

用作激酶抑制剂的化合物及其应用

技术领域

本发明涉及医药技术领域，具体涉及用作原肌球蛋白受体激酶抑制剂的化合物，其制备方法，以及在制备用于治疗 ROS1、NTRK、ALK 等激酶介导的疾病的药物方面的应用。

5

背景技术

原肌球蛋白受体激酶 (TRK) 家族属于跨膜受体酪氨酸激酶 (RTKs)，参与调节哺乳动物神经系统的突触生长与功能维持、记忆的发生发展以及保护神经元免受损伤等。TRK 激酶是一类神经生长因子受体，其家族由高度同源性的原肌球蛋白相关激酶 A (Tropomyosin-related kinase A, TRKA)、原肌球蛋白相关激酶 B (Tropomyosin-related kinase B, TRKB)、原肌球蛋白相关激酶 C (Tropomyosin-related kinase C, TRKC) 组成，分别有 NTRK1、NTRK2 和 NTRK3 基因编码。完整的 TRK 激酶包括胞外区、跨膜区和胞内区三个部分，和其他的 RTKs 一样，TRK 激酶的胞外区与相应的配体结合之后，形成二聚体，能够引起 TRK 激酶的胞内区发生自体磷酸化从而激活自身的激酶活性，进一步激活下游的信号转导通路。TRK 激酶通过 Ras/MAPK、PI3K/AKT 和 PLC γ 等下游通路影响细胞的增殖、分化、代谢和凋亡。当 NTRKs 基因发生融合或突变后，会改变或消除胞外区受体 (Greco, A. et al, Mol. Cell. Biol. 1995, 15, 6118; Oncogene 1998, 16, 809)，而融合或突变的 TRK 蛋白在不需要配体结合的情况下，自身处于高度活化的激酶活性状态，从而能够持续性的激活下游的信号转导通路，可导致 TRK 激酶下游信号通路调控失常，诱导细胞的增殖，促进肿瘤的发生和发展。NTRKs 基因融合出现在多种成人和儿童实体瘤中，包括乳腺癌、结直肠癌、非小细胞肺癌、乳头状甲状腺癌、Spitz 样黑色素瘤、神经胶质瘤以及各种肉瘤等。在常见的癌症中，如非小细胞肺癌、结直肠癌等中，NTRK 基因融合的发生率较低，大致为 1%-3%，但在一些罕见的癌症中，如婴儿纤维肉瘤、乳腺分泌型癌等，NTRK 基因融合的发生率可达 90% 以上。最早的 TPM3-TRKA 融合蛋白是在结肠癌细胞中发现的。后来在不同的临床肿瘤病人样本如乳腺癌、非小细胞肺癌、乳头状甲状腺癌、Spitz 样黑色素瘤、神经胶质瘤等中发现了更多类型的 NTRK 融合蛋白，如 CD74-NTRKA、MPRIIP-NTRKA、QKI-NTRKB、ETV6-NTRKC、BTB1-NTRKC 等。因此，近年来，NTRK 融合蛋白成为了一个有效的抗癌靶点，成为了抗癌药物研发的一个热点。随着近年来人们对 TRK 激酶的进一步的深入了解，发现了更多的 TRK 融合蛋白类型及突变类型 (Russo, M. et al Cancer Discovery, 2016, 6, 36; Drilon, A. et al, Annals of Oncology, 2016, 27, 920)，所以临床上急需开发活性更好，作用更广泛的新型 NTRK 抑制剂，从而解决这些 NTRK 蛋白融合或突变所引起的肿瘤的治疗问题。

ROS1 (c-ros oncogene 1 receptor kinase) 是一种人体内由 ROS1 原癌基因编码的酪氨酸蛋白激酶，定位于 6q22.1 染色体，属于酪氨酸激酶胰岛素受体基因，由胞内酪氨酸激酶活性区、跨膜区及胞外区 3 部分组成，编码具有酪氨酸激酶活性的嵌合蛋白。基本结构由胞外 N-末端配体结合区(氨基酸 1-1861)、跨膜区(氨基酸 1862-1882)及胞内 C-末端 464 个氨基酸构

