、CN、OH、NO₂, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C₃₋₁₄ 环烷基、3~14 元杂环基。

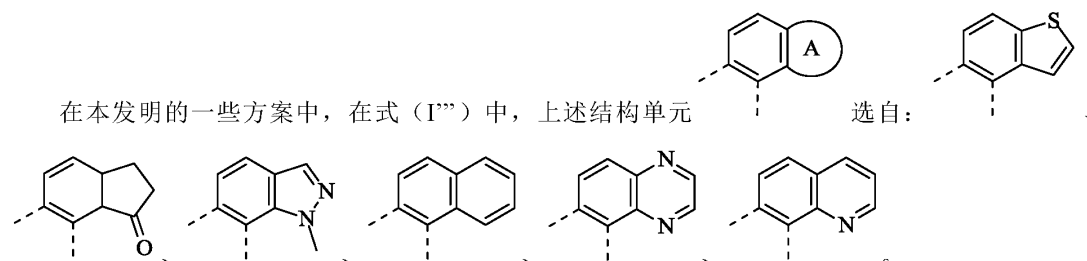
在本发明的一些方案中，在式 (I'') 中，上述 R_2 选自：H、卤素、CN、OH、 NH_2 、 NO_2 、 $-NHR$ 、



在本发明的一些方案中，在式 (I'') 中，上述 R_2 选自：

在本发明的一些方案中，在式 (I'') 中，上述环 A 选自任选被 R_6 取代的：苯基、噻吩基、吡啶基、

5 吡嗪基、吡唑基、环戊酮基。



在本发明的一些方案中，在式 (I'') 中，上述 R_3 选自：H、Cl、 CH_3 。

在本发明的一些方案中，在式 (I'') 中，上述 R_4 选自：H。

10 在本发明的一些方案中，在式 (I'') 中，上述 R_5 选自：H、Cl。

在本发明的一些方案中，在式 (I'') 中，上述 R_6 选自：H、 CH_3 。

在本发明的一些方案中，在式 (I'') 中，上述 R_7 和 R_8 分别独立地选自： CH_3 。

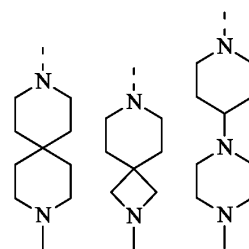
在本发明的一些方案中，在式 (I'') 中，上述 R 选自：F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、 $(CH_3)_2CH_2$ 、 CH_3O ，其他变量如上述所定义。

15 在本发明的一些方案中，在式 (I'') 中，上述 R_1 选自：H、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基，其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中，在式 (I'') 中，上述 R_1 选自： O^- ，其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中，在式 (I'') 中，上述 R_2 选自：H、卤素、CN、OH、 NO_2 ，或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的： C_{3-14} 环烷基、3~14 元杂环基，其他变量如上述所定义。

20 在本发明的一些方案中，在式 (I'') 中，上述 R_2 选自：H、卤素、CN、OH、 NH_2 、 NO_2 、 $-NHR$ 、



在本发明的一些方案中，在式(I'')中，上述环A选自任选被R₆取代的：苯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、环戊酮基，其他变量如上述所定义。



在本发明的一些方案中，在式(I'')中，上述R₅选自：H、Cl，其他变量如上述所定义。

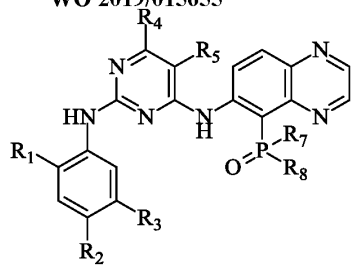
在本发明的一些方案中，在式(I'')中，上述R₇和R₈分别独立地选自：CH₃，其他变量如上述所

Chemical structures (II), (III), and (IV) are shown below the text. They represent various phosphonate derivatives of a pyrimidine-thienothiopyran system, with substituents R₁ through R₈ and a phosphorus atom (P) bonded to oxygen (O) and R₇, R₈.

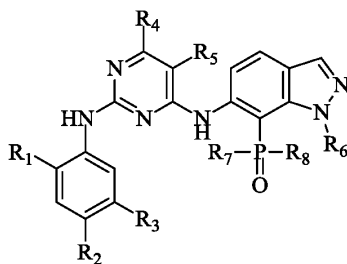
(II) shows a pyrimidine ring substituted with R₄ and R₅, connected via NH groups to a thiophene ring. The thiophene ring is substituted with R₇ and R₈ at the 2-position, and a phosphonate group (P=O, R₇, R₈) is attached at the 3-position. The pyrimidine ring is also substituted with R₁, R₂, and R₃ at the 6-position.

(III) shows a pyrimidine ring substituted with R₄ and R₅, connected via NH groups to a naphthalene ring. The naphthalene ring is substituted with R₇ and R₈ at the 1-position, and a phosphonate group (P=O, R₇, R₈) is attached at the 2-position. The pyrimidine ring is also substituted with R₁, R₂, and R₃ at the 6-position.

(IV) shows a pyrimidine ring substituted with R₄ and R₅, connected via NH groups to a quinoline ring. The quinoline ring is substituted with R₇ and R₈ at the 1-position, and a phosphonate group (P=O, R₇, R₈) is attached at the 2-position. The pyrimidine ring is also substituted with R₁, R₂, and R₃ at the 6-position.



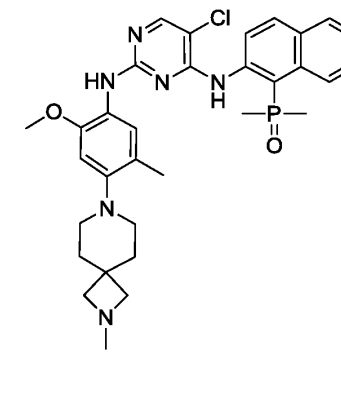
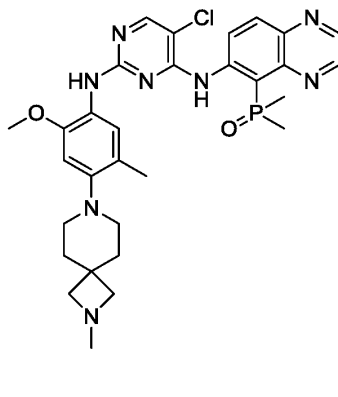
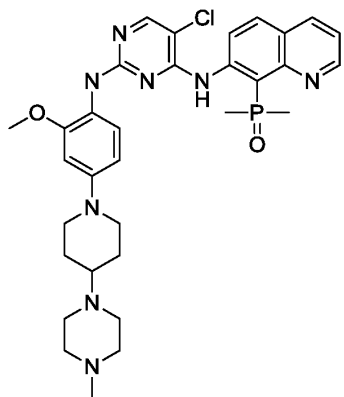
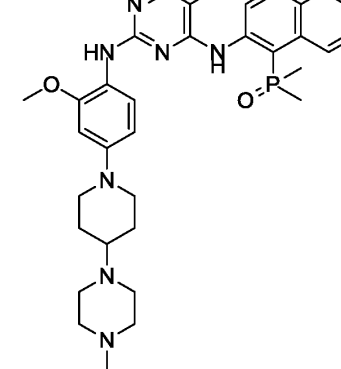
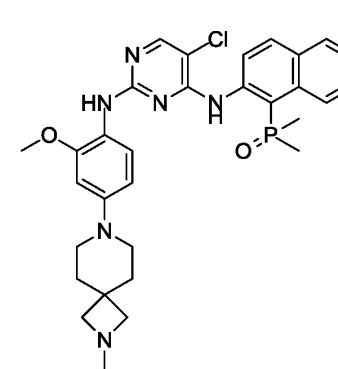
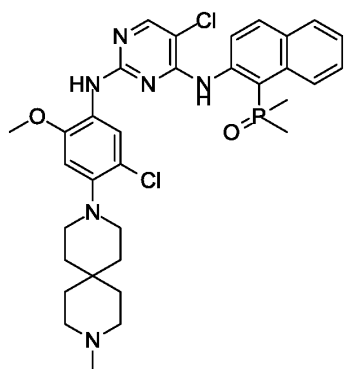
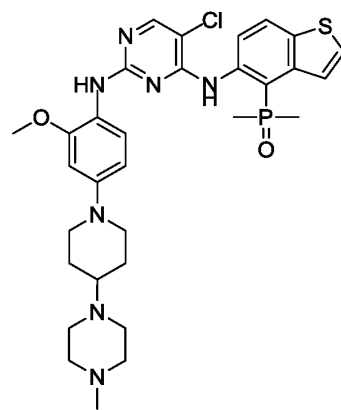
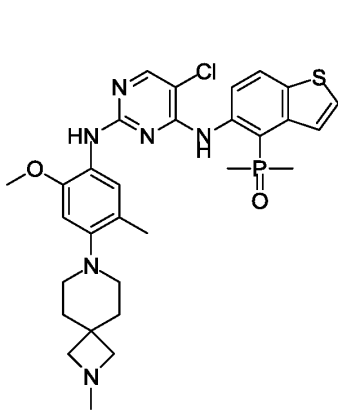
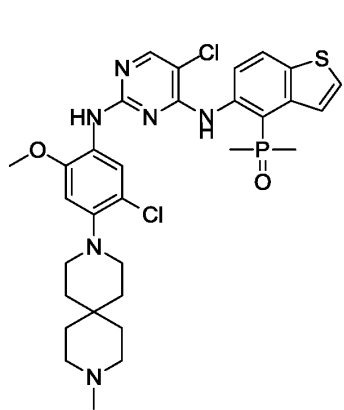
(V)



(VI)

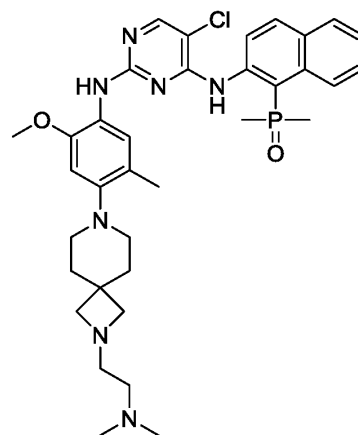
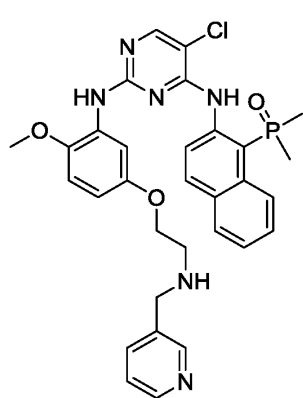
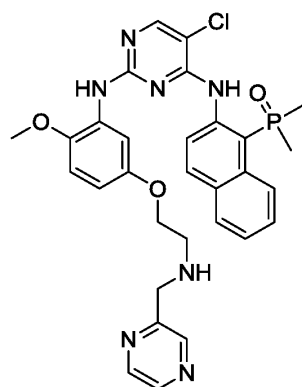
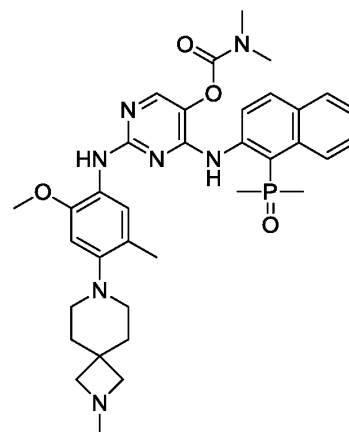
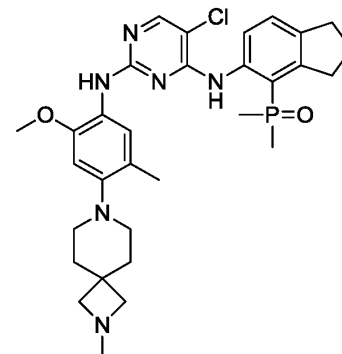
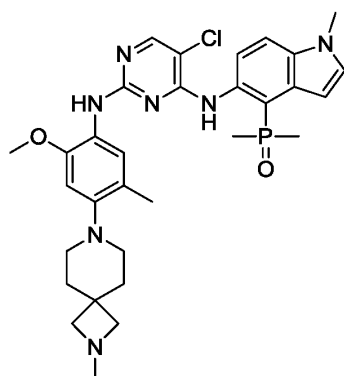
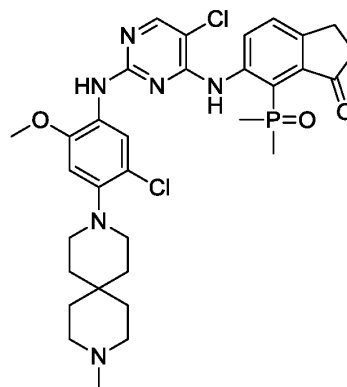
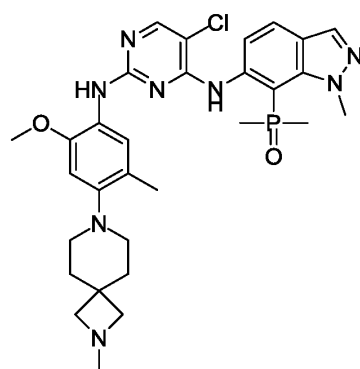
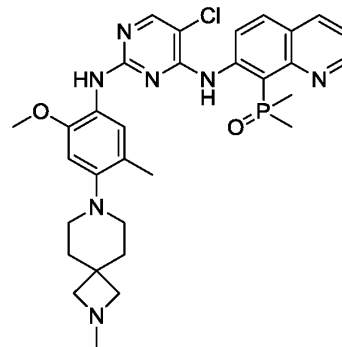
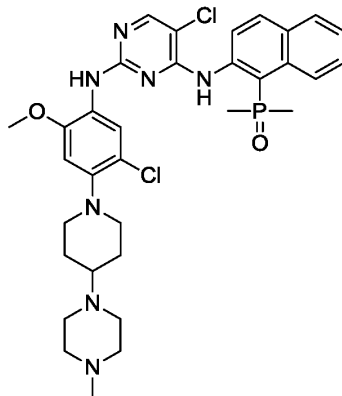
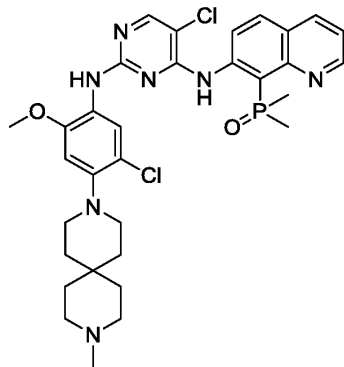
其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 如上述所定义。

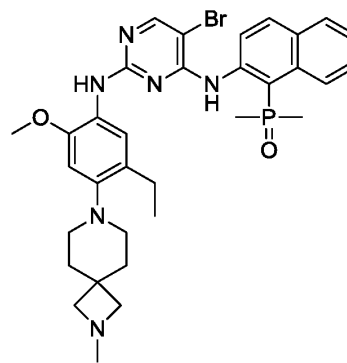
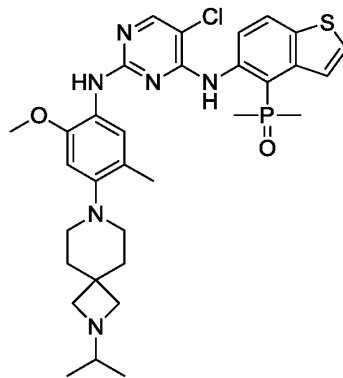
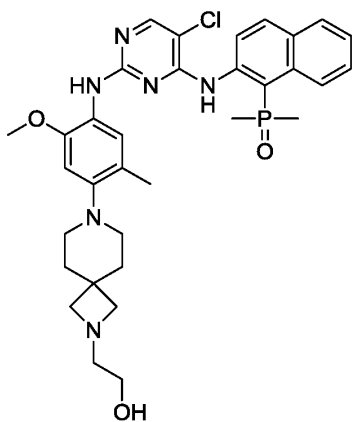
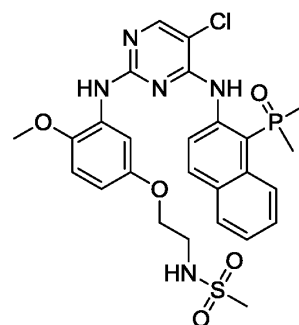
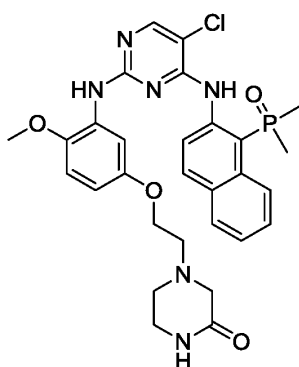
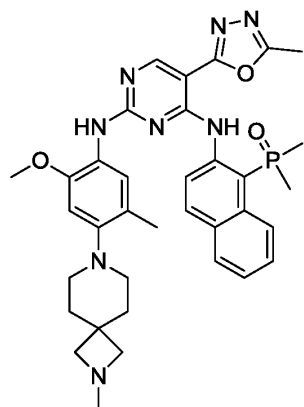
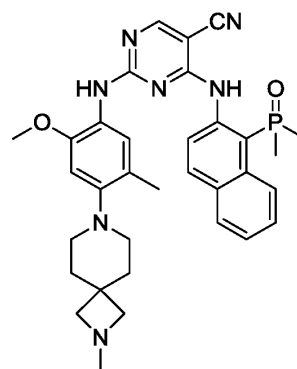
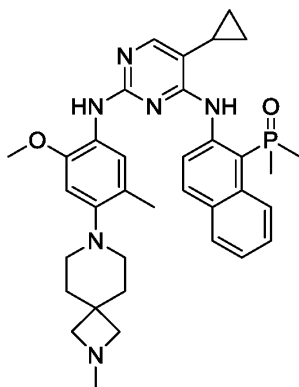
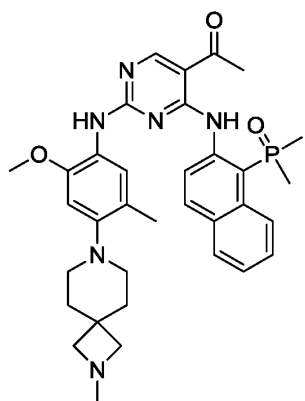
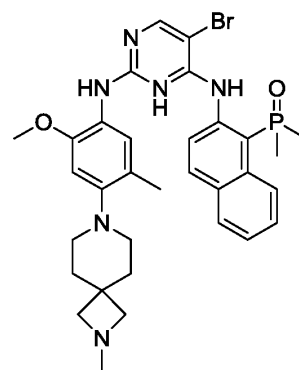
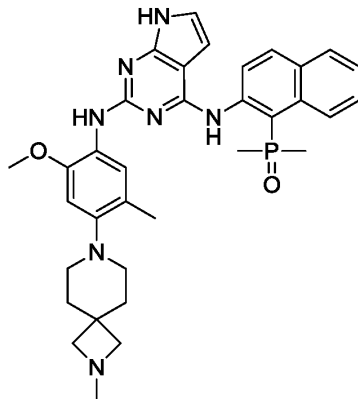
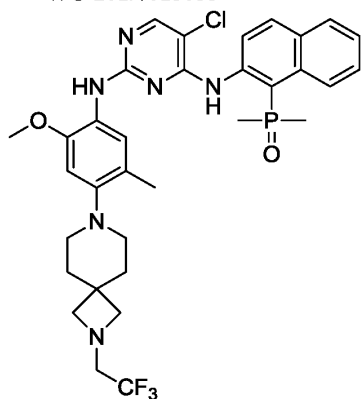
本发明还提供下述化合物或其药学上可接受的盐

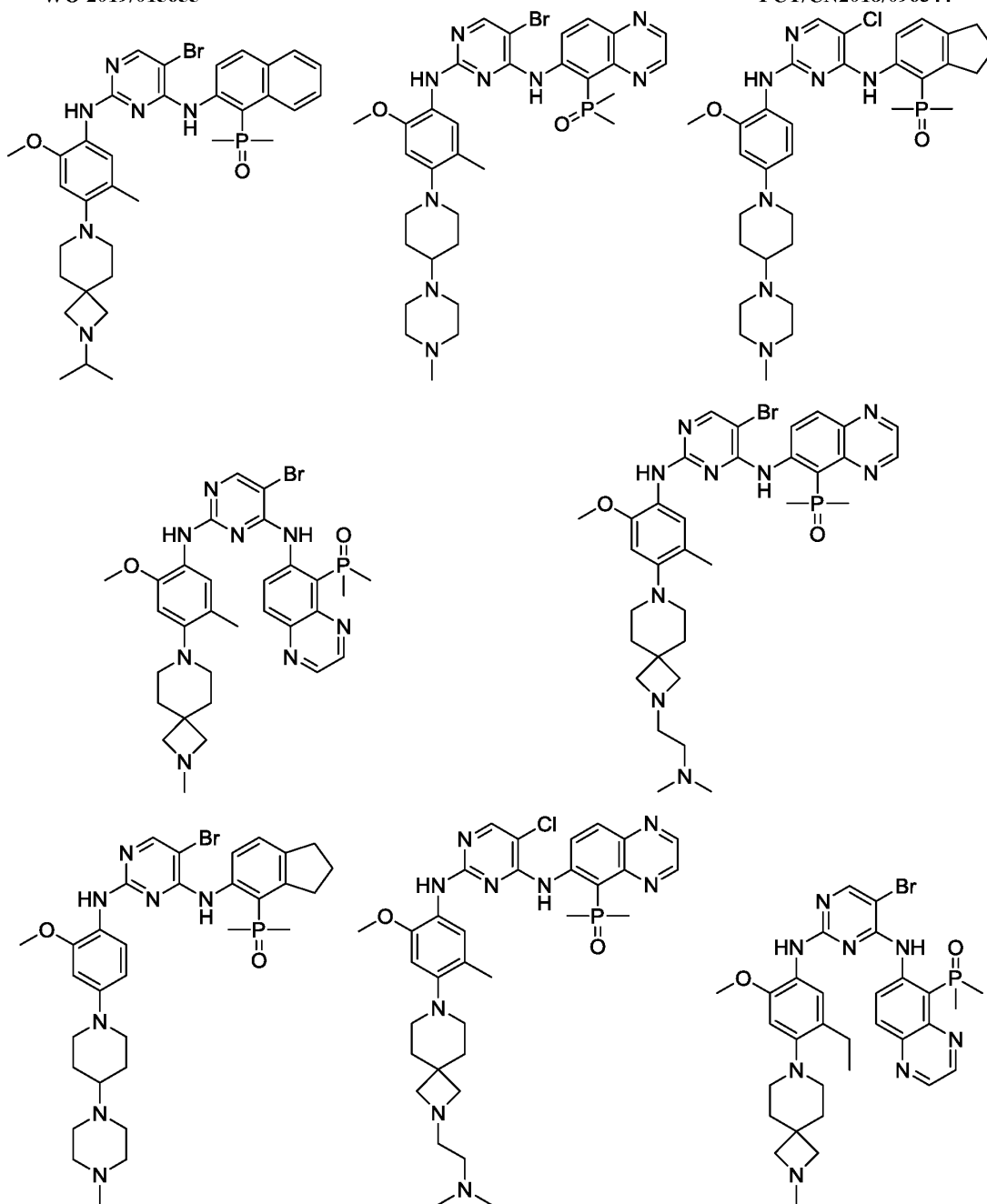


WO 2019/015655

PCT/CN2018/096344

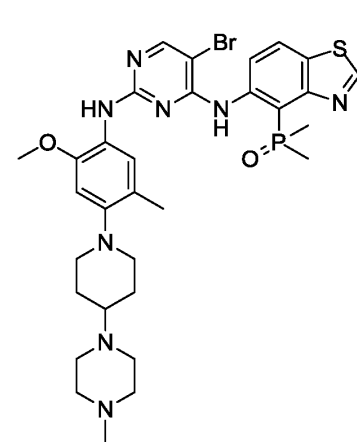
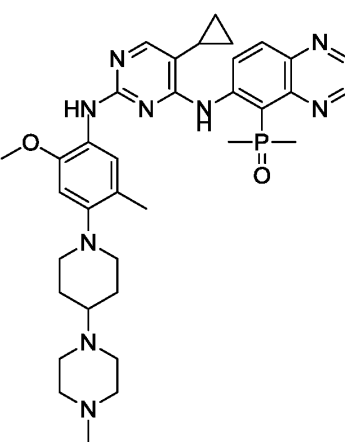
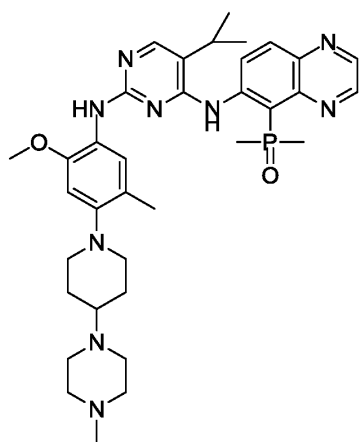
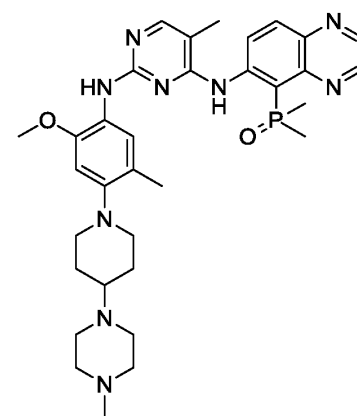
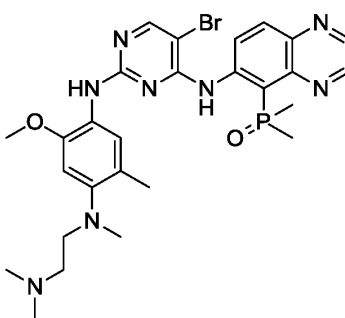
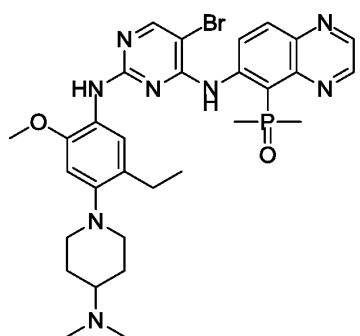
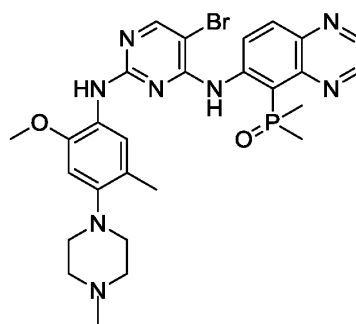
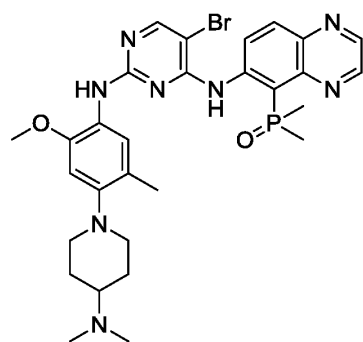
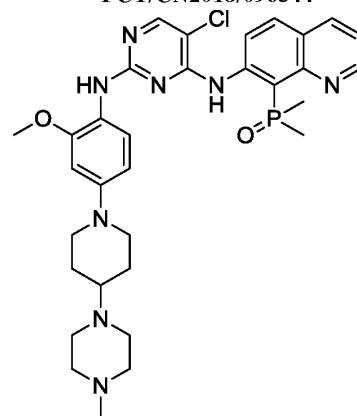
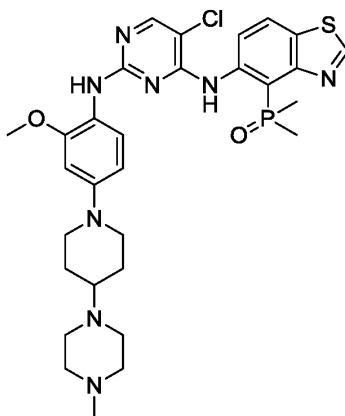
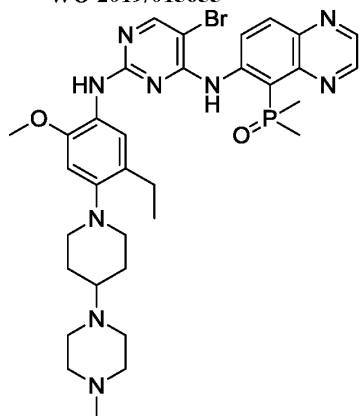