成的酪氨酸激酶活性区(氨基酸 1883-2347)组成。ROS1 基因发生重排时丢失细胞外区域,保留跨膜区和胞内酪氨酸激酶区域,重排位点主要发生在 ROS1 基因的 32~36 外显子。ROS1 基因突变主要发生在肺癌患者中,患者比例为 1%-2%。在 NSCLC 中 ROS1 基因主要与 SLC34A2、CD74 发生融合,并持续激活 ROS1 酪氨酸激酶区及下游 JAK/STAT、PI3K/AKT、RAS/MAPK 等信号通路,进而引起肿瘤的发生。在大量地文献和临床上均已经证实,通过抑制突变的 ROS1 激酶的活性,就可以达到治疗由 ROS1 过度激活所导致的疾病,尤其是癌症。目前上市的用于 ROS1 阳性非小细胞肺癌的治疗药物有克唑替尼和恩曲替尼,他们均属于第一代的小分子 ROS1 抑制剂。但是,在服用克唑替尼或恩曲替尼的治疗过程中,大约在 15 个月左右会产生耐药,发生疾病进展。在发生耐药的患者中,最为常见的耐药突变就是 G2032R 等溶剂前沿突变,对于耐药的患者,目前还没有治疗药物上市。所以目前急需研发针对 ROS1 的新抑制剂,尤其是针对使用克唑替尼或恩曲替尼等一代 ROS1 抑制剂产生耐药的新的 ROS1 抑制剂药物用于临床的治疗。

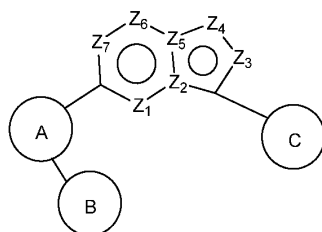
NSCLC 中有 2-5% 的病例为间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 重排型,间变性淋巴瘤激酶是胰岛素受体超家族的一个受体型蛋白质酪氨酸磷酸激酶。最初人们是在间变性大细胞淋巴瘤中以一种激活的融合癌基因的形式发现了 ALK,随后连续的研究在多种癌症中发现了 ALK 的融合形式,其中包括系统性组织异常增生、炎性肌纤维细胞癌、非小细胞肺癌等。ALK 在多种癌症中的突变和异常的活性,已经使其成为一个治疗 ALK 阳性癌症的药物靶点。目前上市了多个 ALK 激酶抑制剂,随着这些药物在临床上的应用,患者都会发生耐药突变,如果 G1202R 等耐药突变,导致这些药物失去疗效。

随着近年来人们对 ROS1、NTRK、ALK 等激酶的进一步的深入了解,以及临床耐药患者的增多,所以临床上急需开发活性更好,作用更广泛的新型酪氨酸激酶抑制剂,从而解决这些由 ROS1、NTRK、ALK 等激酶蛋白融合或突变所引起的肿瘤的治疗问题。

发明内容

本发明提供了一种能同时作用于 NTRK、ALK 和/或 ROS1 等致癌蛋白的新的、高效、广谱的激酶抑制剂。

本发明第一方面,提供了一种式 I 所示的化合物,或其互变异构体,或其内消旋体、外消旋体及内消旋体和外消旋体的混合物,或其对映异构体、非对映异构体及对映异构体和非对映异构体的混合物,或其可药用的盐,或其氘代物:



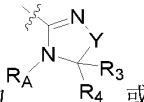
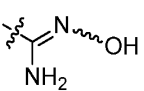
I

;

式I中:

A 为 , 其中, X 独立地选自下组: NR₆、O、CR₁R₂、S、S(O)或 S(O)₂;

B 选自下组: 单环芳烃、双环芳烃、单环杂芳烃或双环杂芳烃, 其中, 所述 B 的任意碳原子上的 H 均可以被以下取代基取代: 卤素、羟基、氨基、氰基、酰基、酯基、烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、杂芳基、单取代或多取代烷基、单取代或多取代烷氧基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代环烷氧基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基; 所述单取代或多取代烷基、单取代或多取代烷氧基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代环烷氧基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基的取代基独立地选自下组: 氘、卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基和杂芳基;

C 独立地为  或 , 其中, Y 独立地选自下组: O、NR_A 或 CR₁R₂, ~~~ 代表 Z 式或 E 式;

其中, R₁、R₂ 各自独立地选自下组: 氢原子、卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基、单取代或多取代烷基、单取代或多取代烷氧基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基; 所述单取代或多取代烷基、单取代或多取代烷氧基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基的取代基独立地选自下组: 氘、卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基和杂芳基; 或者 R₁ 和 R₂ 与其连接的 C 原子一起连接成取代或未取代的 3-7 元的环烷烃、氮杂环烷烃、氧杂环烷烃或硫杂环烷烃; 其中, 所述取代是指被选自下组的一个或多个基团取代: 烷基、酰基、酯基、磺酰基、亚磺酰基;