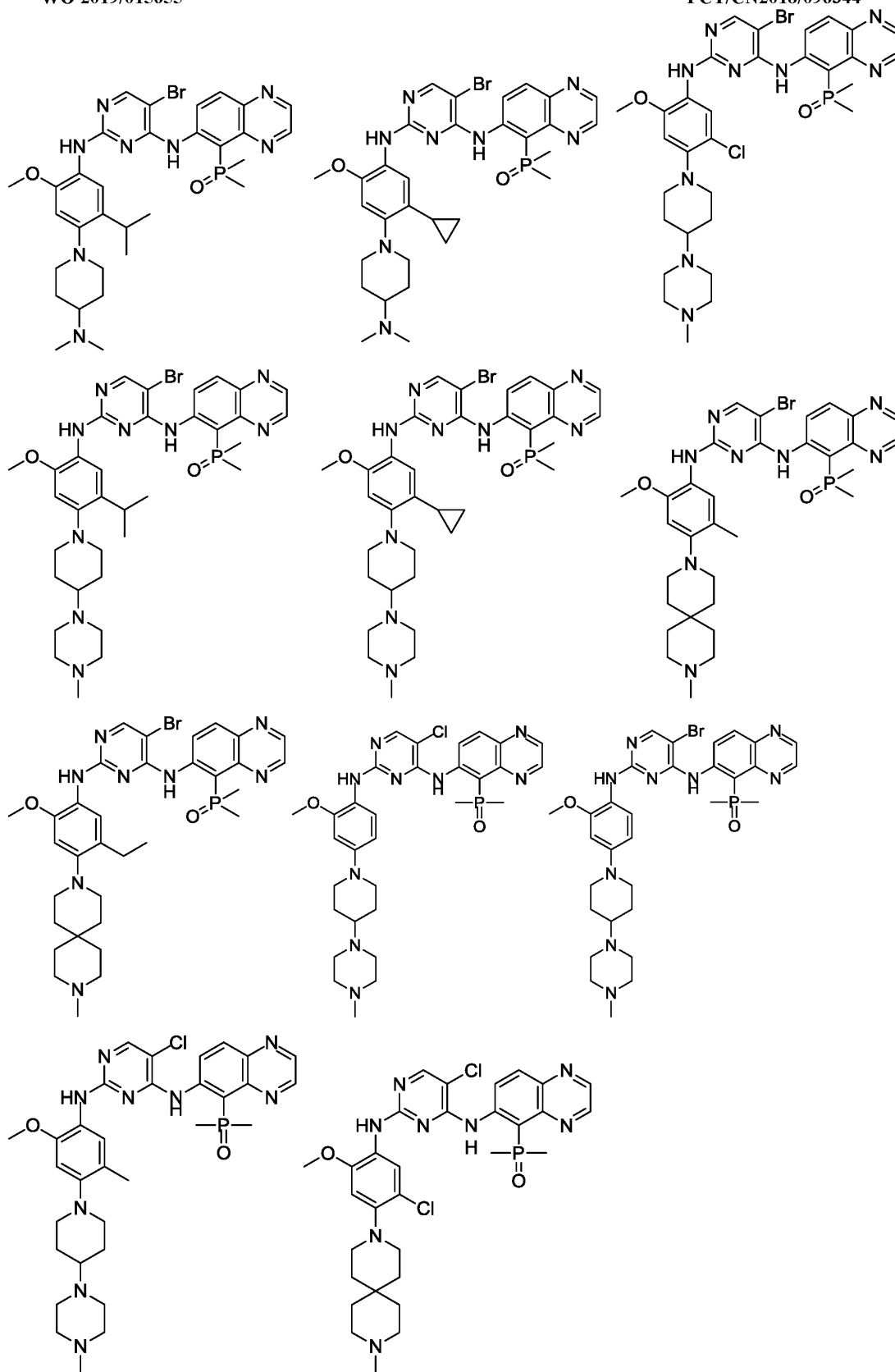




WO 2019/015655

PCT/CN2018/096344





本发明还提供一种药物组合物，其含有治疗有效量的上述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

本发明还提供上述的化合物或其药学上可接受的盐或上述的药物组合物在制备治疗癌症药物中的应用。

5 本发明还提供上述的化合物或其药学上可接受的盐或上述的药物组合物在制备治疗癌症中的应用。

本发明还提供治疗癌症的方法，包括对受试者给予治疗有效量的上述的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。

本发明还提供上述化合物或其药学上可接受的盐与 EGFR 单抗联用在制备治疗癌症药物中的应用。

10 本发明还提供一种治疗癌症的方法，包括对受试者给予治疗有效量上述化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物和 EGFR 单抗。

在本发明的一些方案中，上述 EGFR 单抗是指西妥昔单抗。

本发明还提供一种治疗癌症的方法，包括对受试者给予治疗有效量上述化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物和 MEK 抑制剂。

在本发明的一些方案中，上述癌症为肺癌。

15 本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

技术效果

本发明系列化合物在 EGFR Ba/F3 (Δ 19del/T790M/C797S)三突变细胞的抗增殖活性和 EGFR Ba/F3 (Δ 19del/T790M/C797S)三突变细胞模型磷酸化活性方面均表现优良。

本发明化合物相对于对照例 1 表现出出乎意料的抑制活性。

20 定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

25 术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐、有机酸盐、氨基酸盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

35 本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。一般地，优选醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水介质。

除了盐的形式, 本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转成本发明的化合物。此外, 前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。

5 本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在, 包括水合物形式。一般而言, 溶剂化形式与非溶剂化的形式相当, 都包含在本发明的范围之内。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物, 包括顺式和反式异构体、(-)- 和 (+)-对映体、(R)- 和 (S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体, 及其外消旋混合物和其他混合物, 例如对映异构体或非对映体富集的混合物, 所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物, 均包
10 括在本发明的范围之内。

除非另有说明, 术语“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

除非另有说明, 术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而引起。

除非另有说明, 术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心, 并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。
15

除非另有说明, “(D)”或者“(+)”表示右旋, “(L)”或者“(-)”表示左旋, “(DL)”或者“(±)”表示外消旋。

除非另有说明, 用楔形实线键 () 和楔形虚线键 () 表示一个立体中心的绝对构型, 用直形实线键 () 和直形虚线键 () 表示立体中心的相对构型, 用波浪线 () 表示楔形实线键 () 或楔形虚线键 (), 或用波浪线 () 表示直形实线键 () 和直形虚线键 ()。
20

本发明的化合物可以存在特定的。除非另有说明, 术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下, 不同官能团异构体处于动态平衡, 并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的 (如在溶液中), 则可以达到互变异构体的化学平衡。例如, 质子互变异构体 (proton tautomer) (也称质子转移互变异构体 (prototropic tautomer)) 包括通过质子迁移来进行的互相转化, 如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键异构体 (valence tautomer) 包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的
25 具体实例是戊烷-2,4-二酮与 4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

除非另有说明, 术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于 100%, 并且, 该异构体或对映体的含量大于等于 60%, 或者大于等于 70%, 或者大于等于 80%, 或者大于等于 90%, 或者大于等于 95%, 或者大于等于 96%, 或者大于等于 97%, 或者大于等于 98%, 或者大于等于 99%, 或者大于等于 99.5%, 或者大于等于 99.6%, 或者
30 大于等于 99.7%, 或者大于等于 99.8%, 或者大于等于 99.9%。

除非另有说明, 术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。例如, 其中一种异构体或对映体的含量为 90%, 另一种异构体或对映体的含量为 10%, 则异构体或对映体过量 (ee 值) 为 80%。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体, 可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来
35

制备, 其中将所得非对映体混合物分离, 并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者, 当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时, 与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐, 然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分, 然后回收得到纯的对映体。此外, 对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的, 所述色谱法采用手性固定相, 并任选地
5 地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如, 可用放射性同位素标记化合物, 比如氚(^3H), 碘-125(^{125}I)或C-14(^{14}C)。本发明的化合物的所有同位素组成的变换, 无论放射性与否, 都包括在本发明的范围之内。

术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且
10 对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。

术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要载体、稀释剂和/或介质。

针对药物或药理学活性剂而言, 术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物
15 或药剂的足够用量。对于本发明中的口服剂型, 组合物中一种活性物质的“有效量”是指与该组合物中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异, 取决于受体的年龄和一般情况, 也取决于具体的活性物质, 个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

术语“活性成分”、“治疗剂”, “活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体, 它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

20 “任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的, 并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

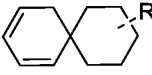
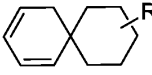
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代, 可以包括重氢和氢的变体, 只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧(即=O)时, 意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代, 也可以不被取代, 除
25 非另有规定, 取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

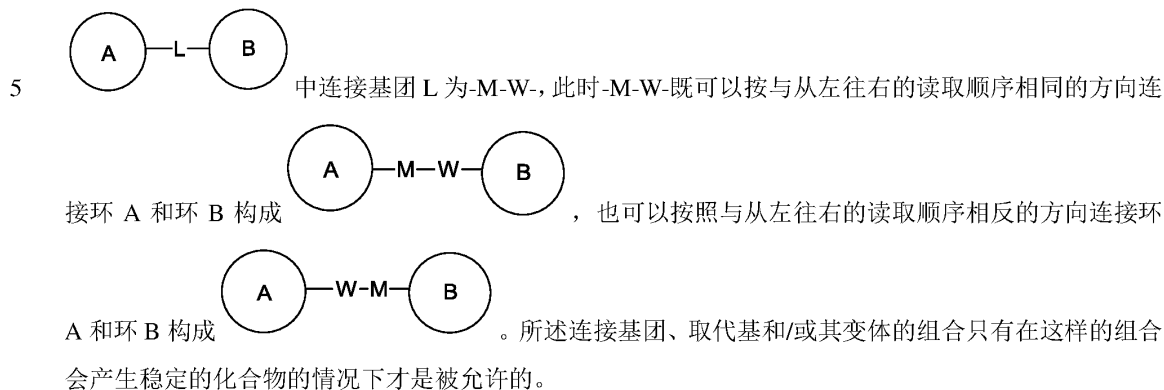
当任何变量(例如R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时, 其在每一种情况下的定义都是独立的。因此, 例如, 如果一个基团被0-2个R所取代, 则所述基团可以任选地至多被两个R所取代, 并且每种情况下的R都有独立的选项。此外, 取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

30 当一个连接基团的数量为0时, 比如-(CRR)₀-, 表示该连接基团为单键。

当其中一个变量选自单键时, 表示其连接的两个基团直接相连, 比如A-L-Z中L代表单键时表示该结构实际上是A-Z。

当一个取代基为空缺时, 表示该取代基是不存在的, 比如A-X中X为空缺时表示该结构实际上是A。当一个取代基可以连接到一个环上的一个以上原子时, 这种取代基可以与这个环上的任意原子相键

合, 例如, 结构单元  或  表示取代基 R 可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时, 这种取代基可以通过其任何原子相键合, 例如, 吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。当所列举的连接基团没有指明其连接方向, 其连接方向是任意的, 例如,



除非另有规定, 术语“杂”表示杂原子或杂原子团(即含有杂原子的原子团), 包括碳 (C) 和氢 (H) 以外的原子以及含有这些杂原子的原子团, 例如包括氧 (O)、氮 (N)、硫 (S)、硅 (Si)、锗 (Ge)、铝 (Al)、硼 (B)、-O-、-S-、=O、=S、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)、-S(=O)₂-, 以及任选取代的 -C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)₂N(H)- 或 -S(=O)N(H)-。

除非另有规定, “环”表示被取代或未被取代的环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基、芳基或杂芳基。所谓的环包括单环、联环、螺环、并环或桥环。环上原子的数目通常被定义为环的元数, 例如, “5~7 元环”是指环绕排列 5~7 个原子。除非另有规定, 该环任选地包含 1~3 个杂原子。因此, “5~7 元环”包括例如苯基、吡啶和哌啶基; 另一方面, 术语“5~7 元杂环烷基环”包括吡啶基和哌啶基, 但不包括苯基。术语“环”还包括含有至少一个环的环系, 其中的每一个“环”均独立地符合上述定义。

除非另有规定, 术语“杂环”或“杂环基”意指稳定的含杂原子或杂原子团的单环、双环或三环, 它们可以是饱和的、部分不饱和的或不饱和的(芳族的), 它们包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子, 其中上述任意杂环可以耦合到一个苯环上形成双环。氮和硫杂原子可任选被氧化(即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。氮原子可以是被取代的或未取代的(即 N 或 NR, 其中 R 是 H 或本文已经定义过的其他取代基)。该杂环可以附着到任何杂原子或碳原子的侧基上从而形成稳定的结构。如果产生的化合物是稳定的, 本文所述的杂环可以发生碳位或氮位上的取代。杂环中的氮原子任选地被季铵化。一个优选方案是, 当杂环中 S 及 O 原子的总数超过 1 时, 这些杂原子彼此不相邻。另一个优选方案是, 杂环中 S 及 O 原子的总数不超过 1。如本文所用, 术语“芳族杂环基团”或“杂芳基”意指稳定的 5、6、7 元单环或双环或 7、8、9 或 10 元双环杂环基的芳香环, 它包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子。氮原子可以是被取代的或未取代的(即 N 或 NR, 其中 R 是 H 或本文已经定义过的其他取代基)。氮和硫杂原子可任选被氧化(即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。值得注意的是, 芳香杂环上 S 和 O 原子的总数不超过 1。桥环也包含在杂环的定义中。当一个或多个原子(即

除非另有规定，术语“烃基”或者其下位概念（比如烷基、烯基、炔基、芳基等等）本身或者作为另一取代基的一部分表示直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合，可以是完全饱和的（如烷基）、单元或多元不饱和的（如烯基、炔基、芳基），可以是单取代或多取代的，可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基），可以包括二价或多价原子团，具有指定数量的碳原子（如 C₁-C₁₂ 表示 1 至 12 个碳，C₁₋₁₂ 选自 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁ 和 C₁₂；C₃₋₁₂ 选自 C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁ 和 C₁₂。）。 “烃基”包括但不限于脂肪烃基和芳香烃基，所述脂肪烃基包括链状和环状，具体包括但不限于烷基、烯基、炔基，所述芳香烃基包括但不限于 6-12 元的芳香烃基，例如苯、萘等。在一些实施例中，术语“烃基”表示直链的或支链的原子团或它们的组合，可以是完全饱和的、单元或多元不饱和的，可以包括二价和多价原子团。饱和烃原子团的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、异丁基、环己基、（环己基）甲基、环丙基甲基，以及正戊基、正己基、正庚基、正辛基等原子团的同系物或异构体。不饱和烃基具有一个或多个双键或三键，其实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-（丁二烯基）、2, 4-戊二烯基、3-（1, 4-戊二烯基）、乙炔基、1-和 3-丙炔基、3-丁炔基，以及更高级的同系物和异构体。

35 除非另有规定,术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的烃原子团或其组

合物,有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一个典型实施例中,杂原子选自B、O、N和S,其中氮和硫原子任选地被氧化,氮杂原子任选地被季铵化。杂原子或杂原子团可以位于杂烷基的任何内部位置,包括该烷基附着于分子其余部分的位置,但术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)属于惯用表达,是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。

- 5 “杂烷基”实例包括但不限于-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-S(O)₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-CH₂-CH=N-OCH₃和-CH=CH-N(CH₃)-CH₃。至多两个杂原子可以是连续的,例如-CH₂-NH-OCH₃。

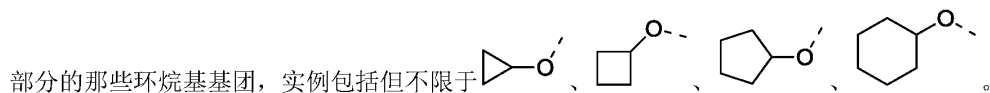
- 10 除非另有规定,术语“环烷基”、“杂环烷基”或者其下位概念(比如芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基等等)本身或与其他术语联合分别表示环化的“烷基”、“杂烷基”。此外,就杂烷基或杂环烷基(比如杂烷基、杂环烷基)而言,杂原子可以占据该杂环附着于分子其余部分的位置。环烷基的实例包括但不限于环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环基的非限制性实例包括1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基和2-哌嗪基。

- 15 除非另有规定,术语“烷基”用于表示直链或支链的饱和烷基,可以是单取代(如-CH₂F)或多取代的(如-CF₃),可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。烷基的例子包括甲基(Me),乙基(Et),丙基(如,n-丙基和异丙基),丁基(如,n-丁基,异丁基,s-丁基,t-丁基),戊基(如,n-戊基,异戊基,新戊基)等。

- 20 除非另有规定,“烯基”指在链的任何位点上具有一个或多个碳碳双键的烷基,可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。烯基的例子包括乙烯基,丙烯基,丁烯基,戊烯基,己烯基,丁间二烯基,戊间二烯基,己间二烯基等。但术语“烯基氧基”是指分别通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些烯基基团,实例包括但不限于CH₂=CH₂-O-、CH₃CH=CH₂-O-。

除非另有规定,“炔基”指在链的任何位点上具有一个或多个碳碳三键的烷基,可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。炔基的例子包括乙炔基,丙炔基,丁炔基,戊炔基等。

- 25 除非另有规定,“环烷基”包括任何稳定的环状或多环烷基,任何碳原子都是饱和的,可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。这些环烷基的实例包括,但不限于,环丙基、降冰片烷基、[2.2.2]二环辛烷、[4.4.0]二环癸烷等。但术语“环烷基氧基”是指分别通过一个氧原子连接到分子的其余



- 30 除非另有规定,“环烯基”包括任何稳定的环状或多环烷基,该烷基在环的任何位点含有一个或多个不饱和的碳-碳双键,可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。这些环烯基的实例包括,但不限于,环戊烯基、环己烯基等。

除非另有规定,“环炔基”包括任何稳定的环状或多环烷基,该烷基在环的任何位点含有一个或多个碳-碳三键,可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。

除非另有规定,术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。

此外，术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如，术语“卤代(C₁-C₄)烷基”意在包括但不仅限于三氟甲基、2, 2, 2-三氟乙基、4-氯丁基和3-溴丙基等等。除非另有规定，卤代烷基的实例包括但不仅限于：三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基，和五氯乙基。

“烷氧基”代表通过氧桥连接的具有特定数目碳原子的上述烷基，除非另有规定，C₁₋₆ 烷氧基包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 和 C₆ 的烷氧基。烷氧基的例子包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和 S-戊氧基。

除非另有规定，术语“芳基”表示多不饱和的芳族烃取代基，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价，它可以是单环或多环（比如 1 至 3 个环；其中至少一个环是芳族的），它们稠合在一起或共价连接。

除非另有规定，术语“杂芳基”是指含有一至四个杂原子的芳基（或环）。在一个示范性实例中，杂原子选自 B、N、O 和 S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮原子任选地被季铵化。杂芳基可通过杂原子连接到分子的其余部分。芳基或杂芳基的非限制性实施例包括苯基、萘基、联苯基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、吡嗪基、恶唑基、苯基-恶唑基、异恶唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、吲哚基、异喹啉基、喹啉基、喹啉基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡啶基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-恶唑基、4-恶唑基、2-苯基-4-恶唑基、5-恶唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吲哚基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和 6-喹啉基。上述任意一个芳基和杂芳基环系的取代基选自下文所述的可接受的取代基。

除非另有规定，芳基在与其它术语联合使用时（例如芳氧基、芳硫基、芳烷基）包括如上定义的芳基和杂芳基环。因此，术语“芳烷基”意在包括芳基附着于烷基的那些原子团（例如苄基、苄乙基、吡啶基甲基等），包括其中碳原子（如亚甲基）已经被例如氧原子代替的那些烷基，例如苯氧基甲基、2-吡啶氧甲基 3-(1-萘氧基)丙基等。

术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应（例如亲和取代反应）所取代的官能团或原子。例如，代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯；氯、溴、碘；磺酸酯基，如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等；酰氧基，如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于：甲酰基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基）；烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧羰基，如苄氧羰基(Cbz)和 9-苄基甲氧羰基(Fmoc)；芳基甲基，如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于：烷基，如甲基、乙基和叔丁基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基）；芳基甲基，如苄基(Bn)，对甲氧基苄基(PMB)、9-苄基甲基(Fm)和二苯基甲基（二苯甲基，DPM）；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词：aq 代表水；eq 代表当量、等量；CDI 代表羰基二咪唑；DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；DMF 代表 *N,N*-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；EtOAc 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；BOC 代表叔丁基羰基是一种胺保护基团；HOAc 代表乙酸；Na(OAc)₃BH 代表醋酸硼氢化钠；THF 代表四氢呋喃；Boc₂O 代表二-叔丁基二碳酸酯；TFA 代表三氟乙酸；Cu(acac)₂ 代表乙酰丙酮铜；DIEA 代表二异丙基乙胺；Xantphos 代表 9,9-二甲基-4,5-双二苯基膦氧杂蒽；Pd(OAc)₂ 代表乙酸钯；Pd(dppf)Cl₂ 代表 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯；K₃PO₄ 代表磷酸钾；K₂CO₃ 代表碳酸钾；NaHCO₃ 代表碳酸氢钠；Na₂CO₃ 代表碳酸钠；HCl 代表氯化氢；Pd/C 代表钯碳；ICl 代表氯化碘；NaH 代表氢化钠，DMAP 代表 4-二甲氨基吡啶，DIPEA/DIEA 代表 *N,N'*-二异丙基乙胺，DPPF 代表 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁，DCE 代表 1,2-二氯乙烷，DME 代表乙二醇二甲醚。

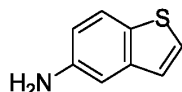
化合物经手工或者 ChemDraw® 软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

15 具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明，其中也公开了其具体实施方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

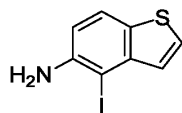
实施例 1

20 化合物 1A:



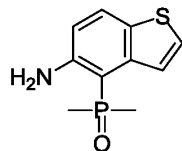
在氮气保护下，将 5-溴苯并噻吩 (10 g, 46.93 mmol)，K₃PO₄ (9.96 g, 46.93 mmol) 和 Cu(acac)₂ (644 毫克，1.16 毫摩尔，0.05 当量) 溶于液氨的 DMF 溶液中 (2M, 50 mL)。反应液在高压反应釜中于 100°C 下反应 12 小时。反应液过滤，滤液浓缩得到粗产品，粗产品经柱层析纯化得到化合物 1A。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.79 (dd, *J* = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 3.67 (br s, 2H)。

化合物 1B:



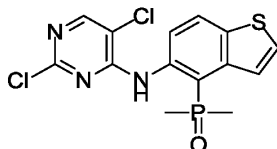
将化合物 1A (3.8 g, 25.47 mmol) 和 NaHCO₃ (4.28 g, 50.93 mmol) 溶入 50 mL 的 DCM 中，再向其中滴加氯化碘 (4.96 g, 30.56 mmol, 1.56 mL)，反应液在 20°C 下反应 1 小时。反应完成后，加入 100 mL 的 DCM，分别用水和饱和食盐水洗涤。合并有机相，干燥后浓缩得化合物 1B。

化合物 1C:



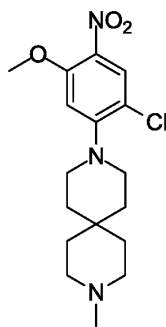
将化合物 1B(0.6 g, 2.18 mmol), 二甲基氧磷(364.76 mg, 3.27 mmol), Xantphos(126.19 mg, 218.10 μ mol), Pd(OAc)₂ (48.96 mg, 218.10 μ mol)和 K₃PO₄ (694.41 mg, 3.27 mmol)溶于 10mL 的 DMF 和 2mL 的 H₂O 中, 氮气保护下在 120°C 下反应 24 小时。反应完毕后, 反应液浓缩, 层析柱纯化后得化合物 1C。

5 化合物 1D:



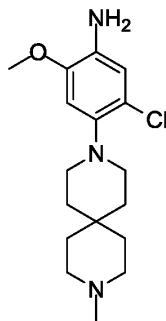
将化合物 1C(0.3 g, 1.33 mmol)溶于 5 mL 的 EtOH 中, 加入 2,4,5-三氯嘧啶(488.59 mg, 2.66 mmol, 303.47 μ L)和 DIEA (688.54 mg, 5.33 mmol, 927.95 μ L), 氮气保护下回流 24 小时。反应完毕后, 反应液浓缩, 层析柱纯化后得化合物 1D。