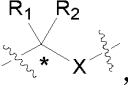
R₃ 和 R₄ 各自独立地选自下组: 氢原子、氨基、羟基、酰基、酯基、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、单取代或多取代烷基、单取代或多取代烷氧基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基; 所述单取代或多取代烷基、单取代或多取代烷氧基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基的取代基独立地选自下组: 卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基和杂芳基;

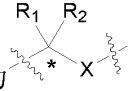
或者 R₃ 和 R₄ 与其连接的 C 原子一起连接成取代或未取代的 3-7 元的环烷烃、氮杂环烷烃、氧杂环烷烃、硫杂环烷烃或氧代基 (=O); 或者 R_A 和 R₄ 与他们邻接的原子一起形成取代或未取代的 3-7 元的环烷烃、氮杂环烷烃、氧杂环烷烃或硫杂环烷烃; 或者 R₃ 与 Y 稠合形成取代或未取代的 3-7 元的环烷烃、氮杂环烷烃、氧杂环烷烃或硫杂环烷烃; 其中, 所述取代是指被选自下组的一个或多个基团取代: 烷基、酰基、酯基、磺酰基、亚磺酰基;

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 、 Z_7 各自独立地选自下组：N、 CR_5 或 NR_6 ；

R_5 独立地任意选自：氢原子、卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、单取代或多取代烷基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基；所述单取代或多取代烷基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基的取代基独立的任意选自卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基和杂芳基；

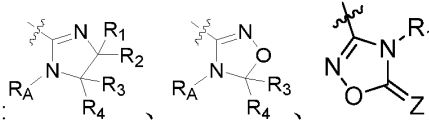
R_6 和 R_A 各自独立地任意选自：氢原子、酰基、酯基、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、单取代或多取代烷基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基；所述单取代或多取代烷基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基的取代基独立的任意选自卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基和杂芳基。

在另一优选例中，A为, 其中，*表示手性中心； R_1 、 R_2 、X的定义如上所述。

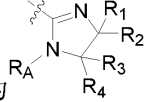
在另一优选例中，A为, 其中，*表示R构型， R_1 、 R_2 、X的定义如上所述。

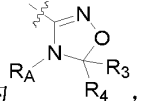
在另一优选例中，X为NH、O。

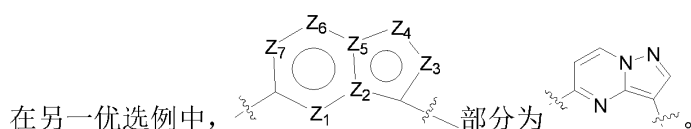
在另一优选例中， R_1 和 R_2 各自独立地为H、烷基、卤代烷基、环烷基。

在另一优选例中，C选自下组：, 其中，Z为O；

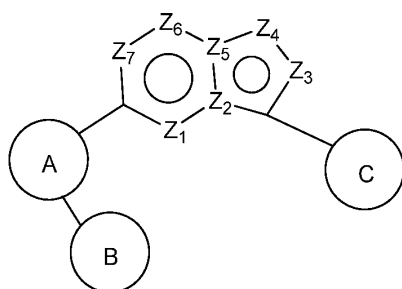
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_A 的定义如上所述。

在另一优选例中，C为, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_A 的定义如上所述，或者 R_1 和 R_4 与他们连接的C原子一起稠合形成取代或未取代的3-7元的环烷烃、氮杂环烷烃、氧杂环烷烃或硫杂环烷烃，其中，所述取代是指被选自下组的一个或多个基团取代：烷基、酰基、酯基、磺酰基、亚磺酰基。

在另一优选例中，C为, R_3 、 R_4 、 R_A 的定义如上所述，或者 R_3 和 R_4 与他们连接的C原子一起稠合形成取代或未取代的3-7元的环烷烃、氮杂环烷烃、氧杂环烷烃或硫杂环烷烃，其中，所述取代是指被选自下组的一个或多个基团取代：烷基、酰基、酯基、磺酰基、亚磺酰基。



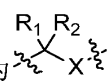
在另一优选例中，所述的式I化合物，或其互变异构体，或其内消旋体、外消旋体及内消旋体和外消旋体的混合物，或其对映异构体、非对映异构体及对映异构体和非对映异构体的混合物，或其可药用的盐，或其氘代物：



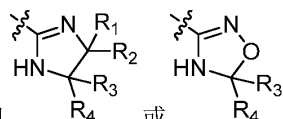
I

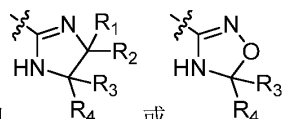
;