10 化合物 1E:



将化合物 1-氯-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯和化合物 3-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷溶于 30 mL 的 DMF 中, 加入 K₂CO₃ (5.04 g, 36.48 mmol), 氮气保护下在 60 °C 下反应 8 小时。反应完毕后反应液过滤, 滤液浓缩, 层析柱纯化后得化合物 1E。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 8.05 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.71 - 1.67 (m, 4H), 1.65 - 1.61 (m, 4H)。

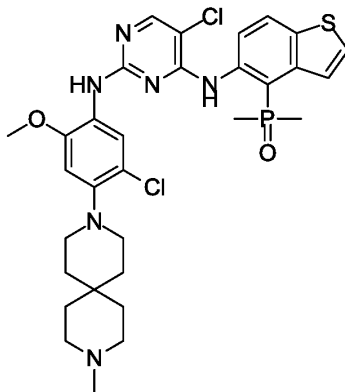
化合物 1F:



将化合物 1E(3.1 g, 8.76 mmol)溶于 30 mL 的 EtOH 中, 加入铁粉 (2.94 g, 52.57 mmol)和氯化铵的水

溶液(4.69 g 氯化铵溶解于 10 mL 水中), 氮气保护下在 90 °C 下反应 2 小时。反应完毕后反应液过滤, 滤液浓缩得化合物 1F。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 6.71 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.73 (br s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.25(m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.81 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.49 (m, 2H)。

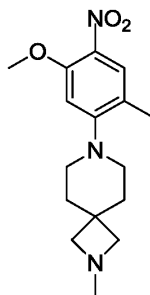
5 化合物 1:



10 将化合物 1D (100 mg, 268.67 μmol)和化合物 1F(87.01 mg, 268.67 μmol)溶于 4 mL 的叔丁醇中, 加入甲烷磺酸(103.28 mg, 1.07 mmol, 76.50 μL)。90 °C 下反应 12 小时。反应完成后将反应液浓缩, 用饱和 NaHCO₃ 调至 pH 值约为 9, DCM 萃取三次。收集有机相, 干燥并浓缩得到粗品。粗品经制备 HPLC 纯化得到化合物 1(40.16 mg, 63.98 μmol)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ = 8.54 (br s, 1H), 8.17 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.30 - 3.16 (m, 4H), 2.96 - 2.88 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.83 (br s, 3H), 1.73 (br s, 4H)。

实施例 2

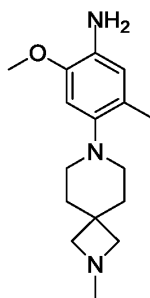
化合物 2A:



15

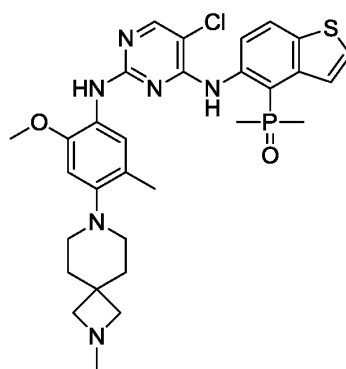
根据化合物 1E 的方法制备, 将化合物 1-氯-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯和化合物 3-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷分别替换为化合物 1-氟-5-甲氧基-2-甲基-4-硝基苯和化合物 2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷, 得化合物 2A。

化合物 2B:



根据化合物 1F 的方法制备，将化合物 1E 替换为化合物 2A，得化合物 2B。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 6.57 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.86 - 3.82 (m, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 3.37 (s, 4H), 2.78 - 2.69 (m, 4H), 2.58 - 2.49 (m, 3H), 2.19 (d, J =15.8 Hz, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 4H)。

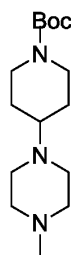
5 化合物 2:



根据化合物 1 的方法制备，将化合物 1F 替换为化合物 2B，得化合物 2。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.54 (br s, 1H), 8.17 (d, J =9.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (d, J =5.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.30 - 3.16 (m, 4H), 2.96 - 2.88 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.83 (br s, 3H), 1.73 (br s, 4H)。

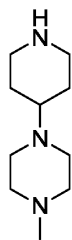
实施例 3

化合物 3A:



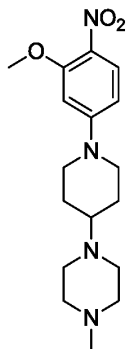
将化合物 4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(20g, 100.38mmol)和化合物 1-甲基哌嗪 (12.06g, 120.45mmol, 13.36mL) 溶解于 200 mL 乙醇中，加入 AcOH (6.03 g, 100.38 mmol, 5.74 mL)和 NaBH(OAc)₃ (42.55 g, 200.76 mmol)。20 °C 反应下 12 小时，反应完毕后加甲醇 (10 mL) 和水(10mL)淬灭，乙酸乙酯(500 mL)萃取。收集有机相并干燥，浓缩得化合物 3A。

化合物 3B:



将化合物 3A (16 g, 56.46 mmol) 溶解于 HCl/MeOH (50 mL, 4M) 中, 0 °C 反应下 12 小时, 反应完毕后浓缩得化合物 3B。

化合物 3C:

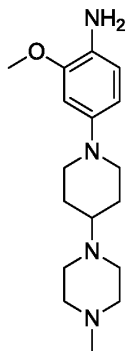


5

根据化合物 1E 的方法制备, 将化合物 1-氯-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯和化合物 3-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷分别替换为化合物 4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯和化合物 1-甲基-4-(4-哌啶基)哌嗪, 得化合物 3C。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 8.02 - 7.88 (m, 1H), 6.40 (dd, *J*=2.5, 9.5 Hz, 1H), 6.29 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.99 - 3.84 (m, 5H), 3.26 - 2.86 (m, 4H), 2.65 - 2.41 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.59 (dq, *J*=4.0, 12.0 Hz, 2H)。

10

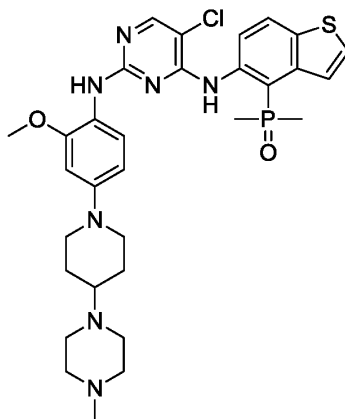
化合物 3D:



根据化合物 1F 的方法制备, 将化合物 1E 替换为化合物 3C, 得化合物 3D。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 6.56 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.45 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J*=2.4, 8.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.45 (br d, *J*=12.2 Hz, 3H), 2.75 - 2.47 (m, 7H), 2.46 - 2.36 (m, 3H), 2.31 - 2.20 (m, 5H), 1.85 (br d, *J*=12.5 Hz, 2H), 1.64 (dq, *J*=3.8, 12.0 Hz, 2H)。

15

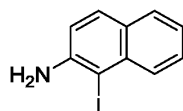
化合物 3:



根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1F 替换为化合物 3D, 得化合物 3。¹H NMR(400MHz, CD₃OD)
 δ = 8.14 (d, J =8.8 Hz, 1H), 8.04 - 7.87 (m, 4H), 7.36 (br d, J =8.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J =2.2 Hz, 1H), 5.98 (br d,
 J =8.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.64 - 3.57 (m, 3H), 2.96 - 2.56 (m, 10H), 2.47 (s, 4H), 2.02 (br d, J =12.5 Hz, 2H),
 5 1.95 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.71 - 1.60 (m, 2H)。

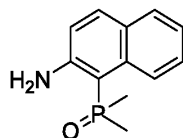
实施例 4

化合物 4A:



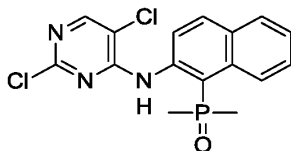
在氮气保护下, 将萘-2-胺(4 g, 27.94 mmol)溶于120 mL DCM和40 mL MeOH的混合溶液中, 加入苄
 10 基三甲基铵二氯碘酸盐 (9.72 g, 27.94 mmol)。反应液在20℃下反应0.5小时。反应完毕后用碳酸氢钠溶
 液洗涤, 收集有机相并浓缩, 得粗产品, 粗产品经柱层析纯化得到化合物4A。¹H NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ = 8.00 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J =8.3, 17.6 Hz, 2H), 7.54 (ddd, J =1.2, 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m,
 1H), 6.99 (d, J =8.8 Hz, 1H), 4.47 (br s, 2H)。

化合物 4B:



15 根据化合物 1C 的方法制备, 将化合物 1B 替换为化合物 4A, 得化合物 4B。¹H NMR (400MHz,
 CDCl₃) δ = 7.66 (d, J =8.8 Hz, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 6.76 (dd,
 J =3.6, 8.8 Hz, 1H), 6.51 (br s, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 2H); LC-MS (ESI): m/z : 220.1 [M+1]。

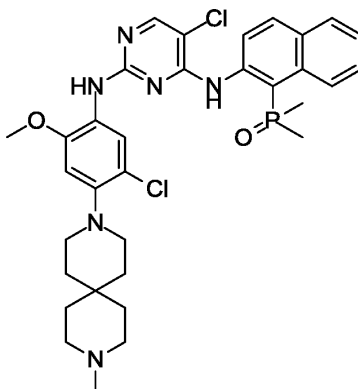
化合物 4C:



20 根据化合物 1D 的方法制备, 将化合物 1C 替换为化合物 4B, 得化合物 4C。¹H NMR (400MHz,
 CDCl₃) δ = 13.05 (s, 1H), 8.62 (dd, J =4.0, 9.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, J =9.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J =8.0 Hz,

1H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=7.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=7.2, 7.2$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

化合物 4:

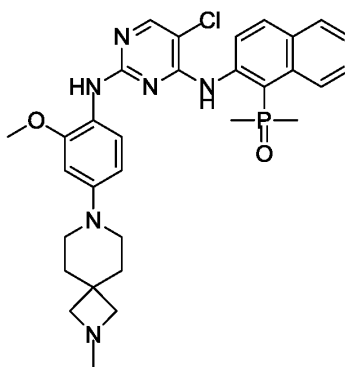


5 根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1D 替换为化合物 4C, 得化合物 4。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ = 8.45 (s, 1H), 8.24 - 8.17 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.63 (ddd, $J=1.2, 7.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=7.2, 7.2$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.32 - 3.12 (m, 4H), 2.98 - 2.90 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.05 - 1.49 (m, 8H); LC-MS (ESI): m/z : 653.0 [M+1]。

10

实施例 5

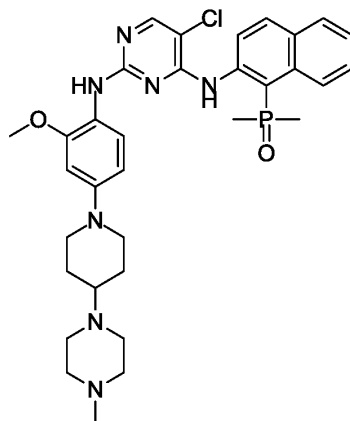
化合物 5:



15 根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1D 和化合物 1F 分别替换为化合物 4C 和 2B, 得化合物 5。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.56 (br s, 1H), 8.30 - 8.21 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 6.62 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.09 - 2.97 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 4H); LCMS (ESI) : m/z : 591.1 [M+1]。

实施例 6

化合物 6:

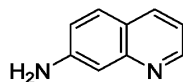


根据化合物 1 的方法制备，将化合物 1D 和化合物 1F 分别替换为化合物 4C 和 3D，得化合物 6。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ = 8.54 (br s, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J =9.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 6.63 (d, J =2.4 Hz, 1H), 6.13 (d, J =8.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (d, J =12.4 Hz, 2H), 2.79 (br s, 6H), 2.71 - 2.61 (m, 3H), 2.61 - 2.38 (m, 5H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (br d, J =12.8 Hz, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 2H); LCMS (ESI): m/z : 634.1 $[\text{M}+1]$ 。

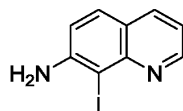
实施例 7

化合物 7A:



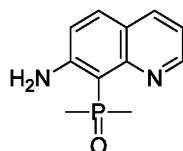
10 将 7-硝基喹啉(7 g, 40.19 mmol 溶于 120 mL 甲醇中，在氮气氛围下加入 Pd/C (10%, 1 g)。氢气置换 3 次在，在氢气氛围中 20 下搅拌 12 小时。反应完毕后，过滤，滤液浓缩得化合 7A。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ = 8.75 (dd, J =1.8, 4.3 Hz, 1H), 7.98 (dd, J =0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J =2.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, J =4.4, 8.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J =2.3, 8.5 Hz, 1H), 3.98 (br s, 2H)。

化合物 7B:



15 将化合物 7A (2.5 g, 17.34 mmol) 溶于 75 mL AcOH 中，ICl (3.10 g, 19.07 mmol, 973.85 μL)溶于 25 mL 醋酸后滴加到反应液中，反应在 20°C 下搅拌 1 小时。反应完毕后，旋干醋酸，加乙酸乙酯萃取稀释，依次用水、饱和食盐水洗涤，收集有机相并干燥，浓缩后得到粗品，粗品经柱层析得化合物 7B。
20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ = 8.88 (dd, J =1.5, 4.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, J =1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J =8.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, J =4.3, 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J =8.5 Hz, 1H), 5.10 - 4.63 (m, 2H)。

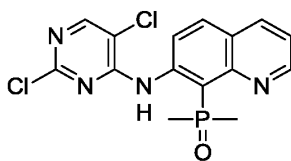
化合物 7C:



根据化合物 1C 的方法制备，将化合物 1B 替换为化合物 7B，得化合物 7C。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,

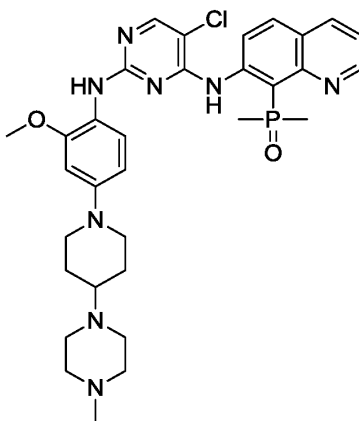
CDCl_3) $\delta = 8.63$ (dd, $J=1.8, 4.3$ Hz, 1H), 7.88 (td, $J=1.5, 7.9$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=4.4, 8.1$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J=3.9, 8.8$ Hz, 1H), 6.73 - 6.23 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

化合物 7D:



- 5 根据化合物 1D 的方法制备, 将化合物 1C 替换为化合物 7C, 得化合物 7D。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta = 13.31$ (s, 1H), 8.93 (dd, $J=3.9, 9.2$ Hz, 1H), 8.82 (dd, $J=1.8, 4.3$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=4.3, 8.3$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

化合物 7:

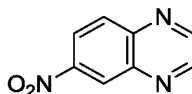


- 10 根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 3D 替换为化合物 7D, 得化合物 7。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) $\delta = 8.92 - 8.79$ (m, 2H), 8.50 (br s, 1H), 8.23 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=4.3, 8.2$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (br d, $J=12.2$ Hz, 2H), 2.99 - 2.65 (m, 10H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.04 (br d, $J=12.5$ Hz, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 2H)

15

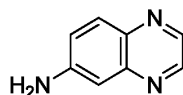
实施例 8

化合物 8A:



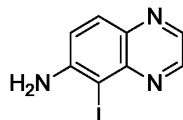
- 20 将 4-硝基苯-1,2-二胺(10 g, 65.30 mmol)溶于 100 mL 乙醇中, 加入乙二醛 (4.55 g, 78.36 mmol, 4.10 mL)。80°C 下搅拌 15 小时。反应完毕后, 过滤, 滤饼烘干后得化合物 10A。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 9.18$ (s, 2H), 8.93 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.58 (dd, $J=2.4, 9.2$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=9.2$ Hz, 1H); LC-MS (ESI) (5-95AB): m/z : 176.1 $[\text{M}+1]$ 。

化合物 8B:



根据化合物 1F 的方法制备, 将化合物 1E 替换为化合物 8A, 得化合物 8B。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.60 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.45 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=2.4, 9.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H)。LC-MS (ESI) (5-95AB): *m/z*: 146.2 [M+1]。

5 化合物 8C:



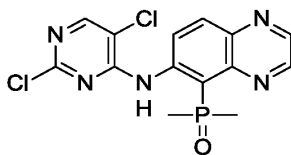
根据化合物 7B 的方法制备, 将化合物 7A 替换为化合物 8B, 得化合物 8C。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.76 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.56 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.38 (br s, 2H)。LC-MS (ESI) (5-95AB): *m/z*: 271.9 [M+1]。

10 化合物 8D:



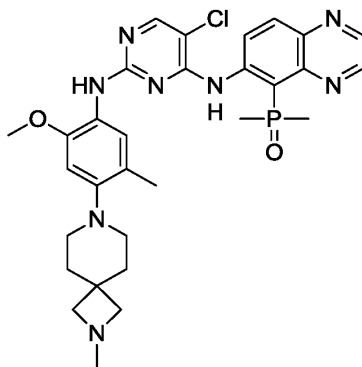
根据化合物 1C 的方法制备, 将化合物 1B 替换为化合物 8C, 得化合物 8D。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.61 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.38 (br s, 2H), 1.89(s, 3H), 1.85(s, 3H)。LC-MS (ESI) (5-95AB): *m/z*: 222.1 [M+1]。

15 化合物 8E:



根据化合物 1D 的方法制备, 将化合物 1C 替换为化合物 8D, 得化合物 8E。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 13.20 (s, 1H), 9.12 (dd, *J*=4.0, 9.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); LC-MS (ESI): *m/z*: 367.9 [M+1]。

20 化合物 8:



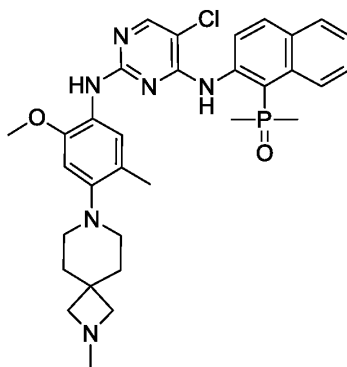
根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1D 和化合物 1F 分别替换为化合物 8E 和 2B, 得化合物 8。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 12.90 (s, 1H), 9.09 - 8.96 (m, 1H), 8.87 (dd, J =2.0, 7.6 Hz, 2H), 8.31 - 8.24 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (d, J =9.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.10 (s, 4H), 2.77 (t, J =5.2 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.84 (t, J =5.2 Hz, 4H); LC-MS (ESI): m/z : 607.1

5 [M+1]。

实施例 9

化合物 9:

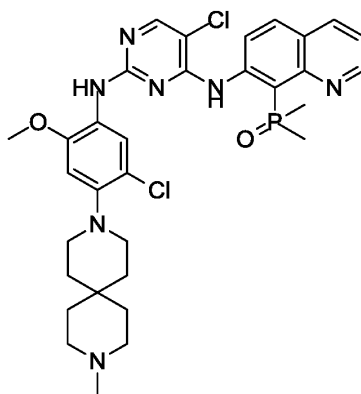


根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1D 和化合物 1F 分别替换为化合物 4C 和 2B, 得化合物 9。

10 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.57 (s, 1H), 8.27 (d, J =8.8 Hz, 1H), 8.24 - 8.19 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, J =9.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J =7.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.53 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.58 - 3.50 (m, 4H), 2.79 - 2.71 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 4H), 1.79 (s, 3H).

实施例 10

化合物 10:



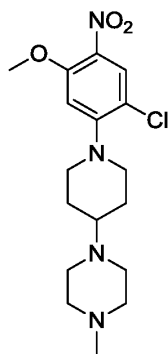
15

根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1D 替换为化合物 7D, 得化合物 10。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.83 (dd, J =1.7, 4.4 Hz, 1H), 8.71 (dd, J =3.7, 9.0 Hz, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.20 (br d, J =8.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (d, J =9.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J =4.3, 8.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.24 (br s, 4H), 3.04 - 2.92 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.93 - 1.59 (m, 8H).

20

实施例 11

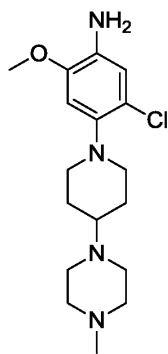
化合物 11A:



根据化合物 1E 的方法制备，将 1-氯-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯和化合物 3-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷替换为化合物 1-氯-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯和化合物 1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪，得化合物 11A。

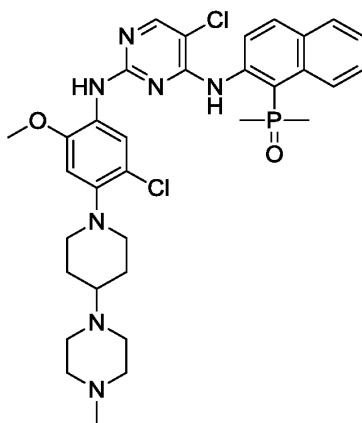
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 6.79 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.24 - 2.76 (m, 8H), 2.72 (br s, 1H),
5 2.71 - 2.65 (m, 2H), 2.02 (br d, $J=10.8$ Hz, 2H), 1.89 - 1.71 (m, 2H)。

化合物 11B:



根据化合物 1F 的方法制备，将化合物 1E 替换为化合物 11A，得化合物 11B。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 8.04 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 3H), 3.65 (br d, $J=12.1$ Hz, 2H), 2.81 - 2.73 (m, 2H), 2.66
10 (br s, 4H), 2.56 - 2.37 (m, 5H), 2.31 (s, 3H), 1.98 (br d, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 2H)。

化合物 11:

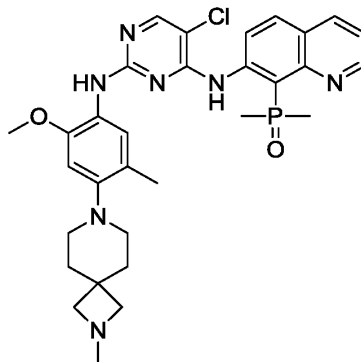


根据化合物 1 的方法制备，将化合物 1D 和化合物 1F 分别替换为化合物 4C 和 11B，得化合物 11。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.23 (br d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.16 - 8.10 (m, 1H), 8.02 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.76
15 - 7.55 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 4.01 (br s, 2H), 3.92 (s, 5H), 3.73 (br s, 3H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.50 (br d, $J=10.1$

Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.86 (br t, $J=11.5$ Hz, 2H), 2.36 (br d, $J=11.5$ Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 2H)

实施例 12

化合物 12:



5

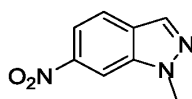
根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1D 和化合物 1F 分别替换为化合物 2B 和 7D, 得化合物 12。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.84 (br d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.79 (br dd, $J=3.7, 9.0$ Hz, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.22 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (br d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.44 (dd, $J=4.3, 8.2$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.01 (br s, 4H), 3.84 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.82 (br s, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (br s, 4H).

10

实施例 13

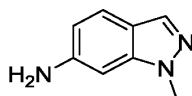
化合物 13A:



将 6-硝基-1H-吲唑(25 g, 153.25 mmol)溶于 200 mL DMF, 在 0°C 下分批加入 NaH (6.74 g, 168.57 mmol, 60%纯度)后, 0°C 下分批加入 MeI (23.93 g, 168.57 mmol, 10.49 mL)。25 $^\circ\text{C}$ 下反应 1 小时。反应完毕后, 将反应液倒入 500 mL 水中, EtOAc 萃取, 收集有机相并依次用 20 mL 水、20 mL 饱和食盐水洗涤, 收集有机相干燥并浓缩得粗品。粗品经柱层析分离得化合物 13A。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.71 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 4.19 (s, 3H)。

15

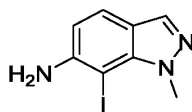
化合物 13B:



根据化合物 1F 的方法制备, 将化合物 1E 替换为化合物 13A, 得化合物 13B。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.68 (s, 1H), 7.36 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J=2.0, 8.6$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)。

20

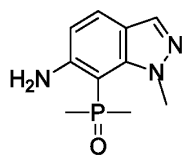
化合物 13C:



25

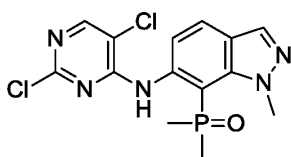
根据化合物 7B 的方法制备, 将化合物 7A 替换为化合物 13B, 得化合物 13C。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.76 (s, 1H), 7.40 (d, J =8.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J =8.3 Hz, 1H), 4.38 (s, 3H)。

化合物 13D:



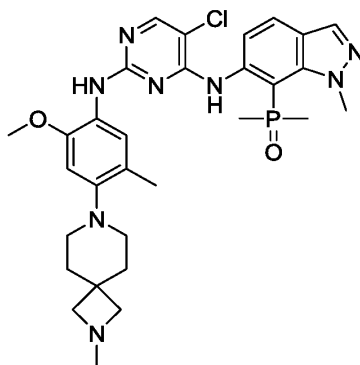
- 5 根据化合物 1C 的方法制备, 将化合物 1B 替换为化合物 13C, 得化合物 10D。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.81 (d, J =1.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J =1.1, 8.7 Hz, 1H), 6.55 (dd, J =3.2, 8.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)。

化合物 13E:



- 10 根据化合物 1D 的方法制备, 将化合物 1C 替换为化合物 13D, 得化合物 13E。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.38 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (br d, J =8.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J =2.8, 8.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.84 (s, 3H)。

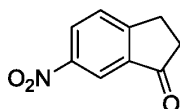
化合物 13:



- 15 根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1D 替换为化合物 13E, 化合物 1F 替换为化合物 2B, 得化合物 13。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.56 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (d, J =1.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (dd, J =1.1, 8.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (dd, J =2.9, 8.6 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.37 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.21 (s, 4H), 2.57 (br s, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.76 (s, 7H)。

实施例 14

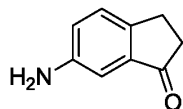
- 20 化合物 14A:



将 2,3-二氢-1H-茚-1-酮(10 g, 75.67 mmol, 9.09 mL)溶于 100 mL 浓硫酸中, 在 0°C 下加入 KNO₃

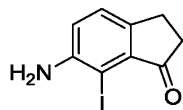
(8.03 g, 79.45 mmol)。0-5°C 下反应 1.5 小时。反应完毕后，将反应液倒入 300 mL 水中，过滤后滤饼用 EtOAc 溶解并干燥，浓缩后粗品。粗品经柱层析纯化得化合物 14A。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.60 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J*=2.3, 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.34 - 3.27 (m, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 2H)。

5 化合物 14B:



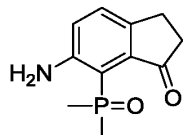
根据化合物 1F 的方法制备，将化合物 1E 替换为化合物 14A，得化合物 14B。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.81 (br s, 2H), 3.09 - 3.00 (m, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 2H); LCMS (ESI) *m/z*: 147.9 [M+1]。

10 化合物 14C:



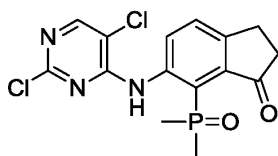
根据化合物 7B 的方法制备，将化合物 7A 替换为化合物 14B，得化合物 14C。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.26 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.86 - 2.81 (m, 2H), 2.65 - 2.60 (m, 2H); LCMS (ESI) *m/z*: 273.9 [M+1]。

15 化合物 14D:



根据化合物 1C 的方法制备，将化合物 1B 替换为化合物 14C，得化合物 14D。LCMS (ESI) *m/z*: 223.9 [M+1]。

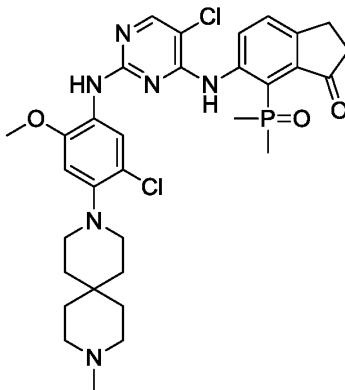
化合物 14E:



20

根据化合物 1D 的方法制备，将化合物 1C 替换为化合物 14D，得化合物 14E。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.09 (s, 1H), 8.84 (dd, *J*=3.5, 8.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.21 - 3.16 (m, 2H), 2.80 - 2.75 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LC-MS (ESI) *m/z*: 369.9 [M+1]。

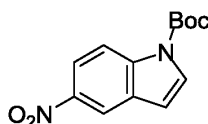
化合物 14:



根据化合物 1 的方法制备,将化合物 1D 替换为化合物 14E,得化合物 14。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.60 (s, 1H), 8.61 (br d, *J*=6.6 Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (br d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 2.93 (m, 4H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.60 (m, 8H); LCMS (ESI) *m/z*: 657.0 [M+1]。

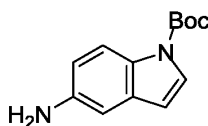
实施例 15

化合物 15A:



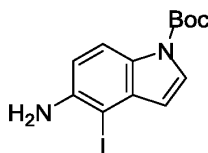
室温下,向 5-硝基-1*H*-吲哚(10 g, 61.6 mmol),和 Boc₂O (14.1 g, 64.7 mmol, 14.9 mL)的四氢呋喃(100 mL)溶液中加入 DMAP (376 mg, 3.08 mmol),搅拌 1 小时。反应结束后将反应液浓缩,石油醚打浆后得到化合物 15A。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.52 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H), 8.17 - 8.35 (m, 2 H), 7.76 (d, *J*=3.76 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.74 (d, *J*=3.64 Hz, 1 H), 1.72 (s, 9 H), 1.59 (s, 7 H)。

化合物 15B:



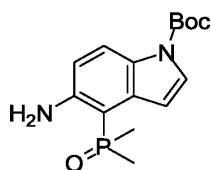
根据化合物 7A 的制备方法,将化合物 15A 替换为化合物 7-硝基喹啉,得化合物 15B。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.58 (s, 13 H), 3.41 (s, 1 H), 3.52 (br s, 2 H), 6.32 (d, *J*=3.67 Hz, 1 H), 6.64 (dd, *J*=8.68, 2.20 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.36 - 7.51 (m, 1 H), 7.74 - 7.93 (m, 1 H)。

化合物 15C:



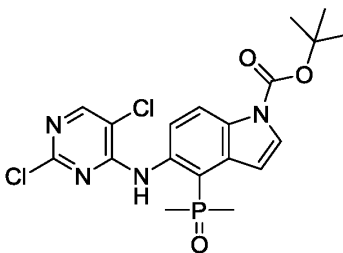
根据化合物 1B 的制备方法,将化合物 15B 替换为化合物 1A,得化合物 15C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.58 (s, 9 H), 6.34 (d, *J*=3.67 Hz, 1 H), 6.69 (d, *J*=8.68 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.43 - 7.56 (m, 1 H), 7.83 (br d, *J*=8.44 Hz, 1 H)。

化合物 15D:



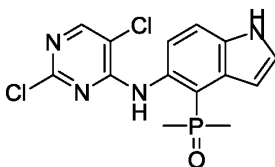
根据化合物 1C 的制备方法, 将化合物 1B 替换为化合物 15C, 得化合物 15D。¹H NMR (400 MHz, m) δ ppm 1.57 (s, 9 H), 2.88 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 6.47 - 6.56 (m, 1H), 6.59 (d, $J=3.91$ Hz, 1 H), 6.75 (dd, $J=9.05, 4.16$ Hz, 4 H)。

化合物 15E:



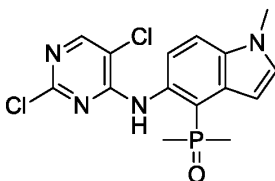
根据化合物 1D 的制备方法, 将化合物 1C 替换为化合物 15D, 得化合物 15E。

化合物 15F:



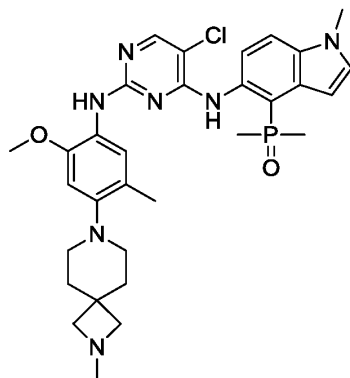
将化合物 15E(1.5 g, 3.29 mmol)溶解于 20 mL DCM 中, 加入 TFA (3.76 g, 32.9 mmol, 2.44 mL), 室温下反应 1 小时。反应完毕后浓缩有机相, 通过制备分离 HPLC 纯化得到化合物 15F。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.88 (s, 1H), 8.45 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

化合物 15G:



向化合物 15F(0.53g, 1.49 mmol)的 DMF (10ml) 溶液中加入钠氢 (59.9 mg, 1.49 mmol, 60% 纯度) 和碘甲烷 (211 mg, 1.49 mmol, 92.9 μ L), 降温至 0℃下反应 1 小时。反应完毕后加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩, 通过薄层制备色谱纯化得化合物 15G。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.52-8.49 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)。

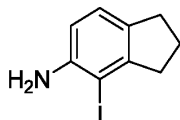
化合物 15:



根据化合物 1 的制备方法, 将化合物 1D 替换为化合物 15G, 1F 替换为化合物 2B, 得化合物 15。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.31 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.41 (dd, *J*=9.16, 3.76 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J*=9.29 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.34 (d, *J*=3.01 Hz, 1 H), 3.86 (m, 8 H), 3.72 (s, 3H), 2.76 (m, 7H), 2.11 (s, 3H), 2.03-1.98 (m, 9H)。

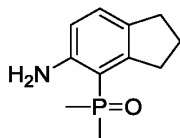
实施例 16

化合物 16A:



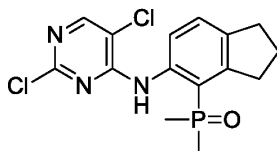
根据化合物 1B 的方法制备, 将化合物 1A 替换为化合物 2,3-二氢-1H-茚-5-胺, 得化合物 16A。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.26 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 2.96-2.96 (m, 4H), 2.76-2.73 (m, 2H)。

化合物 16B:



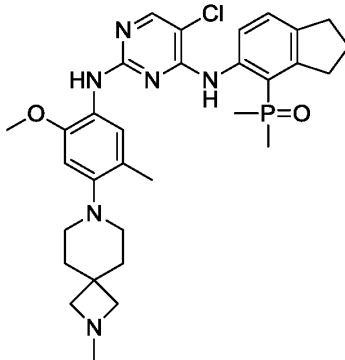
根据化合物 1C 的方法制备, 将化合物 1B 替换为化合物 16A, 得化合物 16B。根据化合物 1C 的方法制备, 将化合物 1B 替换为化合物 16A, 得化合物 16B。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.11 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.47 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 2.84-2.76 (m, 4H), 2.08-2.06 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.81 (s, 3H)。

化合物 16C:



根据化合物 1D 的方法制备, 将化合物 1C 替换为化合物 16B, 得化合物 16C。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 12.18 (s, 1H), 8.41 (dd, *J*=3.9, 8.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.47 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 2.93 (t, *J*=7.4 Hz, 4H), 2.15 (quint, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)。

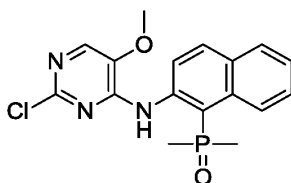
化合物 16:



根据化合物 1 的方法制备，将化合物 1D 替换为化合物 16C，化合物 1F 替换为化合物 2B，得化合物 16。¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.50 (s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.09 (br dd, *J*=3.2, 8.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.45 (br s, 3H), 2.97 (br t, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.80 (br t, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.73 (br s, 4H), 2.56 - 2.52 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.87 (br s, 4H), 1.80 (s, 3H), 1.76 (s, 3H)。

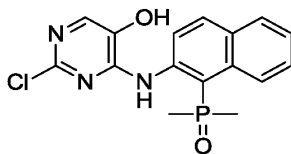
实施例 17

化合物 17A:



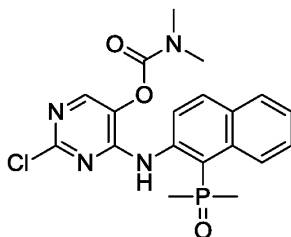
10 根据化合物 1D 的方法制备，将化合物 2,4,5-三氯嘧啶替换为化合物 2,4-二氯-5-甲氧基嘧啶，化合物 1C 替换为化合物 4B，得化合物 17A。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.78 (s, 1 H), 8.65 - 9.42 (m, 1 H), 8.02 (d, *J*=9.29 Hz, 1 H), 7.68 (d, *J*=8.56 Hz, 1 H), 7.49 - 7.57 (m, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 1 H), 7.31 - 7.39 (m, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 2.50 (s, 3H), 2.09(s, 3 H), 2.06(s, 3 H)。

化合物 17B:



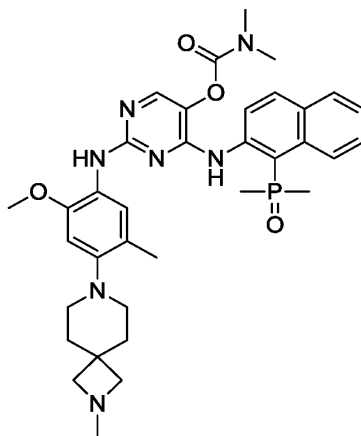
15 化合物 17A (0.94 g, 2.60 mmol) 溶于 25mL DCE 中，加入 BBr₃ (6.51 g, 25.9 mmol, 2.50 mL)，氮气置换 3~5 次，室温 25°C 左右搅拌 2 小时，升温到 80°C 搅拌 1 小时。将反应液冷却到 0°C 加饱和 NaHCO₃ 溶液调至 pH 到 7~8，过滤后滤液用 DCM 萃取，有机相干燥浓缩，得化合物 17B。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.05 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 6.54 (s, 1 H), 7.47 - 7.53 (m, 1 H), 7.60 (ddd, *J*=8.50, 6.91, 1.47 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.92 - 8.04 (m, 2 H), 8.13 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H), 8.64 (dd, *J*=9.41, 3.55 Hz, 1 H), 12.73 (br s, 1 H)。LCMS (ESI):m/z: 348.0 [M+1]。

化合物 17C:



将化合物 17B (0.2 g, 575 μmol) 和 *N,N*-二甲基氨基甲酰氯 (92.7 mg, 862 μmol , 79.3 μL) 溶于 4mL DMF 中, 加入 K_2CO_3 (158 mg, 1.15 mmol), 25°C 下搅拌 2 小时。反应完成后反应液加入 EtOAc 稀释, 饱和食盐水洗涤两次, 有机相干燥浓缩, 得化合物 17C。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.13 (d, $J=13.05$ Hz, 6 H), 3.07 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 7.46 (t, $J=7.03$ Hz, 1 H), 7.51 - 7.57 (m, 1 H), 7.69 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H), 8.04 (d, $J=9.29$ Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.80 (dd, $J=9.16, 3.89$ Hz, 1 H), 12.87 (s, 1 H)。LC-MS (ESI): m/z : 419.0 [M+1]。

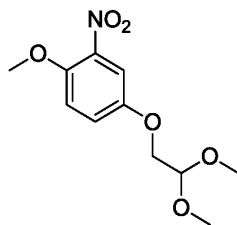
化合物 17:



根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1D 替换为化合物 17C, 化合物 1F 替换为化合物 2B, 得化合物 17。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.85 (br s, 4 H), 2.03 (s, 3 H), 2.07 (br d, $J=10.03$ Hz, 6 H), 2.40 (s, 3 H), 2.75 (br s, 4 H), 2.92 (s, 3 H), 3.12 - 3.18 (m, 4 H), 3.22 (s, 4 H), 3.80 (s, 3 H), 6.71 (s, 1 H), 7.43 - 7.51 (m, 1 H), 7.52 - 7.66 (m, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 7.86 - 8.03 (m, 4 H), 8.33 (s, 1 H), 8.71 (br d, $J=5.87$ Hz, 1 H), 12.52 (s, 1 H)。LCMS (ESI): m/z : 658.1 [M+1]。

实施例 18

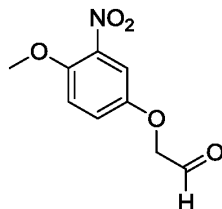
化合物 18A:



将化合物 4-甲氧基-3-硝基苯酚 (1.25 g, 7.39 mmol) 和化合物 2-溴-1,1-二甲氧基乙烷 (1.60 g, 8.13 mmol) 溶解于 DMF (15 mL) 中, 加入 K_2CO_3 (1.12 g, 8.13 mmol), 在 100°C 下搅拌 4 小时。加 10 mL 水

淬灭, 100 mL 乙酸乙酯萃取三次, 有机相合并, 用饱和食盐水洗涤两次, 干燥浓缩得粗品。(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.28-1.25 (m, 6 H), 3.78-3.65 (m, 4 H), 3.92 (s, 3 H), 4.02-4.00 (m, 2 H), 4.85 (m, 1 H), 7.28-7.15 (m, 1 H), 7.03 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H)。

化合物 18B:

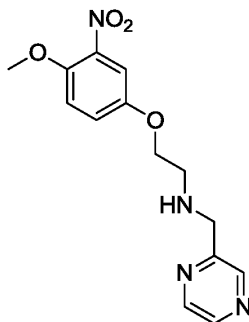


5

将化合物 18A (1.95 g, 6.88 mmol) 溶解于 THF (30 mL) 中, 加入盐酸溶液 (0.5 M, 223.80 mL), 在 70°C 下搅拌 12 小时。加 10 mL 水淬灭, 100 mL 乙酸乙酯萃取三次, 有机相合并, 用饱和食盐水洗涤两次, 干燥浓缩得化合物 18B。(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.95 (s, 3 H), 4.65 (s, 2 H), 7.09 (m, 1 H), 7.25 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 9.86 (s, 1H)。

10

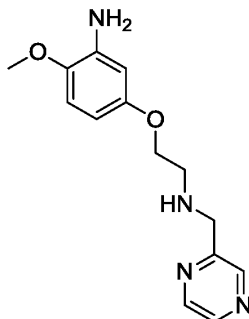
化合物 18C:



25 °C 下, 将化合物 18B (200 mg, 947 μ mol) 溶解于 10mL 的 DCE 混合溶液中依次加入和吡啶-2-基甲胺(206 mg, 1.89 mmol), 醋酸(113 mg, 1.89 mmol, 108 μ L)和醋酸硼氢化钠(602 mg, 2.84 mmol), 室温下搅拌 12 小时。反应完毕后向反应液中加入饱和 NaHCO₃ 水溶液, 调至 pH 约为 9, DCM 萃取三次, 有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥后浓缩, 薄层层析法纯化得化合物 18C。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.64 (s, 1H), 8.38-8.40 (m, 3H), 7.24 - 7.42 (m, 1 H), 6.93 - 7.21 (m, 2 H), 4.03 - 4.30 (m, 4 H), 3.91 (s, 3 H), 3.01 - 3.18 (m, 2 H)。

15

化合物 18D:

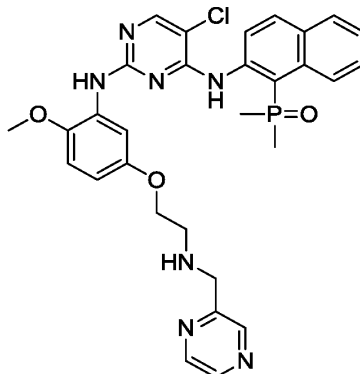


20

根据化合物 1F 的方法制备, 将化合物 1E 替换为化合物 18C, 得化合物 18D。 ¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ ppm 8.67 (s, 1 H), 8.54 - 8.57 (m, 1 H), 8.49 (d, $J=2.38$ Hz, 1 H), 6.70 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H), 6.37 (d, $J=2.89$ Hz, 1 H), 6.27 (dd, $J=8.78, 2.89$ Hz, 1 H), 4.03 - 4.10 (m, 4 H), 3.82 (s, 3 H), 3.06 (t, $J=5.21$ Hz, 2 H)。

化合物 18:

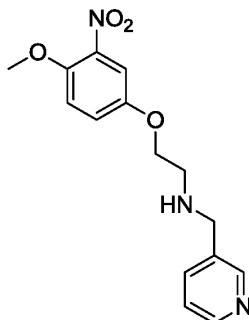


- 5 根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1F 替换为化合物 18D, 化合物 1D 替换为化合物 4C, 得化合物 18。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.05 - 2.19 (m, 7 H), 2.79 (br s, 2 H), 3.61 - 3.75 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 4.04 (s, 2 H), 6.54 (dd, $J=8.80, 2.81$ Hz, 1 H), 6.88 (d, $J=8.93$ Hz, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 7.60 (br t, $J=7.70$ Hz, 1 H), 7.82 (d, $J=2.69$ Hz, 1 H), 7.93 (br d, $J=7.95$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J=9.05$ Hz, 1 H), 8.11 - 8.22 (m, 2 H), 8.31 (dd, $J=9.05, 3.91$ Hz, 1 H), 8.44 - 8.67 (m, 4 H)。

10

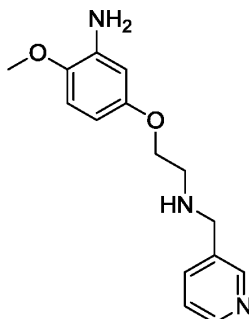
实施例 19

化合物 19A:



根据化合物 18A 的方法制备, 将化合物吡嗪-2-基甲胺替换为化合物吡啶-3-基甲胺, 得化合物 19A。

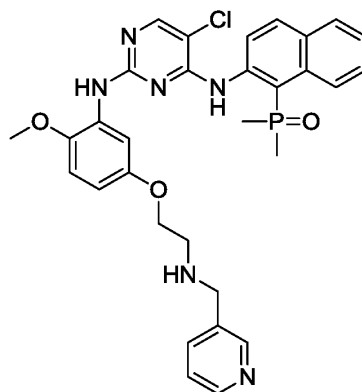
化合物 19B:



15

根据化合物 1F 的方法制备, 将化合物 1E 替换为化合物 19A, 得化合物 19B。

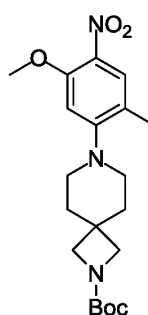
化合物 19:



根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1F 替换为化合物 19B, 化合物 1D 替换为化合物 4C, 得化合物 19。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.60 - 8.42 (m, 3H), 8.29 (dd, J =3.9, 9.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J =8.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (d, J =9.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J =8.1 Hz, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.62 (ddd, J =1.5, 6.9, 8.5 Hz, 1H), 7.53 (t, J =7.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 6.89 (d, J =8.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, J =3.2, 8.8 Hz, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 5H), 3.74 - 3.55 (m, 2H), 2.67 (br t, J =5.0 Hz, 2H), 2.19 - 2.06 (m, 7H)。

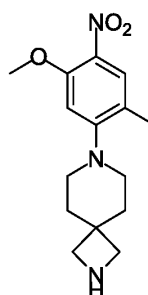
实施例 20

化合物 20A:



根据化合物 1E 的方法制备, 将化合物化合物 1-氯-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯和化合物 3-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷分别替换为化合物 1-氟-5-甲氧基-2-甲基-4-硝基苯和化合物 2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯, 得化合物 20A。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.48 (s, 9 H), 1.90 - 1.98 (m, 4 H), 2.26 (s, 3 H), 2.91 - 2.95 (m, 4 H), 3.73 (s, 4 H), 3.96 (s, 3 H), 6.54 (s, 1 H), 7.82 - 7.86 (m, 1 H)。

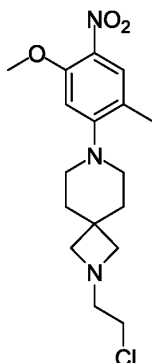
化合物 20B:



将化合物 20A(2.14 g, 5.47 mmol) 溶解于 DCM (15 mL)中, 加入 TFA (6.23 g, 54.67 mmol, 4.05 mL),

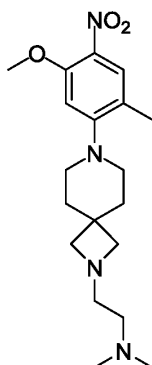
25℃下搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩，即得化合物 20B。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.05 - 2.09 (m, 4 H), 2.28 (s, 3 H), 2.98 - 3.02 (m, 4 H), 3.33 (s, 4 H), 3.94 (s, 3 H), 6.74 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H)。

化合物 20C:



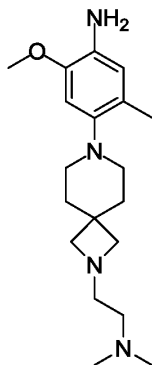
- 5 将化合物 20B 和化合物 2-氯乙醛溶解在 5mL 的 DCM 中，加入醋酸（43.19 微升）和醋酸硼氢化钠（218.2 毫克, 1.03 毫摩尔），20℃下反应 2 小时。加水淬灭，乙酸乙酯萃取得有机相。有机相用饱和食盐水洗一次，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗品。粗品再经过薄层制备色谱板分离，得化合物 20A。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.77 (s, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 3.93 - 3.95 (m, 3 H), 3.60 - 3.64 (m, 2 H), 3.41 (s, 4 H), 3.04 (t, *J*=6.15 Hz, 2 H), 2.95 - 2.99 (m, 4 H), 2.26 (s, 3 H), 2.03 (s, 2 H), 1.97 - 2.00 (m, 4 H)。

- 10 化合物 20D:



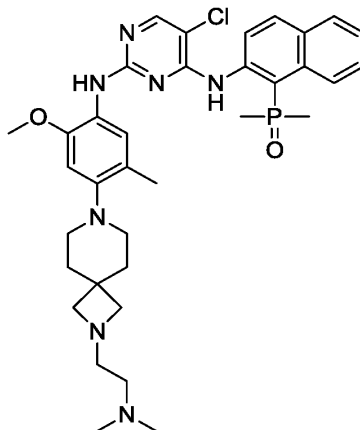
将化合物 20C 溶解于 5mL EtOH 中，加入二甲胺的乙醇溶液(2 M, 10.8 mL)，加热到 90℃ 反应 12 小时。反应完毕后反应液浓缩得化合物 20D。

化合物 20E:



根据化合物 1F 的方法制备, 将化合物 1E 替换为化合物 20D, 得化合物 20E。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.94 - 1.97 (m, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.41 - 2.46 (m, 6 H), 2.58 - 2.66 (m, 3 H), 2.67 - 2.79 (m, 4 H), 3.01 (t, $J=6.53$ Hz, 2 H), 3.50 - 3.56 (m, 4 H), 3.82 (s, 3 H), 6.62 (d, $J=2.76$ Hz, 2 H)。

化合物 20:



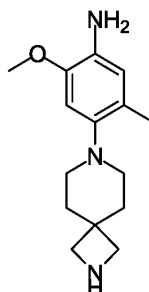
5

根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1F 替换为化合物 20E, 化合物 1D 替换为化合物 4C, 得化合物 20。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 12.48 (br s, 1H), 8.38 (br d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.28 (br s, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 2H), 7.91 (br d, $J=10.0$ Hz, 2H), 7.59 (br t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.77 - 3.75 (m, 3H), 3.38 (s, 4H), 2.88 (br t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.72 (br s, 4H), 2.48 - 2.44 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.86 (br s, 4H)。

10

实施例 21

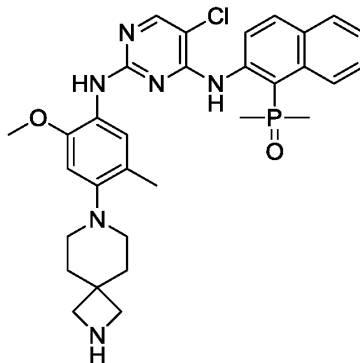
化合物 21A:



根据化合物 1F 的制备方法, 将化合物 20B 替换为化合物 1E, 得化合物 21A。

15

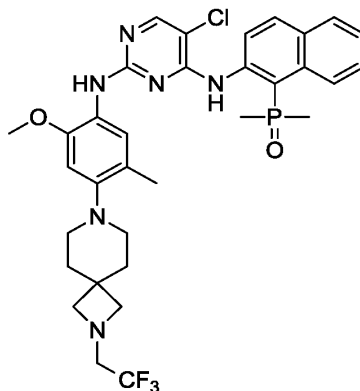
化合物 21B:



根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1F 替换为 21A, 化合物 1D 替换为化合物 4C, 得化合物 21B。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 12.46 (s, 1H), 8.64 (dd, J =3.5, 9.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, J =9.3 Hz, 1H), 7.87 (br d, J =7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J =8.5 Hz, 1H), 7.56 (t, J =7.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.77 (br s, 4H), 2.51 (br s, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.01 (br s, 4H)。

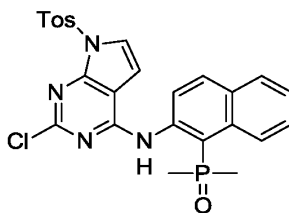
化合物 21:



将化合物 21B(0.1 g, 169 μmol)和三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯(392 mg, 1.69 mmol)溶于 5 mL DMF 中, 加入 DIPEA (87.4 mg, 676 μmol), 加热到 40°C 搅拌 2 小时。反应完毕后浓缩反应液, 加入饱和食盐水淬灭, EtOAc 萃取, 有机相干燥浓缩, 粗品经制备 HPLC 纯化得化合物 21。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.79 (s, 3 H), 1.87 - 1.97 (m, 4 H), 2.10 (s, 3 H), 2.13 (s, 2 H), 2.66 - 2.85 (m, 4 H), 3.20 (q, J =9.78 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.65 (br s, 5 H), 4.78 - 4.85 (m, 2 H), 6.66 (s, 1 H), 7.54 - 7.67 (m, 3 H), 7.94 (d, J =8.29 Hz, 1 H), 8.01 (d, J =8.95 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.22 (dd, J =9.17, 4.03 Hz, 1 H), 8.27 (d, J =8.80 Hz, 1 H)。 LC-MS (ESI): m/z : 673.0 $[\text{M}+1]$ 。

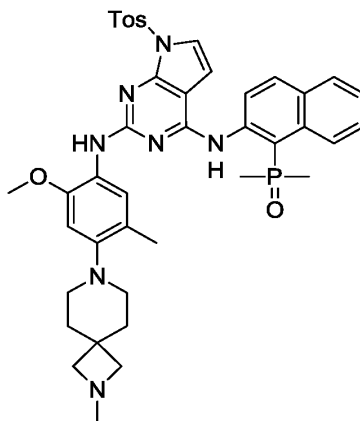
实施例 22

化合物 22A:



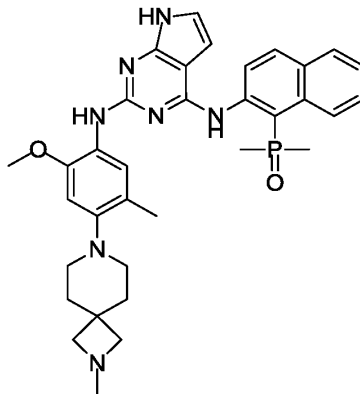
将化合物 2,4-二氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶和化合物 4B 溶解于 25 mL 的异丁醇中，加入甲烷磺酸 (842.54 mg, 8.77mmol, 624.10 μ L)，在 110 °C 反应 12 小时。反应完毕后反应液浓缩，粗品用柱层析分离得化合物 22A。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.83 (br d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.20 (br d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.08 (br d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 3H), 7.77 (br d, *J*=3.7 Hz, 1H), 7.62 (br t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 3H), 6.82 (br d, *J*=2.9 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.11 (br d, *J*=13.2 Hz, 6H)。

化合物 22B:



将化合物 22A(100 mg, 190.49 μ mol)和化合物 2B 溶解于 2 mL 甲苯和 0.4 mL 叔丁醇的混合溶液中，依次加入 Pd₂(dba)₃ (17.4 mg, 19.1 μ mol)、XPhos (18.2 mg, 38.1 μ mol) 和 K₂CO₃ (52.6 mg, 380 μ mol)，100 °C 下搅拌 12 小时。反应完毕后向反应液中加水，DCM 萃取三次，有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥后浓缩，薄层层析法纯化得化合物 22B。

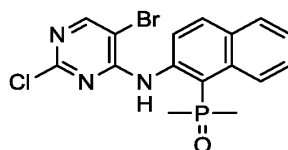
化合物 22:



将化合物 22B 溶解于 2 mL *i*-PrOH 和 1mL THF 的混合溶液中，NaOH (13.0 mg, 327 μ mol)溶解于 2 mL 水中，加入混合溶液中，100°C 反应 8 小时。反应完毕后加入水淬灭，EtOAc 萃取，有机相浓缩。粗品用薄层制备色谱分离得化合物 22。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.86 (dd, *J*=4.1, 9.2 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.62 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.55 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (s, 4H), 2.84 - 2.78 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01 - 1.96 (m, 4H)。

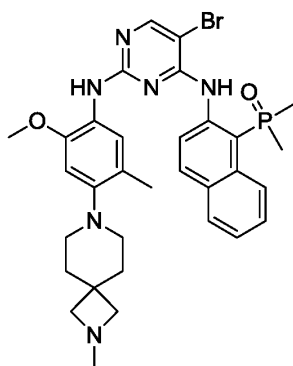
实施例 23

化合物 23A:



化合物 5-溴-2,4-二氯-嘧啶(1.04 g, 4.56 mmol)和化合物 4B (0.5 g, 2.28 mmol, 1 eq)溶于乙醇(10 mL) 中, 加入 DIEA (1.18 g, 9.12 mmol, 1.59 mL)。升温到 90°C 左右搅拌 12 小时。反应液浓缩后加水淬灭, 用 EtOAc 萃取三次, 有机相浓缩后加得化合物 23A。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.48 (dd, *J*=9.16, 3.89 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.05 (d, *J*=9.29 Hz, 1 H), 7.91 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H), 7.73 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H), 7.54 - 7.61 (m, 1 H), 7.47 - 7.53 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H)。

化合物 23:



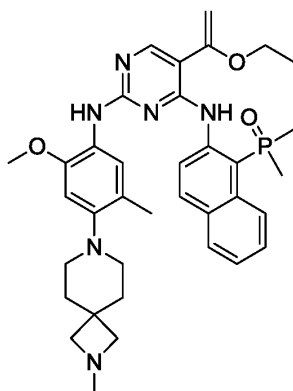
10

根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1D 替换为化合物 23A, 化合物 1F 替换为化合物 2B, 得化合物 23。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.83 (br s, 4 H), 1.94 (s, 3 H), 2.03 (d, *J*=13.20 Hz, 5 H), 2.00 - 2.06 (m, 1 H), 2.44 (br s, 3 H), 2.70 (br s, 4 H), 3.28 (br s, 4 H), 3.77 (s, 3 H), 6.68 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.47 - 7.53 (m, 1 H), 7.54 - 7.62 (m, 1 H), 7.87 - 7.97 (m, 3 H), 8.06 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H), 8.18 - 8.24 (m, 2 H), 8.37 (br s, 1 H)。

15

实施例 24

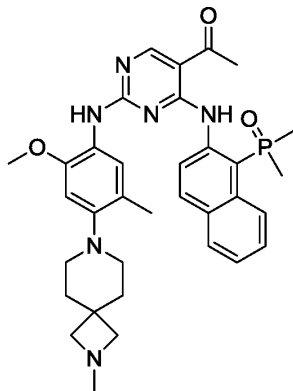
化合物 24A:



将化合物 23(0.1 g, 153 μmol)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(111 mg, 307 μmol)溶解于 3 mL 甲

苯中, 依次分批加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10.8 mg, 15.4 μmol), CuBr (6.63 mg, 46.2 μmol , 1.41 μL) 和 PPh_3 (12.1 mg, 46.2 μmol), 氮气保护下 110 °C 下搅拌 12 小时。反应完毕后向反应液中加 KF 溶液淬灭, EtOAc 萃取三次, 有机相用无水 Na_2SO_4 干燥后浓缩, 经薄层层析法纯化得化合物 24A。

化合物 24:



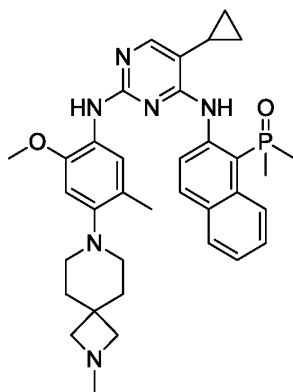
5

将化合物 24A 溶解于 HCl /二氧六环 (4 M, 65.94 μL) 中, 室温反应半小时。反应完毕后加入饱和 NaHCO_3 溶液调至 pH 至在 9 左右。 EtOAc 萃取三次, 依次用水, 饱和食盐水洗涤, 有机相浓缩。粗品经制备 HPLC 纯化得化合物 24。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.17 (s, 1H), 9.36 - 9.28 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.28 (br d, $J=13.3$ Hz, 2H), 8.06 (br d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.57 (br dd, $J=3.3, 6.3$ Hz, 3H), 7.25 (br s, 1H), 6.55 (br s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.31 (br s, 3H), 2.55 (m, 4H), 2.53 - 2.52 (m, 6H), 2.47 (br s, 4H), 1.81 (br s, 4H), 1.79 - 1.75 (m, 6H)。

10

实施例 25

化合物 25:



15

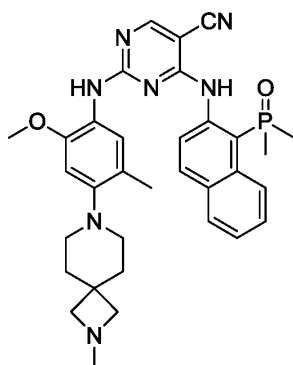
将化合物 24 (0.1 g, 153 μmol) 和环丙基硼酸 (52.9 mg, 615 μmol) 溶于 5 mL 甲苯和 0.5 mL 水的混合溶液中, 依次加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.46 mg, 15.4 μmol), K_3PO_4 (81.7 mg, 384 μmol), $\text{P}(\text{Cy})_3$ (8.63 mg, 30.8 μmol , 9.98 μL), 反应液升温至 110 °C, 搅拌 12 小时。反应完毕后反应液过滤浓缩, 粗品经制备 HPLC 纯化得到化合物 25。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d$) δ ppm 0.55 - 0.66 (m, 2 H), 0.85 - 0.96 (m, 2 H), 1.71 - 1.78 (m, 1 H), 1.83 (br s, 4 H), 1.96 - 2.01 (m, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.45 (br s, 3 H), 2.70 (br s, 5 H), 3.30 (br d, $J=7.09$ Hz, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 6.67 (s, 1 H), 7.44 - 7.53 (m, 2 H), 7.57 (br t, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.91 (br d, $J=8.07$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=9.17$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J=8.56$ Hz, 1 H), 8.37 (br s, 1 H),

20

8.56 (dd, $J=9.17, 3.55$ Hz, 1 H), 12.25 (s, 1 H)。LCMS (ESI):m/z: 611.2 [M+1]。

实施例 26

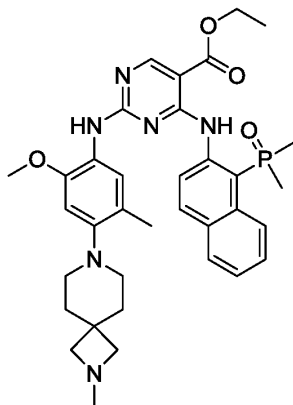
化合物 26:



- 5 化合物 24 (0.1 g, 153 μmol)溶于 5 mL DMF 中, 依次加入 锌粉(5.03 mg, 76.9 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (28.2 mg, 30.7 μmol), DPPF (17.1 mg, 30.8 μmol)和 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (36.1 mg, 307 μmol , 19.5 μL)。反应液升温至 120°C, 继续搅拌 12 小时。反应完毕后反应液过滤浓缩, 粗品用制备 HPLC 纯化得化合物 26。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.83 (br s, 4 H), 2.04 (br d, $J=13.20$ Hz, 8 H), 1.91 - 2.12 (m, 1 H), 2.40 (br s, 3 H), 2.73 (br s, 4 H), 3.21 (br s, 4 H), 3.76 (s, 3 H), 6.70 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 7.54 - 7.61 (m, 1 H), 7.88 (br s, 2 H), 8.10 (br d, $J=8.31$ Hz, 1 H), 8.33 (br s, 2 H), 8.46 (s, 1 H), 8.78 (br s, 1 H)。LCMS (ESI):m/z: 596.2 [M+1]。
- 10

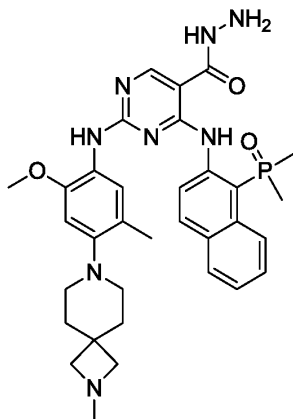
实施例 27

化合物 27A:



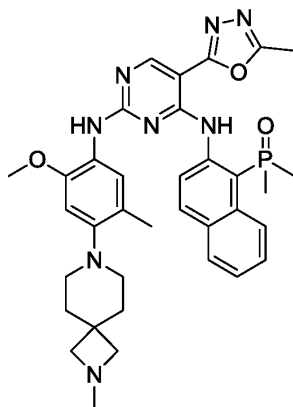
- 15 化合物 24 (0.1 g, 153 μmol)溶于 5 mL EtOH 中, 依次加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (11.3 mg, 15.40 μmol)和 Et_3N (46.7 mg, 461 μmol , 64.2 μL)。反应液 80°C 在一氧化碳 (50 psi) 气氛下反应 24 小时。反应完毕后反应液过滤浓缩, 粗品用制备 TLC 纯化得化合物 27A。

化合物 27B:



化合物 27A (60 mg, 93.3 μ mol) 溶解于 2 mL EtOH 中, 加入 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (95.4 mg, 1.87 mmol, 92.6 μ L)。反应液升温至 100 $^{\circ}C$, 继续搅拌 6 小时。反应完毕后反应液过滤浓缩, 不用继续纯化即得化合物 27B。

化合物 27:



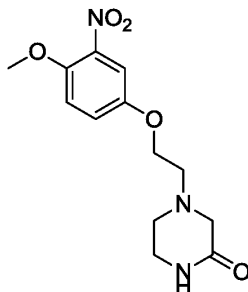
5

化合物 27B (30 mg, 47.7 μ mol) 和 HOAc (210 mg, 3.50 mmol) 溶解于 2 mL 原乙酸三乙酯。反应液升温至 120 $^{\circ}C$, 继续搅拌 1 小时。反应完毕后反应液过滤浓缩, 粗品用制备 HPLC 纯化得化合物 27。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 9.17 (br d, J =6.5 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.16 (br d, J =8.5 Hz, 1H), 8.02 (br d, J =7.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 3H), 7.42 (br s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.64 (br s, 4H), 3.83 (br s, 3H), 2.85 (br s, 3H), 2.66 (br s, 6H), 1.97 (br d, J =13.1 Hz, 6H), 1.92 (br s, 4H), 1.30 (br s, 4H)。

10

实施例 28

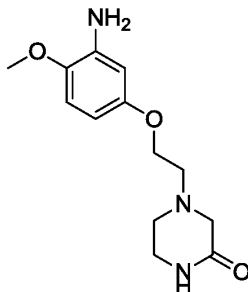
化合物 28A:



根据化合物 18A 的方法制备, 将化合物吡嗪-2-基甲胺替换为化合物哌嗪-2-酮, 得化合物 28A。 ^1H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.44 (d, J =2.89 Hz, 1 H), 7.23 - 7.34 (m, 1 H), 7.16 (dd, J =9.16, 3.01 Hz, 1 H), 4.13 (t, J =5.21 Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.37 - 3.49 (m, 2 H), 3.33 (s, 2 H), 2.92 (t, J =5.27 Hz, 2 H), 2.84 (br t, J =5.27 Hz, 2 H)。

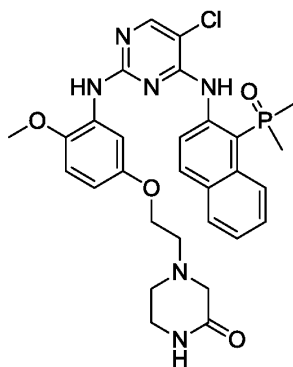
化合物 28B:



5

根据化合物 1F 的方法制备, 将化合物 1E 替换为化合物 28A, 得化合物 28B。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.85 (dt, J =15.50, 5.36 Hz, 4 H) 3.31 (s, 2 H) 3.35 - 3.51 (m, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 3.89 - 4.17 (m, 2 H), 6.36 (d, J =2.89 Hz, 1 H), 6.70 (d, J =8.66 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H)。

化合物 28:



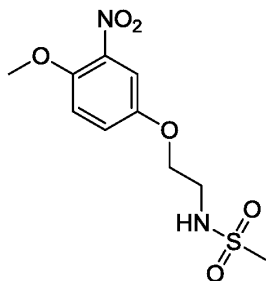
10

根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1F 替换为化合物 28B, 化合物 1D 替换为化合物 4C, 得化合物 28。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.18 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 3.45 (br s, 2 H), 3.53 - 3.73 (m, 4 H), 3.82 (br s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.97 - 4.24 (m, 2 H), 6.99 (br d, J =8.44 Hz, 1 H), 7.11 (d, J =8.98 Hz, 1 H), 7.31 (br s, 1 H), 7.65 - 7.78 (m, 2 H), 8.08 (br d, J =8.19 Hz, 2 H), 8.15 - 8.33 (m, 3 H)。

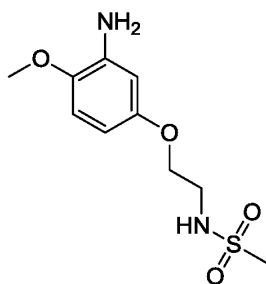
15

实施例 29

化合物 29A:

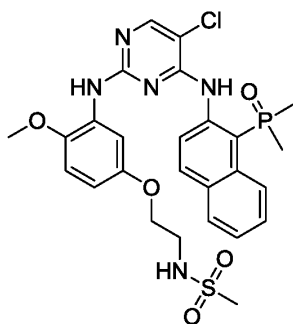


根据化合物 18A 的方法制备, 将化合物吡嗪-2-基甲胺替换为化合物甲烷磺酰胺, 得化合物 29A。



根据化合物 1F 的方法制备，将化合物 1E 替换为化合物 29A，得化合物 29B。

化合物 29:



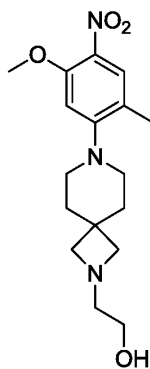
5

根据化合物 1 的方法制备，将化合物 1F 替换为化合物 29B，化合物 1D 替换为化合物 4C，得化合物 29。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.18 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 3.45 (br s, 2 H), 3.53 - 3.73 (m, 4 H), 3.82 (br s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.97 - 4.24 (m, 2 H), 6.99 (br d, $J=8.44$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J=8.98$ Hz, 1 H), 7.31 (br s, 1 H), 7.65 - 7.78 (m, 2 H), 8.08 (br d, $J=8.19$ Hz, 2 H), 8.15 - 8.33 (m, 3 H)。

10

实施例 30

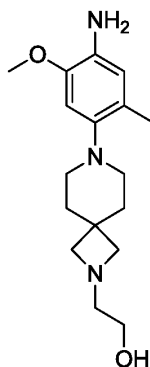
化合物 30A:



根据化合物 1E 的方法制备，将化合物 1-氯-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯和化合物 3-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷分别替换为化合物 20B 和化合物 2-氯乙醇，得化合物 30A。

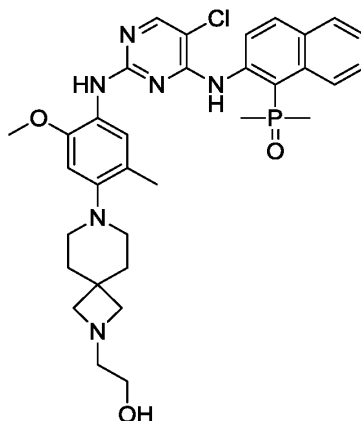
15

化合物 30B:



根据化合物 1F 的方法制备，将化合物 1E 替换为化合物 30A，得化合物 30B。

化合物 30:

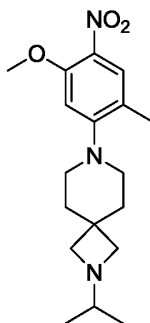


- 5 根据化合物 1 的方法制备，化合物 1F 替换为化合物 30B，化合物 1D 替换为化合物 4C，得化合物 30。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.78 (s, 3 H), 1.95 - 2.06 (m, 4 H), 2.09 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 2.71 - 2.83 (m, 4 H), 3.24 - 3.31 (m, 1 H), 3.71 - 3.81 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.88 - 3.96 (m, 4 H), 4.58 - 4.86 (m, 7 H), 6.67 (s, 1 H), 7.53 - 7.59 (m, 1 H), 7.61 - 7.68 (m, 2 H), 7.94 (d, $J=8.07$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J=9.17$ Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.21 (dd, $J=9.05, 3.91$ Hz, 1 H), 8.30 (br d, $J=8.93$ Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H)。

10

实施例 31

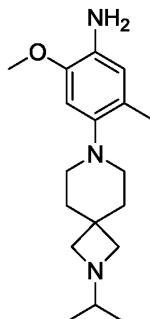
化合物 31A:



- 20B (200 mg, 686 μ mol)和丙酮 (199 mg, 3.43 mmol, 252.34 μ L)溶于 4 mL 甲醇中，加入醋酸(82.4 mg, 1.37 mmol, 78.52 μ L)，25°C 搅拌一小时。反应液冷却至加入 NaBH₃CN (86.2 mg, 1.37 mmol)，0°C 继续
15 搅拌一小时。反应完毕后将反应液浓缩，加入碳酸氢钠饱和溶液，DCM 萃取三次。有机相无水 Na₂SO₄

干燥, 浓缩, 得化合物 31A。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.15 (d, *J*=6.27 Hz, 6 H), 1.99 - 2.03 (m, 5 H), 2.25 (s, 4 H), 2.91 - 2.97 (m, 1 H), 2.91 - 2.97 (m, 1 H), 2.91 - 2.97 (m, 1 H), 2.91 - 2.97 (m, 3 H), 3.44 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 6.55 - 6.56 (m, 1 H), 7.83 (s, 1 H)。LCMS (ESI):*m/z*: 334.1 [M+1]。

化合物 31B:

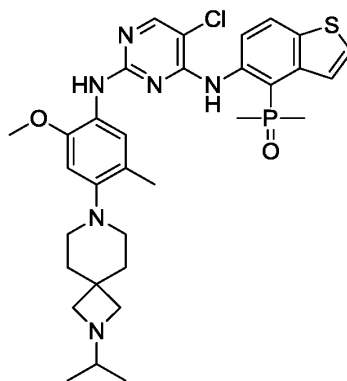


5

根据化合物 1F 的方法制备, 将化合物 1E 替换为化合物 31A, 得化合物 31B。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.33 (d, *J*=6.60 Hz, 5 H), 1.82 (br d, *J*=7.34 Hz, 4 H), 2.07 (s, 3 H), 2.25 (br s, 1 H), 2.72 (br s, 4 H), 3.28 - 3.53 (m, 4 H), 3.74 (s, 3 H), 4.00 - 4.14 (m, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H)。LC-MS (ESI):*m/z*: 304.1 [M+1]

10

化合物 31:

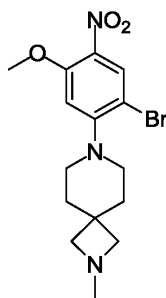


根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1F 替换为化合物 32B, 得化合物 31。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.23 (d, *J*=6.60 Hz, 6 H) 1.66 (s, 2 H) 1.70 (s, 1 H) 1.93 (s, 3 H) 1.96 (s, 7 H) 2.75 (br s, 4 H) 4.58 (s, 8 H) 6.64 (s, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.87 (d, *J*=5.38 Hz, 2 H) 8.07 - 8.17 (m, 3 H) 8.55 (s, 1 H)。LC-MS (ESI):*m/z*: 639.1 [M+1]。

15

实施例 32

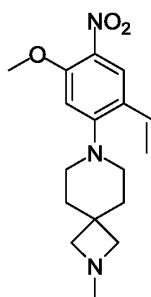
化合物 32A:



根据根据化合物 1E 的方法制备，将化合物 1-氯-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯和化合物 3-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷分别替换为化合物 1-溴-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯和化合物 2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷。得化合物 32A。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.44 (s, 3 H), 3.15 - 3.22 (m, 4 H), 3.19 (s, 8 H),

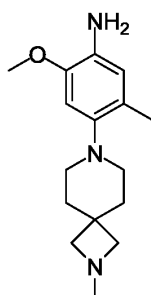
5 3.98 (s, 3 H), 6.57 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H)。

化合物 32B:



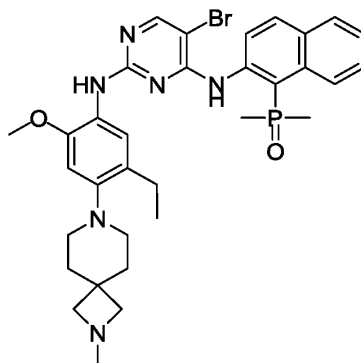
根据化合物 24A 的方法制备，将化合物 23 替换为化合物 32A，化合物三丁基（1-乙氧基乙烯基）锡烷替换为化合物三丁基（乙烯基）锡烷，得化合物 32B。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.27 (s, 2 H), 1.80 - 2.01 (m, 4 H), 2.39 (s, 3 H), 2.91 (s, 2 H), 2.96 - 3.03 (m, 4 H), 3.51 (s, 1 H), 3.93 - 4.04 (m, 3 H), 5.27 - 5.35 (m, 1 H), 5.71 (d, *J*=17.69 Hz, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 6.72 (dd, *J*=17.63, 10.98 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H)。

化合物 32C:



15 根据化合物 49B 的方法制备，将化合物 49A 替换为化合物 32B，得化合物 32C。

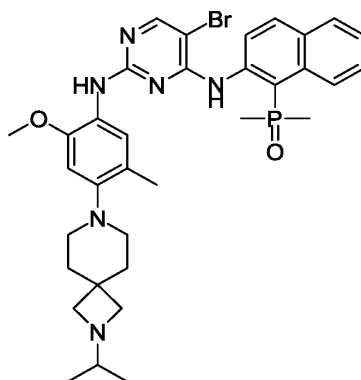
化合物 32:



根据化合物 1 的方法制备，将化合物 1F 替换为化合物 32C，得化合物 32，化合物 1D 替换为化合物 23A。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.58-0.55(m, 3H) 1.93 - 2.07 (m, 4H) 2.11-2.05 (s, 9 H) 2.74-2.71 (m, 4 H) 2.76 (s, 3 H), 3.86 (d, *J*=2.89 Hz, 8 H), 7.19 (d, *J*=3.14 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.51 (d, *J*=9.29 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.41 (dd, *J*=9.16, 3.76 Hz, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 11.31 (s, 1 H)。

实施例 33

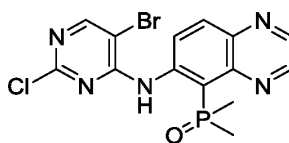
化合物 33:



根据化合物 1 的方法制备，将化合物 1D 替换为化合物 23A，化合物 1F 替换为化合物 31B，得化合物 33。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.22 (d, *J*=6.36 Hz, 6 H) 1.70 (s, 3 H) 1.89 - 2.02 (m, 4 H) 2.10 (d, *J*=13.45 Hz, 6 H) 2.76 (br s, 4 H) 3.85 (s, 3 H) 4.64 (s, 4 H) 6.65 (s, 1 H) 7.55 - 7.60 (m, 2 H) 7.61 - 7.69 (m, 1 H) 7.96 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H) 8.02 - 8.10 (m, 2 H) 8.19 (s, 1 H) 8.38 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H) 8.56 (s, 1 H) LCMS (ESI)m/z: 677.0 [M+1]。

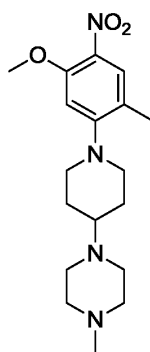
实施例 34

化合物 34A:



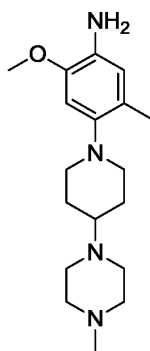
根据化合物 8E 的方法制备，将化合物 2,4,5-三氯嘧啶替换为化合物 5-溴-2,4-二氯嘧啶，得化合物 34A。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.17 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 8.28 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.87 (d, *J*=2.01 Hz, 1 H), 8.90 (d, *J*=2.01 Hz, 1 H), 9.04 (dd, *J*=9.41, 4.14 Hz, 1 H)。

化合物 34B:



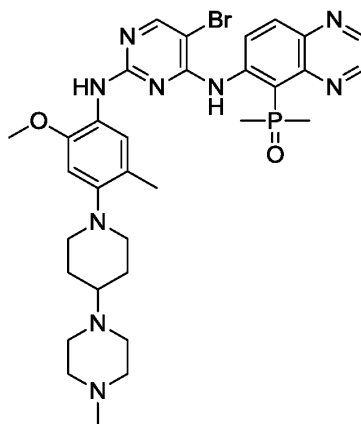
根据化合物 1E 的方法制备, 将化合物 1-氯-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯和化合物 3-甲基-3,9-二氮杂螺
 [5.5]十一烷分别替换为化合物 2-氟-4-甲氧基-5-硝基甲苯和化合物 3B, 得化合物 34B。¹H NMR (400MHz,
 5 CDCl₃-d) δ = 7.74 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.27 (br d, *J*=12.2 Hz, 2H), 2.71 - 2.52 (m, 10H), 2.44 (br
 s, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.68 - 2.27 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.92 (br d, *J*=12.2 Hz, 2H), 1.73 -
 1.59 (m, 2H)。

化合物 34C:



10 根据化合物 1F 的方法制备, 将化合物 1E 替换为化合物 34B, 得化合物 34C。¹H NMR (400MHz,
 CDCl₃-d) δ = 6.57 (d, *J*=5.0 Hz, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 3H), 3.08 (br d, *J*=12.0 Hz, 2H), 2.84 - 2.41 (m, 11H), 2.38
 - 2.27 (m, 5H), 2.21 - 2.13 (m, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.76 - 1.61 (m, 2H)。

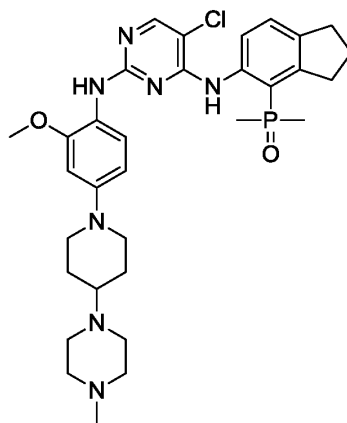
化合物 34:



根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1F 替换为化合物 34C, 化合物 1D 替换为化合物 34A, 得化合物 34。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.64 - 1.82 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.50 (br t, $J=11.43$ Hz, 2 H), 2.72 (br t, $J=11.13$ Hz, 6 H), 2.82 (br s, 3 H), 3.15 - 3.25 (m, 2 H), 3.37 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 6.76 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.99 (d, $J=9.41$ Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.55 (br s, 1 H), 8.83 (dd, $J=17.12, 1.83$ Hz, 2 H), 8.97 (dd, $J=9.48, 4.10$ Hz, 1 H)。

实施例 35

化合物 35:

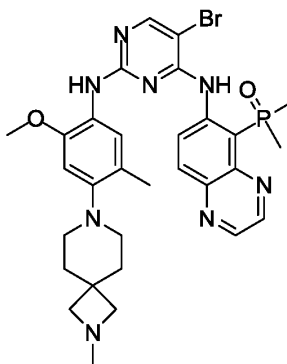


根据化合物1的方法制备, 将化合物1F替换为化合物3D, 化合物1D替换为化合物16C, 得化合物35。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.71 (br dd, $J=12.05, 3.26$ Hz, 2 H), 1.82 (s, 3H), 1.85 (s, 3 H), 1.98 - 2.12 (m, 3 H), 2.17 (quin, $J=7.34$ Hz, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 2.72 (br t, $J=11.54$ Hz, 3 H), 2.94 - 2.98 (m, 10 H), 3.15 (br t, $J=7.15$ Hz, 3 H), 3.68 (br d, $J=12.55$ Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 6.34 (dd, $J=8.91, 2.13$ Hz, 1 H), 6.65 (d, $J=2.26$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H), 7.62 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.52 (br s, 1 H)。

实施例 36

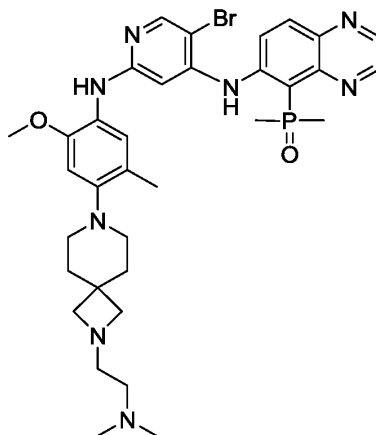
化合物 36:



根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1F 替换为化合物 2B, 化合物 1D 替换为化合物 34A, 得化合物 36。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.00 - 2.05 (m, 4 H), 2.08 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.85 (s, 7 H), 2.80 - 2.84 (m, 2 H), 3.85 (d, $J=4.65$ Hz, 5 H), 3.80 - 3.88 (m, 1 H), 3.85 - 3.87 (m, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.98 (d, $J=9.54$ Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.83 (dd, $J=18.95, 1.71$ Hz, 2 H), 8.95 (dd, $J=9.48, 4.10$ Hz, 1 H)。

实施例 37

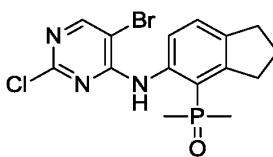
化合物 37:



根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1D 替换为化合物 34A, 化合物 1F 替换为化合物 20C, 得化合物 37。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.99 - 2.03 (m, 4 H), 2.06 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.54 (s, 6 H), 2.77 - 2.80 (m, 2 H), 2.82 (br d, $J=6.53$ Hz, 4 H), 3.17 (t, $J=6.02$ Hz, 2 H), 3.71 (s, 4 H), 3.84 (s, 4 H), 6.70 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.95 (br d, $J=9.54$ Hz, 1 H), 8.19 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H), 8.54 (br s, 1 H), 8.79 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.92 (br dd, $J=9.16, 3.39$ Hz, 1 H)。

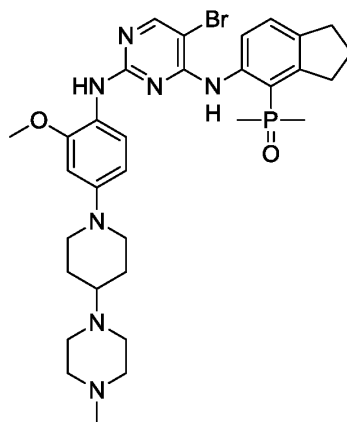
实施例 38

化合物 38A:



根据化合物 1D 的方法制备, 将化合物 2,4,5-三氯嘧啶替换为化合物 5-溴-2,4-二氯嘧啶, 将化合物 1C 替换为 16B, 得化合物 38A。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.89 (s, 2 H), 1.89 - 1.89 (m, 1 H), 1.92 (s, 3 H), 2.12 - 2.20 (m, 2 H), 2.95 (t, $J=7.34$ Hz, 2 H), 3.08 - 3.16 (m, 2 H), 7.49 (d, $J=8.07$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=3.91$ Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H)。

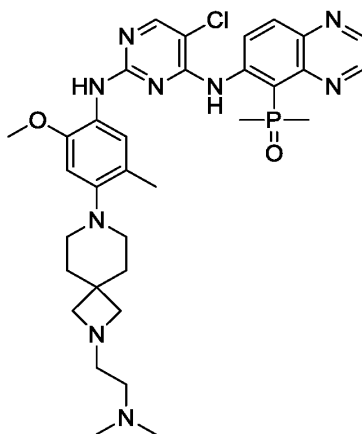
化合物 38:



根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1F 替换为化合物 3D, 化合物 1D 替换为化合物 38A, 得化合物 38。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.66 - 1.76 (m, 2 H), 1.82 (d, $J=13.30$ Hz, 6 H), 2.04 (br d, $J=11.80$ Hz, 2 H), 2.17 (quin, $J=7.40$ Hz, 2 H), 2.63 (s, 4 H), 2.70 (br t, $J=11.80$ Hz, 2 H), 2.97 (br t, $J=7.28$ Hz, 12 H), 3.17 (br t, $J=7.28$ Hz, 2 H), 3.67 (br d, $J=12.30$ Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 6.29 (dd, $J=8.78, 2.01$ Hz, 1 H), 6.63 (d, $J=2.26$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.52 (br s, 1 H)。

实施例 39

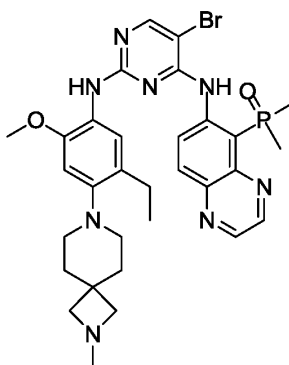
化合物 39:



根据化合物 20 的方法制备, 将化合物 10E 替换为化合物 4C, 得化合物 39。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 9.11 (dd, $J=9.54, 4.27$ Hz, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.98 (d, $J=9.54$ Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.55 (s, 4 H), 3.03 (t, $J=6.53$ Hz, 2 H), 2.82 - 2.88 (m, 4 H), 2.65 (t, $J=6.65$ Hz, 2 H), 2.46 (s, 6 H), 2.17 (s, 3 H), 2.12 - 2.15 (m, 1 H), 2.13 (d, $J=3.51$ Hz, 5 H), 1.98 - 2.03 (m, 4 H)。

实施例 40

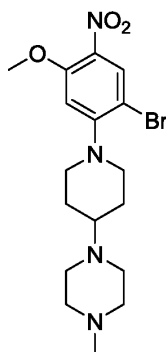
化合物 40:



根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1F 替换为化合物 32B, 化合物 1D 替换为化合物 34A, 得化合物 40。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.86 (br t, $J=7.34$ Hz, 3 H), 1.22 - 1.28 (m, 2 H), 2.03 (s, 4 H), 2.14 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.51 (q, $J=7.46$ Hz, 2 H), 2.85 (br s, 4 H), 2.89 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.90 (s, 4 H), 6.79 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 8.00 (d, $J=9.54$ Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.56 (br s, 1 H), 8.82 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 8.87 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H)。

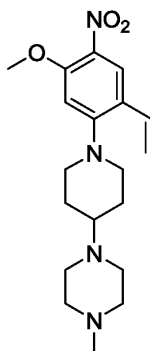
实施例 41

化合物 41A:



根据化合物 1E 的方法制备, 将化合物 1-氯-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯替换为化合物 1-溴-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯, 化合物 3-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷溶替换为化合物 1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪, 得化合物 41。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.72 - 1.83 (m, 2 H), 1.98 (br d, $J=12.10$ Hz, 4 H), 2.29 (s, 3 H), 2.64 (br d, $J=4.28$ Hz, 5H), 2.70 - 2.79 (m, 4 H), 3.61 (br d, $J=12.23$ Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 6.54 - 6.60 (m, 1 H), 8.18 - 8.21 (m, 1 H)。

化合物 41B:

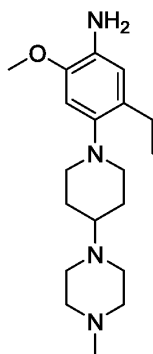


10

根据化合物 24A 的方法制备, 将化合物 23 替换为化合物 41A, 化合物三丁基 (1-乙氧基乙烯基) 锡烷替换为化合物三丁基 (乙烯基) 锡烷, 得化合物 41B。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.26 - 1.42 (m, 1 H), 1.27 - 1.41 (m, 1 H), 1.66 (s, 3 H), 1.68 - 1.78 (m, 2 H), 1.99 (br d, $J=11.86$ Hz, 2 H), 2.31 (s, 2 H), 2.39 (ddt, $J=11.20, 7.57, 3.58, 3.58$ Hz, 2 H), 2.50 (br s, 2 H), 2.66 (br s, 2 H), 2.71 - 2.79 (m, 2 H), 3.48 (br d, $J=12.59$ Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 5.26 - 5.32 (m, 1 H), 5.69 (d, $J=17.61$ Hz, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 6.71 (dd, $J=17.67, 10.94$ Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H)。

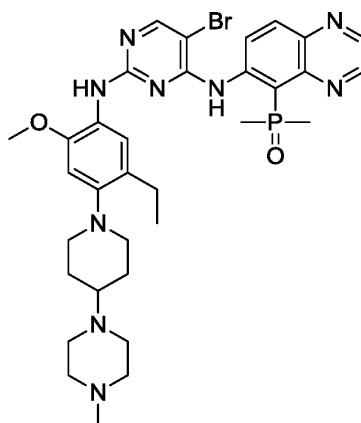
15

化合物 41C:



根据化合物 1F 的方法制备，将化合物 1E 替换为化合物 41B，得化合物 41C。

化合物 41:

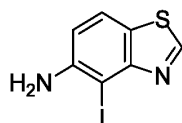


- 5 根据化合物 1 的方法制备，将化合物 1F 替换为化合物 41C，化合物 1D 替换为化合物 34A，得化合物 41。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.90 (d, J =1.8 Hz, 1H), 8.87 (d, J =1.8 Hz, 1H), 8.82 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.05 (br d, J =9.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.38 (br s, 6H), 3.33 (d, J =1.7 Hz, 2H), 3.26 (br s, 4H), 3.12 - 3.02 (m, 1H), 2.95 (br t, J =11.7 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.56 (q, J =7.5 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 0.96 (br t, J =7.2 Hz, 3H)

10

实施例 42

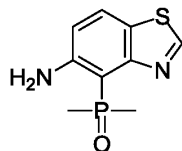
化合物 42A:



根据化合物 1B 的方法制备，将化合物 1A 替换为化合物苯并[d]噻唑-5-胺，得化合物 42A。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.37 (br s, 2 H), 6.91 (d, J =8.56 Hz, 1 H), 7.62 - 7.75 (m, 1 H), 9.00 (s, 1 H)。

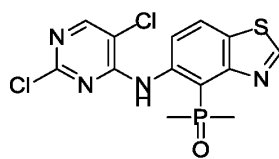
15

化合物 42B:



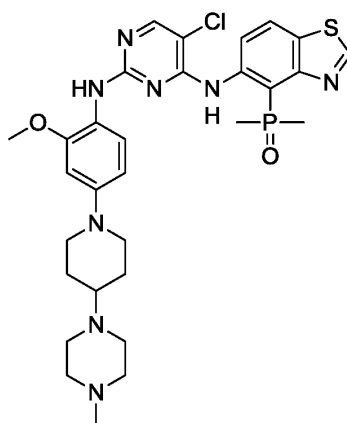
根据化合物 1C 的方法制备，将化合物 1B 替换为化合物 42A，得化合物 42B。

化合物 42C:



根据化合物 1D 的方法制备, 将化合物 1C 替换为化合物 42B, 得化合物 42C。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.02 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 8.43 (d, *J*=9.16 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.67 (dd, *J*=9.16, 3.26 Hz, 1 H), 9.53 - 9.60 (m, 1 H), 12.82 (s, 1 H)。

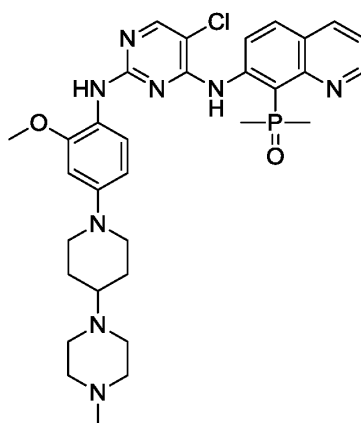
化合物 42:



根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1D 替换为化合物 42C, 化合物 1F 替换为化合物 3D, 得化合物 42。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.61 - 1.73 (m, 2 H), 2.00 - 2.06 (m, 1 H), 2.04 (br d, *J*=14.43 Hz, 1 H), 2.08 (s, 2 H), 2.07 - 2.09 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.34 - 2.44 (m, 2 H), 2.54 (br s, 4 H), 2.67 - 2.77 (m, 4 H), 3.73 (br d, *J*=12.47 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 6.53 (dd, *J*=8.68, 2.32 Hz, 1 H), 6.68 (d, *J*=2.32 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J*=8.68 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.08 (d, *J*=9.17 Hz, 1 H), 8.77 (dd, *J*=9.17, 3.55 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H)。

实施例 43

化合物 43:

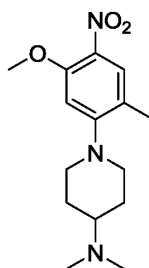


根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1D 替换为化合物 7D, 化合物 1F 替换为化合物 3D, 得化合物 43。

物 43。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.67 - 1.79 (m, 2 H), 2.06 (br d, $J=12.10$ Hz, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 2.77 (br t, $J=11.37$ Hz, 2 H), 2.95 (br s, 6 H), 3.76 (br d, $J=12.35$ Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 4.60 (br s, 2 H), 6.55 (dd, $J=8.68, 2.45$ Hz, 1 H), 6.70 (d, $J=2.32$ Hz, 1 H), 7.45 (dd, $J=8.13, 4.34$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J=8.68$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J=9.29$ Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.25 (br d, $J=8.07$ Hz, 1 H), 8.45 (br s, 1 H), 8.84 (dd, $J=4.28, 1.59$ Hz, 1 H), 8.88 (dd, $J=9.11, 3.73$ Hz, 1 H)。

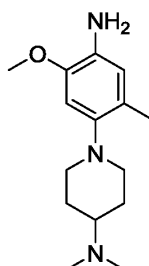
实施例 44

化合物 44A:



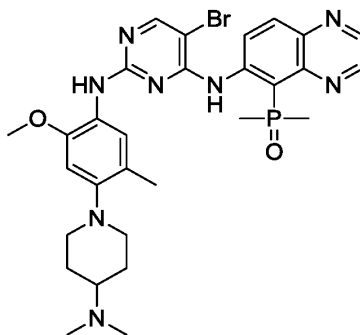
根据化合物 1E 的方法制备，将化合物 1-氯-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯和化合物 3-甲基-3,9-二氮杂螺 [5.5]十一烷分别替换为化合物 1-氟-5-甲氧基-2-甲基-4-硝基苯和化合物 *N,N*-二甲基哌啶-4-胺，得化合物 44A。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.83 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.34 (br d, $J=12.5$ Hz, 2H), 2.72 (dt, $J=2.0, 11.9$ Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.32 - 2.27 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.97 (br d, $J=12.5$ Hz, 2H), 1.70 (dq, $J=3.8, 12.0$ Hz, 2H)。

化合物 44B:



根据化合物 1F 的方法制备，将化合物 1E 替换为化合物 44A，得化合物 44B。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 6.58 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.56 (br s, 2H), 3.08 (brd, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.61 (dt, $J=1.6, 11.6$ Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.73 - 1.64(m, 2H)。

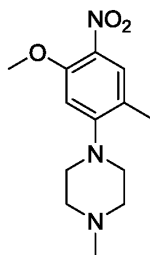
化合物 44:



根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1F 替换为化合物 44B, 化合物 1D 替换为化合物 34A, 得化合物 44。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.93 (dd, J =4.3, 9.5 Hz, 1H), 8.83 (d, J =1.8Hz, 1H), 8.79 (d, J =2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95 (d, J =9.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.16 (br d, J =11.8Hz, 2H), 2.69 (br t, J =11.0 Hz, 2H), 2.53 - 2.47 (m, 1H), 2.45 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.04 - 1.99 (m, 2H), 1.71 (dq, J =3.8, 11.9 Hz, 2H)。

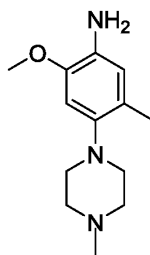
实施例 45

化合物 45A:



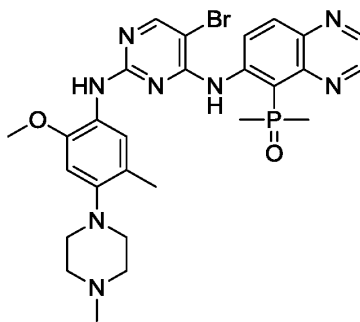
根据化合物 1E 的方法制备, 将化合物 1-氯-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯和化合物 3-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷分别替换为化合物 1-氟-5-甲氧基-2-甲基-4-硝基苯和化合物 1-甲基哌嗪, 得化合物 45A。

化合物 45B:



根据化合物 1F 的方法制备, 将化合物 1E 替换为化合物 45A, 得化合物 45B。

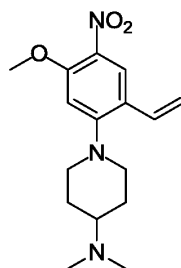
化合物 45:



根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1D 替换为化合物 34A, 化合物 1F 替换为化合物 45B, 得化合物 45。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.97 (dd, J =4.3, 9.4 Hz, 1H), 8.86 (d, J =2.0 Hz, 1H), 8.82 (d, J =2.0 Hz, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, J =9.3 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.30 - 3.12 (m, 2H), 3.09 - 2.96 (m, 4H), 2.82 (br s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

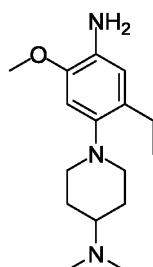
实施例 46

化合物 46A:



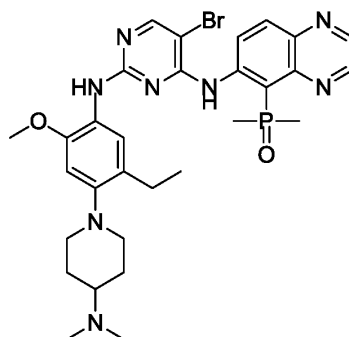
根据化合物 1E 的方法制备，将 1-氯-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯和化合物 3-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷分别替换为化合物 1-氟-5-甲氧基-4-硝基-2-乙烯基苯和化合物 *N,N*-二甲基哌啶-4-胺，得化合物 46A。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 8.12 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.84 - 6.63 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.71 (dd, J =1.0, 17.6 Hz, 1H), 5.30 (dd, J =1.0, 11.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.96 (m, 3H), 3.51 (s, 5H), 3.00 (br d, J =6.6 Hz, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.39 (s, 6H), 2.00 (br d, J =12.5 Hz, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 2H)。

化合物 46B:



根据化合物 1F 的方法制备，将化合物 1E 替换为化合物 46A，得化合物 46B。

10 化合物 46:

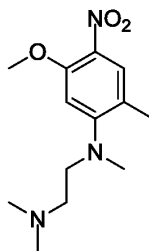


根据化合物 1 的方法制备，将化合物 1D 替换为化合物 34A，化合物 1F 替换为化合物 46B，得化合物 46。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.84 (s, 2H), 8.80 (br s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (d, J =9.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.22 - 3.08 (m, 3H), 2.87 - 2.78 (m, 8H), 2.50 (q, J =7.3 Hz, 2H), 2.16 (s, 4H), 2.12 (s, 4H), 2.09 - 1.82 (m, 2H), 0.85 (br t, J =7.3 Hz, 3H)。

15

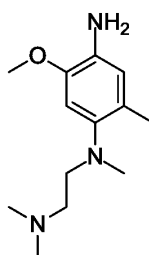
实施例 47

化合物 47A:



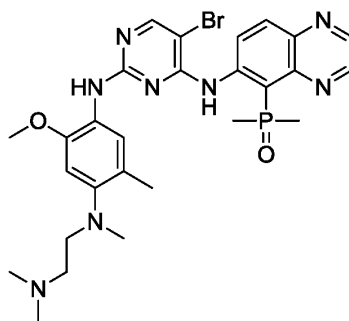
根据化合物 1E 的方法制备，将化合物 1-氯-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯和化合物 3-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷分别替换为化合物 1-氟-5-甲氧基-2-甲基-4-硝基苯和 *N1,N1,N2*-三甲基乙烷-1,2-二胺，得化合物 47A。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.80 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.23 - 3.16 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.53 - 2.47 (m, 2H), 2.24 (s, 9H)。

化合物 47B:



根据化合物 1F 的方法制备，将化合物 1E 替换为化合物 47A，得化合物 47B。¹H NMR (400MHz, CD₃OD-d₄) δ = 6.70 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.00 - 4.78 (m, 1H), 4.91 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.24 (s, 5H), 2.26 - 2.22 (m, 1H), 2.15 (s, 3H)。

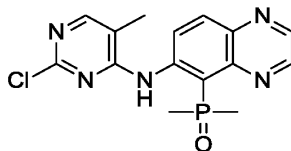
化合物 47:



根据化合物 1 的方法制备，将化合物 1D 替换为化合物 34A，化合物 1F 替换为化合物 47B，得化合物 47。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.98 (dd, *J*=4.2, 9.5 Hz, 1H), 8.85 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.80 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.26 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 3.08 - 2.99 (m, 2H), 2.69 (s, 9H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (d, *J*=7.6 Hz, 6H)。

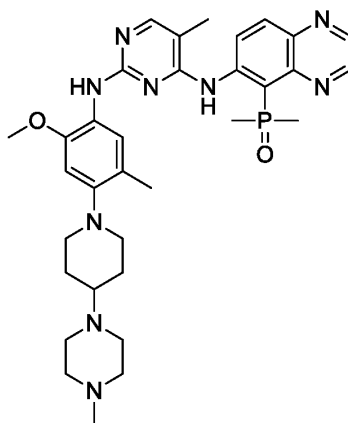
实施例 48

化合物 48A:



将化合物 34A (100mg, 242umol)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三环己烷溶于水 and 1,4-二氧六环中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (8.87 mg, 12.1umol) 和 K₂CO₃ (66.9mg, 484umol), 升温至 110℃, 氮气氛围下搅拌 1 小时。反应完全后浓缩, 加入乙酸乙酯, 用饱和食盐水洗涤三次, 无水硫酸钠干燥后过滤。滤液旋干后经制备薄层色谱纯化, 得到化合物 48A。

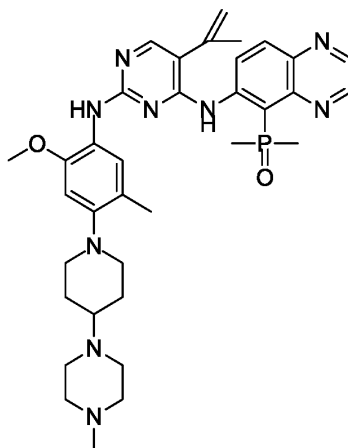
化合物 48:



根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1D 替换为化合物 34A, 化合物 1F 替换为化合物 34C, 得化合物 48。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.03 (br s, 1 H), 8.95 (s, 2 H), 8.18 (d, *J*=9.41 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 3.98 - 4.00 (m, 1 H), 3.99 (s, 2 H), 3.97 (s, 1 H), 3.82 (br d, *J*=10.51 Hz, 5 H), 3.70 (br d, *J*=10.27 Hz, 3 H), 3.27 - 3.37 (m, 5 H), 3.09 (s, 3 H), 2.48 - 2.65 (m, 4 H), 2.36 (d, *J*=12.59 Hz, 6 H), 2.20 (d, *J*=14.55 Hz, 7 H)。

实施例 49

化合物 49A:

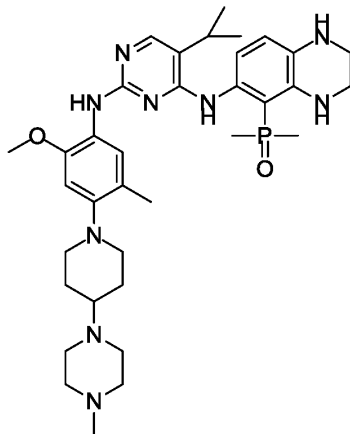


15

将化合物 34 (150mg, 215 umol, 1 当量) 和 2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(72.5

mg, 431umol,) 加入到乙二醇二甲醚和水的混合溶剂中, 加入 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (24.9mg, 21.60umol) 和 Na_2CO_3 (45.7mg, 431umol,), 氮气保护下在 90°C 下搅拌 6 小时。反应完毕后向反应液加入 DCM, 水洗涤三次, 有机相干燥浓缩得粗品, 粗品用薄层制备色谱法分离得化合物 49A。

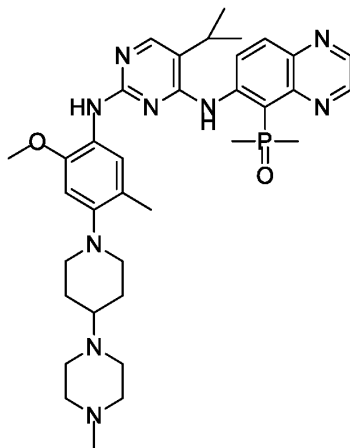
化合物 49B:



5

将化合物 49A (90 mg, 113.71 umol) 溶于 MeOH (10 mL), 加入湿钯-碳 (20 mg, 113.71 umol, 纯度 10%, 含水量 50%), 反应体系用氢气球置换, 在常压下, 温度 20~30°C 下搅拌 18 小时。反应完毕后将反应体系过滤, 滤液浓缩, 得到化合物 49B。

化合物 49:



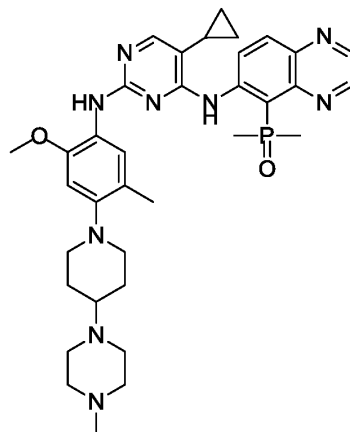
10

向化合物 49B (30 毫克, 45.33 微摩尔, 1 当量) 的甲苯溶液中加入 MnO_2 (39.4 毫克, 453 微摩尔, 10 当量), 于 30°C 下搅拌 12 小时。反应完毕后加入 DCM 稀释, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 用薄层色谱制备法分离得化合物 49。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ = 9.14 (dd, J =4.2, 9.5 Hz, 1H), 8.83 (d, J =2.0 Hz, 1H), 8.77 (d, J =2.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (d, J =9.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.19 (br d, J =13.2 Hz, 2H), 2.84 - 2.48 (m, 10H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (br d, J =12.0 Hz, 2H), 1.79 - 1.66 (m, 2H), 1.34 (d, J =6.8 Hz, 6H)。

15

实施例 50

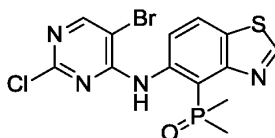
化合物 50:



将化合物 34 (0.1 克, 143 微摩尔, 1 当量) 和环丙基硼酸 (49.4 毫克, 575.87 微摩尔, 4 当量) 加入到甲苯和水的混合溶剂中, 加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.23 毫克, 14.4 微摩尔, 0.1 当量), 三环己基膦 (8.07 毫克, 28.7 微摩尔, 0.2 当量) 和 K_2CO_3 (76.4 毫克, 359.9 微摩尔, 2.5 当量), 氮气保护下 90°C 加热搅拌 6 小时。反应完成后向反应体系加入 DCM 稀释, 水洗涤一次, 有机相干燥, 浓缩得粗品, 用酸性制备高效液相色谱法分离得化合物 50。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 9.19 (dd, J =4.2, 9.5 Hz, 1H), 8.82 (d, J =1.7 Hz, 1H), 8.75 (d, J =2.0 Hz, 1H), 8.52 (br s, 1H), 7.96 (d, J =9.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.18 (br d, J =11.7 Hz, 2H), 3.02 (br s, 8H), 2.71 (br t, J =11.7 Hz, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 9H), 2.04 (br d, J =11.0 Hz, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 3H), 1.08 - 1.01 (m, 2H), 0.66 - 0.60 (m, 2H)。

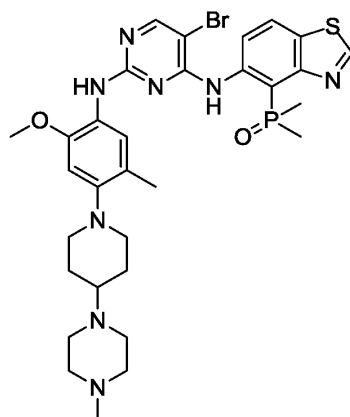
实施例 51

化合物 51A:



根据化合物 1D 的方法制备, 将化合物 2,4,5-三氯嘧啶替换为化合物 5-溴-2,4-二氯嘧啶, 化合物 1C 替换为化合物 42B, 得化合物 51A。

化合物 51:



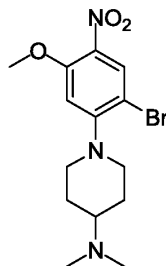
根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1D 替换为化合物 51A, 化合物 1F 替换为化合物 34C, 得化

合物 51。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.31 (s, 1 H), 8.55 (dd, $J=9.17, 3.42$ Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.07 (d, $J=9.17$ Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.31 (dt, $J=3.21, 1.64$ Hz, 2 H), 2.63 - 2.98 (m, 10 H), 2.52 - 2.59 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 2.01 (br s, 2 H), 1.64 - 1.76 (m, 2 H)。

5

实施例 52

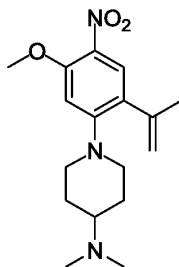
化合物 52A:



根据化合物 1E 的方法制备，将化合物 1-氯-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯和化合物 3-甲基-3,9-二氮杂螺 [5.5]十一烷分别替换为化合物 1-溴-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯和化合物 *N,N*-二甲基哌啶-4-胺，得化合物 52A。

10

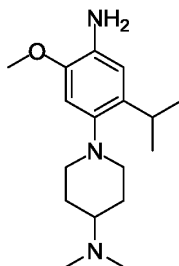
化合物 52B:



将化合物 52A (0.1 克, 279 微摩尔, 1 当量)、2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (234 毫克, 1.40 毫摩尔, 5 当量) 溶于 DME 和 H_2O 的混合溶剂中，加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (32.2 毫克, 27.9 微摩尔, 0.1 当量), Na_2CO_3 (59.1 毫克, 558 微摩尔, 2 当量)，氮气置换 3 次，氮气氛围下于 110°C 搅拌 12 小时。反应液用 DCM 稀释，用水洗涤三次，分液，有机相用无水硫酸钠干燥后过滤旋干得化合物 52B。

15

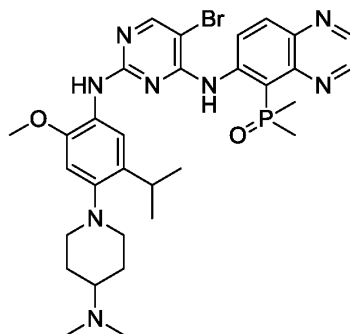
化合物 52C:



根据化合物 49B 的方法制备，将化合物 49A 替换为化合物 52B，得化合物 52C。

20

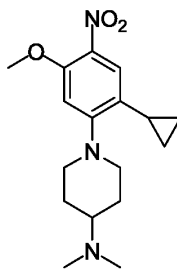
化合物 52:



根据化合物 1 的方法制备，将化合物 1D 替换为化合物 34A，化合物 1F 替换为化合物 52C，得化合物 52。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.96 (d, $J=6.85$ Hz, 6 H), 1.74 - 1.86 (m, 2 H), 2.10 (br d, $J=12.47$ Hz, 2 H), 2.14 (s, 3 H) 2.17 (s, 3 H), 2.64 (s, 6 H), 2.85 (br t, $J=11.19$ Hz, 3 H), 3.13 (br d, $J=11.86$ Hz, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 6.86 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.96 (d, $J=9.29$ Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.80 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 8.85 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H)。

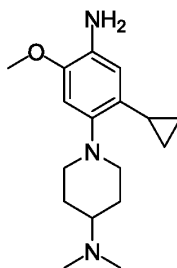
实施例 53

化合物 53A:



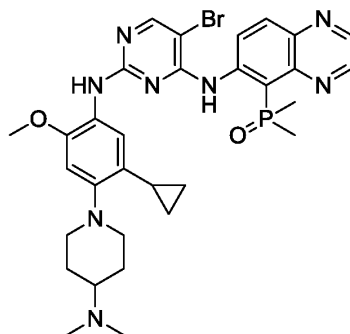
10 根据化合物 52B 的方法制备，将化合物 2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷替换为化合物环丙基硼酸，得化合物 53A。

化合物 53B:



根据化合物 1F 的方法制备，将化合物 1E 替换为化合物 53A，得化合物 53B。

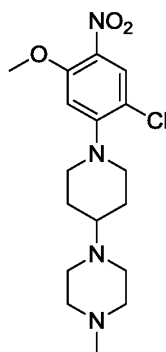
15 化合物 53:



根据化合物 1 的方法制备，将化合物 1D 替换为化合物 34A，化合物 1F 替换为化合物 53B，得化合物 53。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.28 (br d, $J=3.91$ Hz, 2 H), 0.59 (br d, $J=7.83$ Hz, 2 H), 1.81 - 1.97 (m, 2 H), 2.16 (d, $J=14.43$ Hz, 9 H), 2.78 (s, 6 H), 2.80 - 2.88 (m, 2 H), 3.05 (br t, $J=11.86$ Hz, 1 H), 3.47 (br d, $J=12.23$ Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 6.77 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.95 (d, $J=9.54$ Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.80 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 8.86 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H)。

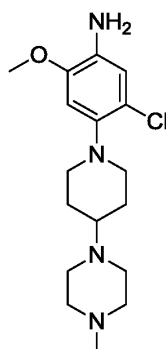
实施例 54

化合物 54A:



10 根据化合物 1E 的方法制备，将 1-氯-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯和化合物 3-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷替换为化合物 1-氯-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯和化合物 1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪，得化合物 54A。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 6.79 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.24 - 2.76 (m, 8H), 2.72 (br s, 1H), 2.71 - 2.65 (m, 2H), 2.02 (br d, $J=10.8$ Hz, 2H), 1.89 - 1.71 (m, 2H)。

化合物 54B:

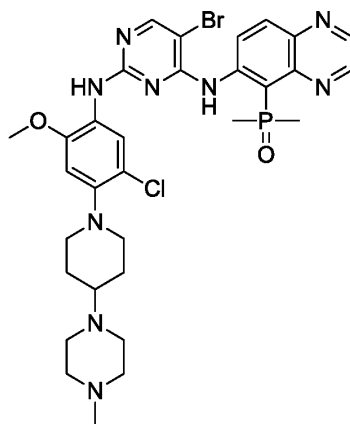


15

根据化合物 1F 的方法制备，将化合物 1E 替换为化合物 54A，得化合物 54B。¹H NMR (400MHz,

CDCl_3) δ = 8.04 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 3H), 3.65 (br d, J =12.1 Hz, 2H), 2.81 - 2.73 (m, 2H), 2.66 (br s, 4H), 2.56 - 2.37 (m, 5H), 2.31 (s, 3H), 1.98 (br d, J =12.2 Hz, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 2H)。

化合物 54:

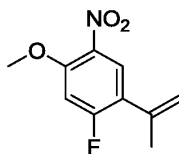


- 5 根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1D 替换为化合物 34A, 化合物 1F 替换为 11B, 得化合物 54。
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ = 8.88 (dd, J =4.2, 9.4 Hz, 1H), 8.85 (d, J =1.7 Hz, 1H), 8.81 (d, J =1.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (d, J =9.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.39 (br d, J =11.1 Hz, 2H), 2.95 - 2.56 (m, 10H), 2.48 (br t, J =11.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (d, J =14.4 Hz, 6H), 2.01 (br d, J =11.6 Hz, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 2H)。

10

实施例 55

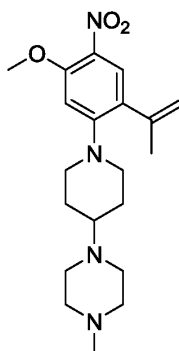
化合物 55A:



根据化合物 52B 的方法制备, 将化合物 52A 替换为化合物 1-溴-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯, 得化合物 55A。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ = 7.95 (d, J =7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J =12.3 Hz, 1H), 5.36 - 5.26 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

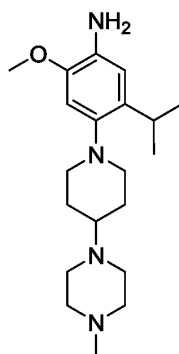
15

化合物 55B:



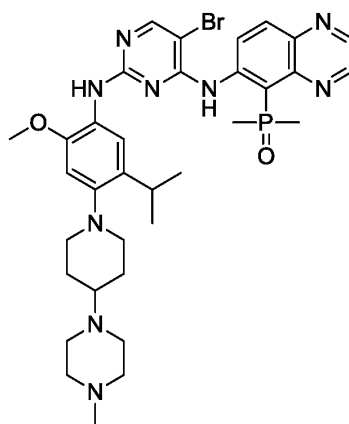
根据化合物 1E 的方法制备, 将化合物 1-氯-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯和化合物 3-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷分别替换为化合物 55A 和化合物 1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪, 得化合物 55B。

化合物 55C:



根据化合物49B的方法制备，将化合物49A替换为化合物55B，得化合物55C。

化合物 55:



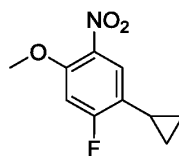
5

根据化合物1的方法制备，将化合物1D替换为化合物34A，化合物1F替换为化合物55C，得化合物 55。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.83 (d, J =1.8 Hz, 2H), 8.79 (d, J =1.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (br d, J =9.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.08 (br d, J =10.9 Hz, 2H), 2.91 - 2.47 (m, 1H), 2.79 (br t, J =11.1 Hz, 8H), 2.41 (br s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.14 (d, J =14.4 Hz, 6H), 2.03 (br d, J =11.0 Hz, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 2H), 1.30 (s, 2H), 0.95 (br d, J =6.8 Hz, 6H)。

10

实施例 56

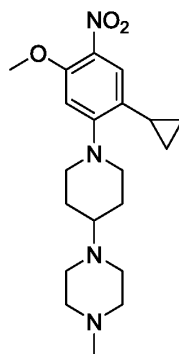
化合物 56A:



根据化合物 53A 的方法制备，将化合物 52A 替换为化合物 1-溴-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯，得化合物 56A。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.57 (d, J =7.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J =11.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.08 - 1.92 (m, 1H), 1.09 - 0.94 (m, 2H), 0.81 - 0.65 (m, 2H)。

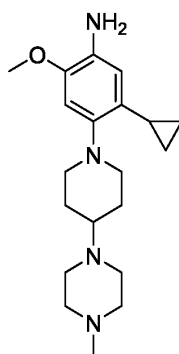
15

化合物 56B:



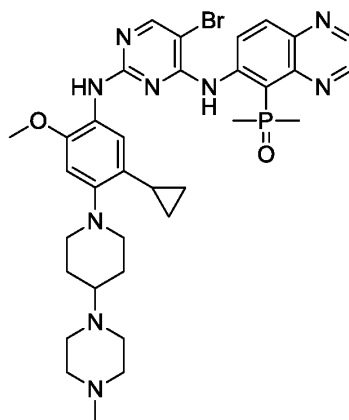
根据化合物 1E 的方法制备, 将化合物 1-氯-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯和化合物 3-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷分别替换为化合物 56A 和化合物 1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪, 得化合物 56B。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.51 (s, 1H), 6.57 - 6.48 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.63 (br d, J =12.0 Hz, 2H), 2.83 - 2.45 (m, 11H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.06 - 1.93 (m, 4H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 1.34 - 1.21 (m, 1H), 1.07 - 0.94 (m, 2H), 0.78 - 0.69 (m, 2H)。

化合物 56C:



根据化合物1F的方法制备, 将化合物1E替换为化合物56B, 得化合物56C。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 6.62 - 6.51 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.84 - 3.80 (m, 3H), 3.33 - 3.21 (m, 2H), 2.81 - 2.40 (m, 12H), 2.32 (s, 3H), 1.93 (br d, J =11.5 Hz, 2H), 1.78 - 1.68 (m, 2H), 1.31 - 1.17 (m, 1H), 0.92 - 0.84 (m, 2H), 0.67 - 0.53 (m, 2H)。

化合物 56:



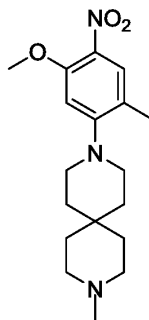
根据化合物1的方法制备, 将化合物1D替换为化合物34A, 化合物1F替换为化合物56C, 得化合物

56。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.85 - 8.79 (m, 2H), 8.77 (d, J =1.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 - 7.86 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.38 (br d, J =11.7 Hz, 2H), 2.87 - 2.49 (m, 10H), 2.42 (br t, J =11.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.13 (d, J =14.4 Hz, 6H), 2.02 (br d, J =10.9 Hz, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 2H), 1.42 - 1.07 (m, 2H), 0.89 - 0.86 (m, 2H), 0.56 (br d, J =7.8 Hz, 2H), 0.25 (br d, J =3.8 Hz, 2H)。

5

实施例 57

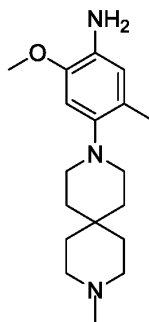
化合物 57A:



根据化合物 1E 的方法制备，将化合物 1-氯-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯替换为化合物 1-氟-5-甲氧基-2-甲基-4-硝基苯，得化合物 57A。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.75 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.93 - 2.85(m, 4H), 2.33 (br s, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.61 - 1.53 (m, 8H).

10

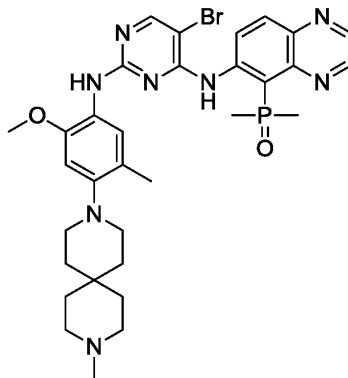
化合物 57B:



根据化合物 1F 的方法制备方法，将化合物 1E 替换为化合物 57A，得化合物 57B。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 6.62 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 2.82 - 2.75 (m, 4H), 2.41 (br s, 4H), 2.32 - 2.19 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.65 - 1.60 (m, 8H)。

15

化合物 57

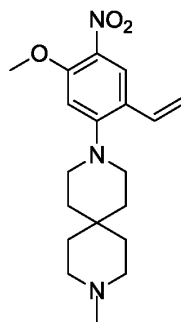


根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1D 替换为化合物 34A, 化合物 1F 替换为化合物 57B, 得化合物 56。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.89 (dd, J =4.2, 9.5 Hz, 1H), 8.81 (d, J =1.7Hz, 1H), 8.77 (d, J =2.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (d, J =9.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.16(br s, 4H), 2.89 - 2.82 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.12 (d, J =14.2 Hz, 6H), 2.04 (s, 3H), 1.84 (br s, 4H), 1.73 (br s, 4H)。

5

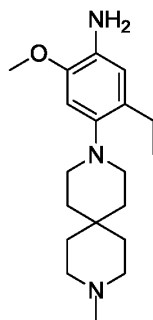
实施例 58

化合物 58A



根据化合物 1E 的方法制备, 将化合物 1-氯-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯替换为化合物 1-氟-5-甲氧基-4-硝基-2-乙烯基苯, 得化合物 58A。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 8.03 (s, 1H), 6.64 (dd, J =11.0, 17.9Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.61 (dd, J =1.1, 17.7 Hz, 1H), 5.19 (dd, J =1.1, 10.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.02 - 2.93 (m, 4H), 2.36 - 2.28(m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.56 (td, J =5.5, 15.1 Hz, 8H)。

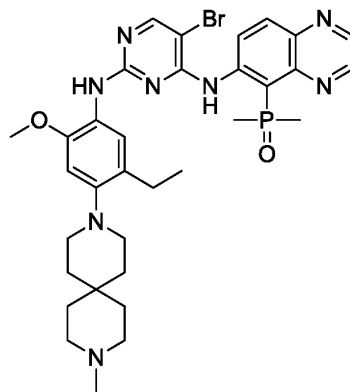
化合物 58B



根据化合物 49B 的方法制备, 将化合物 49A 替换为化合物 58A, 得化合物 58B。

15

化合物 58

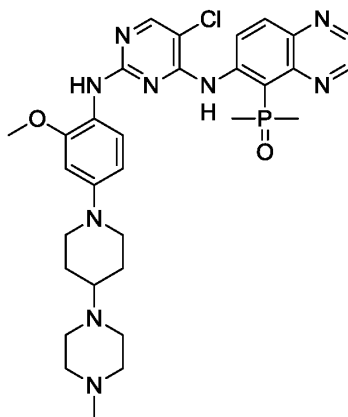


根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1D 替换为化合物 34A, 化合物 1F 替换为化合物 58B, 得化合物 58。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.88 - 8.82 (m, 2H), 8.80 (d, J =1.7 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (d, J =9.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.13 (br s, 4H), 2.92 - 2.83 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.49 (q, J =7.6 Hz, 2H), 2.14 (d, J =14.4 Hz, 6H), 1.85 (br s, 4H), 1.74 (br s, 4H), 0.84 (br t, J =7.5 Hz, 3H)。

5

实施例 59

化合物 59

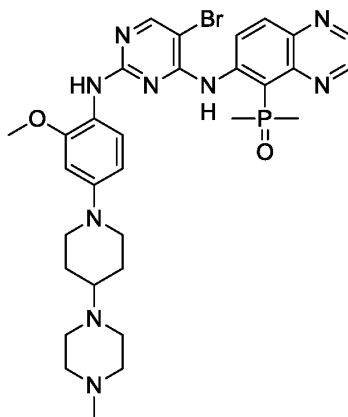


根据化合物 1 的制备方法, 将化合物 1D 和化合物 1F 分别替换为化合物 8E 和化合物 3D, 得化合物 59。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 9.08 (d, J =4.2, 9.5 Hz, 1H), 8.79 (d, J =1.8 Hz, 1H), 8.75 (d, J =1.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, J =9.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J =8.7 Hz, 1H), 6.63 (d, J =2.3 Hz, 1H), 6.46 (d, J =2.3, 8.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 - 3.66 (m, 6H), 3.70 (d, J =12.2 Hz, 2H), 2.69 (t, J =11.6 Hz, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (d, J =12.2 Hz, 2H), 1.67 (q, J =3.7, 12.0 Hz, 2H)。

10

实施例 60

化合物 60



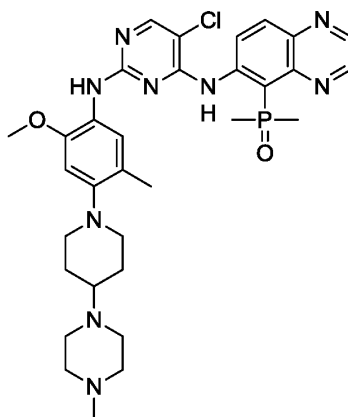
根据化合物 1 的制备方法, 将化合物 1D 和化合物 1F 分别替换为化合物 34A 和化合物 3D, 得化合物 59。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.98 (dd, J =4.2, 9.5 Hz, 1H), 8.82 (d, J =2.0 Hz, 1H), 8.78 (d, J =2.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (d, J =9.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J =8.7 Hz, 1H), 6.67 (d, J =2.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J =2.4, 8.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (br d, J =12.7 Hz, 2H), 2.97 - 2.61 (m, 10H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.49

20

(s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.03 (br d, $J=12.3$ Hz, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 2H)。

实施例 61

化合物 61

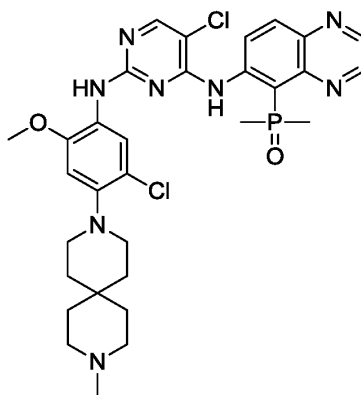


- 5 根据化合物 1 的制备方法, 将化合物 1D 和化合物 1F 分别替换为化合物 8E 和化合物 34C, 得化合物 59。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 9.05 (dd, $J=4.2, 9.5$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.14 (br d, $J=11.7$ Hz, 2H), 3.01 - 2.54 (m, 11H), 2.52 (s, 3H), 2.13 (s, 2H), 2.16 - 2.12 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (br d, $J=11.7$ Hz, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 2H)。

10

实施例 62

化合物 62:

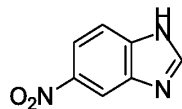


- 根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1D 替换为化合物 8E, 得化合物 10。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.92 (s, 1H), 9.08 - 8.94 (m, 1H), 8.87 (dd, $J=2.0, 9.2$ Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 2H), 8.04 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.00 - 2.92 (m, 4H), 2.56 - 2.53 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.65 - 1.54 (m, 8H); LC-MS (ESI): m/z : 655.0 $[\text{M}+1]$ 。

15

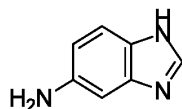
对照例 1

对照例 1A:



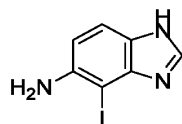
将 4-硝基苯-1,2-二胺(10 g, 65.30 mmol)溶于 HCOOH (9.03 g, 187.92 mmol, 7.40 mL)中, 加入盐酸溶液(5 M, 100.00 mL)。110 °C 下搅拌 15 小时。反应完毕后, 用 2M 的氢氧化钠溶液调至中性, 有大量固体析出。过滤, 滤饼烘干后得粗品。粗品用水重结晶后得化合物 62A。¹H NMR (400MHz, CD₃OD-*d*₆) δ = 8.55 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.22-8.19 (m, 1H), 7.74 (d, *J*=8.8Hz, 1H)。

对照例 1B:



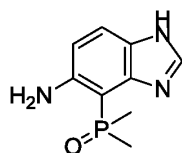
根据化合物 1F 的方法制备, 将化合物 1E 替换为化合物 62A, 得化合物 62B。¹H NMR (400MHz, CD₃OD-*d*₆) δ = 7.93 (s, 1H), 7.37 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.78-6.75 (m, 1H)。

对照例 1C:



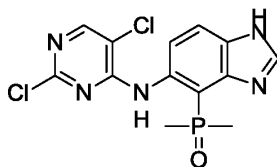
将化合物 62B (7.8 g, 58.58 mmol) 溶于 100 mL AcOH 中, 加入单质碘 (14.87 g, 58.58 mmol)和醋酸钠 (9.61 g, 117.16 mmol), 反应在 25°C 下搅拌 2 小时。反应完毕后, 减压浓缩除去醋酸, 用 1M 的氢氧化钠溶液调至 pH 至大约到 9。用二氯甲烷萃取, 依次用水、饱和食盐水洗涤, 收集有机相并干燥, 浓缩后得到粗品, 粗品经柱层析得化合物 62C。¹H NMR (400MHz, CD₃OD-*d*₆) δ = 8.00 (s, 1H), 7.34 (m, *J*=8.8Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=8.8Hz, 1H)。

对照例 1D:



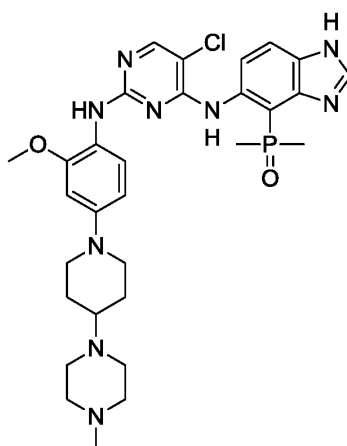
根据化合物 1C 的方法制备, 将化合物 1B 替换为化合物 62C, 得化合物 62D。¹H NMR (400MHz, CD₃OD-*d*₆) δ = 7.88 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 6.61-6.58 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.99 (s, 1H)。

对照例 1E:



根据化合物 1D 的方法制备, 将化合物 1C 替换为化合物 62D, 得化合物 62E。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.84 (s, 1H), 12.33 (s, 1H), 8.43-8.36 (m, 3H), 7.82 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)。

对照例 1:



根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1D 和化合物 1F 分别替换为化合物 62E 和化合物 3D, 得化合物 62。 ^1H NMR (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ = 8.50 (s, 1H), 8.36 - 8.08 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.82 - 7.68 (m, 1H), 7.59 (br s, 1H), 6.63 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.24 (br s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.66 (br d, $J=11.9$ Hz, 2H), 3.13 - 2.78 (m, 8H), 2.76 - 2.56 (m, 6H), 2.01 (br d, $J=14.1$ Hz, 8H), 1.80 - 1.59 (m, 2H)。

试验例 1 酶活性实验 (1)

实验步骤

1. 化合物准备

- 10 1) 取 10 μL 稀释至 10mM 的待测化合物和参考化合物到 Echo LDV 板中, 用 Echo 按照化合物分布图来稀释。

2. 反应步骤

- 1) 准备 1 $\times$ 酶反应缓冲液: 1 $\times$ 酶缓冲液, 5mM MgCl_2 , 1mM DTT(二硫苏糖醇), 水。
- 2) 用稀释好的酶反应缓冲液配制 10nM 酶 (终浓度 5nM) 和 2 μM 底物 (终浓度 1 μM) 混合液和只包含底物的溶液。
- 15 3) 将 A1-H1, J24-P24 (孔位置号) 加入 5 μL 底物, 其余孔中加入 5 μL 酶和底物的混合液。
- 4) 1000 rpm, 23 $^\circ\text{C}$ 离心 30s。
- 5) 23 $^\circ\text{C}$ 孵育 15min。
- 6) 加入 5 μL 用 1 $\times$ 酶缓冲溶液配制的 40 μM ATP (EGFR ($\Delta 19\text{del}/\text{T}790\text{M}/\text{C}797\text{S}$), ATP 终浓度 20 μM)。
- 20 7) 1000 rpm, 23 $^\circ\text{C}$ 离心 30s。
- 8) 23 $^\circ\text{C}$ 孵育 60min。
- 9) 加入 10 μL 用 Detection 缓冲液配置的 250nM TK Antibody-Crypate (终浓度 125nM) 和 1 $\times$ D2 (终浓度 1/2 倍)。
- 10) 1000 rpm, 23 $^\circ\text{C}$ 离心 30s。
- 25 11) 23 $^\circ\text{C}$ 孵育 60min。
- 12) 用 Envision 读取数据, 再通过计算得出比值即得化合物对酶活性抑制的 IC_{50} 。

试验结果: 本发明化合物对 EGFR ($\Delta 19\text{del}/\text{T}790\text{M}/\text{C}797\text{S}$) 的酶活性抑制的 IC_{50} 在表 1 中展示。

结论：从表 1 中我们可以看出，本发明优选化合物对 EGFR (Δ19del/T790M/C797S)的酶活性具有较强的抑制作用。

试验例 2 酶活性实验（2）

1.梯度稀释化合物:

5 分别取 40 μL 稀释到 0.1 mM 的测试化合物溶液和 0.1 mM&0.03mM 的参考化合物到 Echo 384 孔 PP 板中，由 Labcyte 公司的 Echo 完成化合物的稀释转移，3 倍稀释，共 11 个剂量点，每个反应孔 100 nL 化合物。测试化合物在激酶反应液中的最高浓度为 1000 nM。参考化合物(Crizotinib&AP26113)在激酶反应液中的最高浓度为 1000 nM。参考化合物(AZD9291)在激酶反应液中的最高为 300 nM。

2.酶学反应

10 (1)在 384 孔检测板中，除了 A1-H1 和 I24-P24 孔，每孔加入 5μL 2×EGFR WT 和多肽 TK 混合液（0.1 nM EGFR WT, 2 uM TK）或者 5 μL 2×EGFR C797S T790M L858R 和多肽 TK 混合液（0.4 nM EGFR C797S/T790M/L858R, 2μM TK）；在 A1-H1 和 I24-P24 孔加入 5 μL 的激酶反应缓冲溶液作为 100%抑制对照。以 1000 转/分的速度离心 60 秒。将检测板在 23℃孵育 15 分钟。

15 (2)在检测板中，每孔加入 5 μL 2×ATP 溶液（EGFR WT: ATP 为 50 uM; EGFR (C797S /T790M/L858R): ATP 为 20 μM），以 1000 转/分的速度离心 60 秒。

(3) 将检测板封膜，在 23℃孵育 90 分钟。

(4) 在检测板加入 2×检测液（4 nM TK 抗体和 125 nM XL665），10 μL 每孔，以 1000 转/分的速度离心 60 秒，封膜。23℃孵育 60 分钟。

(5) 在多标记检测仪 Envision 上读板。

20 数据分析：用 XLfit 软件 205 公式分析数据，得出化合物的 IC50。

试验结果：本发明化合物对 EGFR (WT)和 EGFR (C797S/T790M/ L858R)的酶活性抑制的 IC50 在表 1 中展示。

结论：从表 1 中我们可以看出，本发明化合物对 EGFR(WT)的酶活性有着较好的选择性，对 EGFR (C797S/T790M/ L858R)的酶活性有着较好的抑制。

25

表 1

实施例化合物	EGFR（WT） IC ₅₀ (nM)	EGFR (Δ19del/T790M/C797S) IC ₅₀ (nM)	EGFR (L858R/T790M/C797S) IC ₅₀ (nM)
1	-	2.64	-
2	-	0.613	-
5	-	1.63	-
6	-	2.54	-
8	-	0.792	-
9	-	0.485	-
13	-	5.79	-
16	-	0.491	-
17	-	856	-
18	-	25.3	-
19	-	12.9	-
20	-	<0.0508	-

21	-	30.6	-
23	-	0.0517	-
25	-	1.79	-
26	-	0.679	-
28	-	185	-
29	-	67.6	-
34	7.92	0.218	0.16
41	5.12	0.212	0.26
44	11	0.281	0.21

试验例 3 细胞抗增殖实验(1)

实验方法:

1) 细胞培养及传代

- 5 (1) A431 培养基: 88% DMEM + 10%胎牛血清 + 1% L-谷氨酰胺 + 1%双抗
- (2) 每 3-4 天对 A431 细胞进行分离和传代, 传代 3 天的细胞数为 5×10^6 个细胞每 T75 培养瓶, 传代 4 天的细胞数为 3×10^6 个细胞每 T75 培养瓶。

2) 第一天: 铺细胞板

- (1) 磷酸盐缓冲液、胰酶、培养基放到 37°C 水浴锅中预热。
- 10 (2) 除去细胞培养瓶中原有培养基, 并用 6 mL PBS 清洗一次。
- (3) 吸取 5 mL 磷酸盐缓冲液加入到培养瓶中漂洗细胞 (第 17 代), 然后弃去液体。
- (4) 向细胞培养瓶中加入 3.5 mL 胰酶, 轻轻晃动, 使胰酶与细胞充分接触后除去胰酶, 后将培养瓶放入含 5% CO₂ 的 37°C 培养箱约 1 min;
- (5) 用 10 mL 细胞培养基重悬细胞, 取出约 0.6 mL 细胞悬液计数 (ViCell XR);
- 15 (6) 用培养基将细胞悬液稀释到铺板所需的细胞密度 5×10^4 个细胞每毫升 (细胞浓度: 2500 个细胞每孔);
- (7) 在细胞板四周每孔中加入 100 μ L 磷酸盐缓冲液, 向其它孔中加入 50 μ L 细胞悬液, 放入含 5% CO₂ 的 37°C 培养箱中培养过夜。

3) 第二天: 加药

- 20 (1) 取 9 μ L 化合物 (浓度为 1 mM) 到 Echo 用浅孔板中。
- (2) 1000 rpm 离心浅孔板 10 s 并从培养箱中取出细胞板。
- (3) 按照上面的微孔板布局图, 用 Echo 对化合物进行 3 倍梯度稀释, 将每个化合物稀释 10 个浓度梯度并分别加 250 nL 到细胞板中, 然后将细胞板放回培养箱中培养三天。

4) 第五天: 加 CTG 并读板

- 25 (1) 培养 72 h 后, 向细胞板的每个孔中加入 25 μ L CellTiter Glo, 避光震荡 10 min。
- (2) 在 Envision 上读板。

数据分析: 通过计算机拟合, 读取 50%抑制率时对应的化合物的浓度即得化合物对细胞活性抑制的 IC₅₀。

试验结果:

本发明化合物对 A431 的细胞活性抑制的 IC₅₀ 在表 2 中展示。

结论：

从表 2 中我们可以看出，本发明化合物在对 A431 细胞具有很好的选择性。

试验例 4 细胞抗增殖实验(2)

5 实验方法：

对于 Ba/F₃ (EGFR Δ19del/ T790M/ C797S) 悬浮细胞

使用 Echo 将待测化合物做 3 倍梯度稀释，获得从 10 μM 到 0.508 nM 10 个剂量浓度，将化合物转移到 384 孔板中，每孔 125 nL 化合物。调整细胞密度，每孔种 2000 个 Ba/F₃ (EGFR Δ19del/ T790M/ C797S) 细胞，50 μL 体积。在 CO₂ 37℃ 培养箱中培养 3 天。3 天后，加入 25 μL 检测试剂。室温孵育 10 分钟，Envision 读板。

数据分析：

通过下列公式将读数转化成抑制率 (%) $(\text{Max-Sample})/(\text{Max-Min}) \times 100\%$ ((最大浓度-样品读数)/(最大浓度-最小浓度)*100%)。参数曲线拟合 (Model 205 in Activity Base, IDBS) 测得 IC₅₀ 数据。

试验结果：

15 本发明化合物对 Ba/F₃ (EGFR Δ19del/ T790M/ C797S) 细胞活性抑制的 IC₅₀ 在表 2 中展示。

结论：

从表 2 中我们可以看出，本发明化合物对 Ba/F₃ (EGFR Δ19del/ T790M/ C797S) 三突变的细胞具有很好的抑制效果。对照例 1 对 Ba/F₃ (EGFR Δ19del/ T790M/ C797S) 三突变的细胞基本无抑制效果。

试验例 5 细胞磷酸化抑制实验

20 实验方法：

将受试化合物及参考化合物用 100% DMSO 分别稀释至 10 mM 或者 1 mM，然后按照设计用 Echo 做梯度稀释，每孔 150 nL，三倍稀释，十点剂量的反应曲线，化合物终浓度为 100 μM 或者 10 μM。将悬浮细胞 1000 rp 离心 5 分钟，Hanks 平衡盐溶液悬浮，按照 10 μL/120 K/孔 (细胞密度为 1.2*10⁷) 加入含有化合物的 384 孔板中，1200 rpm 离心 30 s，37℃ 孵育 30 分钟。每孔加入 5 μL 用 0.1% BSA Hanks 平衡盐溶液稀释好的 EGF，EGF 终浓度为 1 μM。1200 rpm 离心 30 s，37℃ 孵育 20 分钟。每孔加入 5 μL 4X 的含有封闭液的裂解缓冲液，1200 rpm 离心 30 s，37℃ 孵育 30 分钟。每孔加入 5 μL 0.25× Eu 和 D2 的混合液，1200 rpm 离心 30 s，避光膜封板子，室温 (22-26℃ 孵育 4h-24h，酶标仪读取信号 665 nm/620 nm 荧光信号。

25 实验结果：本发明化合物的 pEGFR Ba/F₃ (EGFR Δ19del/ T790M/ C797S) 细胞磷酸化活性抑制的 IC₅₀ 数据在表 2 中展示。

结论：

由于 EGFR 的自磷酸化即二聚化后可以激活它位于细胞内的激酶通路，而许多肿瘤在 EGFR 中存在高表达或异常表达，其在恶性肿瘤的演进中起着非常重要的作用。pEGFR Ba/F₃ (Δ19del/ T790M/ C797S) 细胞活性抑制能最直观的表现化合物对 Ba/F₃ (Δ19del/ T790M/ C797S) 三突变细胞模型的磷酸化抑制作用，从而针对性的对化合物进行体外筛选。从表 2 中可以看出，本发明化合物对 Ba/F₃ (Δ19del/

T790M/C797S)细胞的磷酸化活性有着非常好的抑制作用。对照例 1 对 Ba/F₃(Δ19del/T790M/C797S)细胞的磷酸化基本无抑制活性。

表 2

受试 化合物	细胞抗增殖活性 A431 EGFR WT IC ₅₀ (nM)	细胞抗增殖活性 Ba/F ₃ (Δ19del/T790M/C797S) IC ₅₀ (nM)	细胞 EGFR 磷酸化活性 Ba/F ₃ (Δ19del/T790M/C797S) IC ₅₀ (nM)
2	811	178	68
3	3239	638	187
4	3751	556	278
5	890	313	96
6	997	361	187
7	-	-	533
8	-	275	133
9	282	149	149
10	-	6026	-
11	-	180	-
12	1256	239	203
13	>10000	3620	1725
14	-	351	-
15	-	583	-
16	-	211	-
17	-	4753	-
18	-	1646	-
19	-	1220	-
20	-	214	-
21	-	1959	-
22	-	249	-
23	-	103	34
24	-	4085	-
25	-	642	-
26	-	764	-
27	-	2713	-
28	-	2657	-
29	-	1594	-
30	-	290	-
31	-	242	-
32	-	79	57
33	-	162	-
34	154	22	19
35	-	533	-
36	168	45	25
37	357	56	94
38	-	371	-
39	-	187	195
40	561	31	24
41	245	9	25
42	-	442	-
43	-	496	-

WO 2019/015655			PCT/CN2018/096344
44	-	-	9
45	-	87	27
48	-	152	-
51	-	36	-
54	-	39	-
57	-	26.8	-
58	-	18.6	-
59	534	54.3	534
60	271	47.6	271
61	58	32.2	58
对照例 1	-	>5000	1014.0

试验例 6：体内药效研究（1）

实验方法：

在皮下植入 Ba/F₃(Δ19del/ T790M/C797S)来源的异种移植（CDX）BALB/c 裸小鼠上进行体内药效实验。BALB/c 裸鼠，雌性，6-8 周，体重约 18-22 克，将小鼠饲养在 SPF 级的环境中，每个笼位单独送排风（5 只小鼠每笼）。所有的笼子，铺垫和水在使用前进行消毒。所有的动物都可以自由获取标准认证的商业实验室饮食。共有 48 只购于北京维通利华的小鼠用于研究。每只小鼠在右肋腹皮下植入细胞，用于肿瘤的生长。当平均肿瘤体积达到约 80-120 立方毫米时开始实验。将试验化合物每日口服给药，其中化合物 Birgatinib（15 毫克/千克），化合物 34（分别给药 5 毫克/千克，15 毫克/千克，45 毫克/千克）和化合物 41（分别为 5 毫克/千克，15 毫克/千克，45 毫克/千克），连续给药 13 天，数据列于表 2。肿瘤体积一周两次用二维卡尺测量，体积以立方毫米计量，通过以下公式计算： $V=0.5 a \times b^2$ ，其中 a 和 b 分别是肿瘤的长径和短径。抗肿瘤药效是通过用化合物处理过的动物的平均肿瘤增加体积除以未处理过动物的平均肿瘤增加体积来确定。其中 TGI（the tumor inhibition value，肿瘤体积抑制率）来评价体内中测试药物对肿瘤生长的抑制作用，其中化合物 Birgatinib（15 毫克/千克）组的 TGI 为 8.6%，化合物 34（分别给药 45 毫克/千克）组的 TGI 为 101%，化合物 34（分别给药 45 毫克/千克）组的 TGI 为 109%。

在药效学实验分组给药后第 14 天，进行最后一次给药前及 2h 后，用颌下采血法分别收集小鼠的血浆，并分别于给药后 1h、4h、8h 和 24h 收集小鼠的血浆。每次采血约 100ul 左右，放置于抗凝管中，8000rpm，7min 离心收集血浆，保存于-80℃。在给药后 2h 同时收集小鼠肺和肿瘤的组织，保存于-80℃。其中肿瘤分成两份（其中 PD 分析的肿瘤重量不超过 100 mg），进行检测和数据分析。

实验结果：见表 3 和表 4。

表 3

受试化合物	给药量	肿瘤体积 (mm ³)						
		0 天	2 天	5 天	8 天	10 天	12 天	13 天
空白对照	N/A	85	143	315	582	765	929	1048
Birgatinib	15 毫克/千克/天	84	124	292	477	646	880	965
化合物 34	5 毫克/千克/天	84	108	212	395	505	748	881
	15 毫克/千克/天	84	76	107	126	176	292	326
	45 毫克/千克/天	84	56	32	35	42	73	68
化合物 41	5 毫克/千克/天	84	103	203	348	485	707	814

	15 毫克/千克/天	84	68	69	82	115	146	211
	45 毫克/千克/天	84	47	24	7	4	0	0

表 4

测试项 \ 化合物	Brigatinib	化合物 34	化合物 41
剂量 (毫克/千克/天)	15.0	15.0	15.0
T _{1/2} (h)	5.57	10.0	20.5
AUC _{0-last} (nM.h)	32808	57037	121718
血浆(nM),2h	5177	3553	6990
肿瘤(nmol/kg),2h	5807	16667	18567
肺(nmol/kg),2h	10217	32533	29567

结论:

- 5 本发明的化合物在皮下植入 Ba/F₃(Δ19del/ T790M/C797S)来源的异种移植 (CDX) BALB / c 裸小鼠耐药模型上显示了较强的抗肿瘤活性。本发明化合物的半衰期和在血浆及组织中的暴露量显著提升,说明本发明化合物在小鼠体内有着良好的药代动力学效果。

试验例 7: 体内药效研究 (2)

实验方法:

- 10 1. 细胞培养: 肺癌 PC-9 细胞体外单层培养, 培养条件为 RPMI-1640(细胞培养液)中加 10% 胎牛血清, 100 U/毫升 青霉素和 100 μg/毫升链霉素, 37°C、5%CO₂ 孵箱培养。一周两次用胰酶-EDTA 进行常规消化处理传代。当细胞饱和度为 80%-90%, 数量到达要求时, 收取细胞, 计数。 密度为 5×10⁶ 个细胞。

- 15 2. 细胞接种: 将 0.2 毫升(含 5×10⁶ 个)PC-9 细胞悬液 (PBS: Matrigel = 1:1) 皮下接种于每只小鼠的右后背, 共接种 64 只小鼠。在接种后第 7 天, 测量肿瘤平均体积达到 169 mm³ 时, 依据肿瘤体积和动物体重采用随机分层分组方法开始分组给药。PBS 为磷酸缓冲液, Matrigel 是基质胶。

3. 给药: 剂量为 0-9 天:50 毫克/kg、10-21 天:25 毫克/kg; 口服给药; 给药频次: 一天一次×3 周。

肿瘤测量和实验指标

- 20 每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为: $V = 0.5a \times b^2$, a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。

化合物的抑瘤疗效用 TGI(%)评价。

- 根据肿瘤测量的结果计算出相对肿瘤体积(relative tumor volume, RTV), 计算公式为 $RTV = V_t / V_0$, 其中 V₀ 是分组给药时(即 D₀)测量所得肿瘤体积, V_t 为对应小鼠某一次测量时的肿瘤体积, TRTV 与
25 CRTV 取同一天数据。

TGI (%), 反映肿瘤生长抑制率。TGI (%)=[(1-(某处理组给药结束时平均瘤体积-该处理组开始给药时平均瘤体积))/(溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积-溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积)]×100%。

在实验结束后将检测肿瘤重量，并计算 TGI (%)

实验结果：见表 5。化合物 34 第 23 天 TGI 为 100%。

表 5

受试化合物	给药量	肿瘤体积 (mm ³)							
		0 天	2 天	6 天	9 天	13 天	16 天	20 天	23 天
空白对照	/	186	257	285	326	482	527	637	921
化合物 34	50 毫克/千克 (0-9 天)	185	198	92	75	40	45	76	111
	25 毫克/千克 (10-21 天)								
化合物 41	50 毫克/千克 (0-9 天)	184	198	54	44	36	30	37	42
	25 毫克/千克 (10-21 天)								

5 实验结论：

在小鼠皮下移植瘤 PC-9 ($\Delta 19\text{del}$) 模型中，本发明化合物对肿瘤生长具有有显著抑制作用，并且具有缩小肿瘤的效果，显示了良好的抗肿瘤药效。