式I中：

A 为 ，其中，所述 X 为 NR₆、O、CR₁R₂、S、S(O)或 S(O)₂；

B 任意选自单环芳烃、双环芳烃、单环杂芳烃或双环杂芳烃，其中所述 B 的任意碳原子上的 H 均可以被以下取代基取代：卤素、羟基、氨基、氰基、酯基、烷基、卤代烷基、烷胺基、烷氧基、芳基或杂芳基；

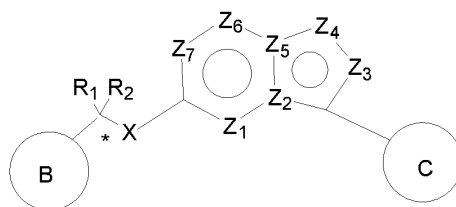


C 任意选自  或 ，其中所述 R₁、R₂、R₃、R₄ 各自独立的任意选自氢原子、卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、芳基、杂芳基、单取代或多取代烷基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基；所述单取代或多取代烷基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基的取代基独立的任意选自卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基和杂芳基，R₁ 和 R₂、R₂ 和 R₃、R₃ 和 R₄ 或者 R₁ 和 R₄ 可以连接成 3-7 元的环烷烃、氮杂环烷烃、氧杂环烷烃或硫杂环烷烃；

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、Z₅、Z₆、Z₇ 各自独立的任意选自 N、CR₅ 或 NR₆；

R₅、R₆ 各自独立的任意选自氢原子、卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、环烷基、卤代烷基、卤代环烷基、芳基、杂芳基、单取代或多取代烷基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基；所述单取代或多取代烷基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基的取代基独立的任意选自卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基和杂芳基。

在另一优选例中，所述的化合物，或其互变异构体，或其内消旋体、外消旋体及内消旋体和外消旋体的混合物，或其对映异构体、非对映异构体及对映异构体和非对映异构体的混合物，或其可药用的盐，或其氘代物：



II

式 II 中，

*表示手性中心；

X 选自：NR₆、O、CR₁R₂、S、S(O)或 S(O)₂；

R₁ 和 R₂ 不同，且各自独立地选自下组：氢原子、卤素、氨基、氰基、羟基、烷基、卤代烷基；

R₆ 独立地选自下组：氢原子、烷基、单取代或多取代烷基，所述单取代或多取代烷基的取代基独立地选自下组：卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基和杂芳基；

B、C、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、Z₅、Z₆ 和 Z₇ 的定义如上所述。

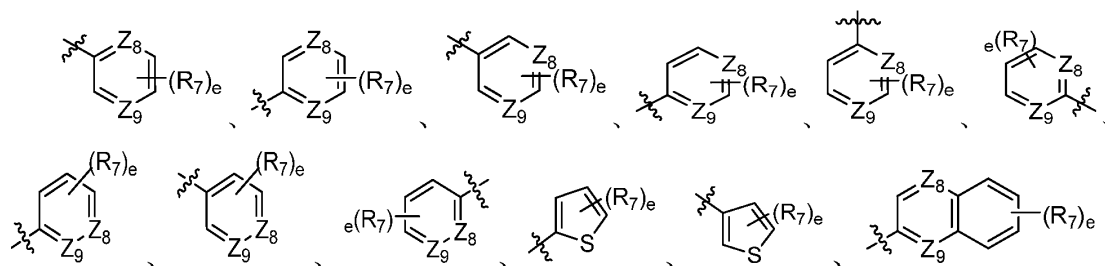
在另一优选例中，Z₁、Z₄、Z₅ 均为 N。

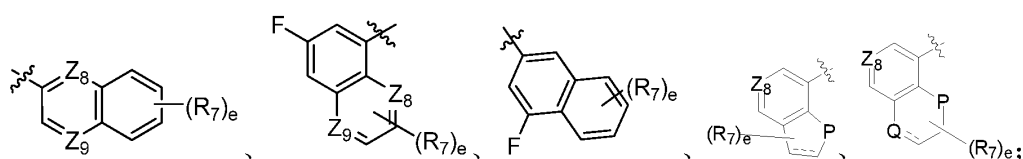
在另一优选例中，Z₂、Z₄、Z₆ 均为 N。

在另一优选例中，Z₂、Z₃、Z₄、Z₆ 均为 N。

在另一优选例中，Z₃、Z₆、Z₇ 均为 CR₅，其中，R₅ 独立地选自下组：氢原子、卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、单取代或多取代烷基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基；所述单取代或多取代烷基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基的取代基独立的任意选自卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基和杂芳基；优选地 R₅ 为 H 或卤素。

在另一优选例中，所述的化合物，或其互变异构体，或其内消旋体、外消旋体及内消旋体和外消旋体的混合物，或其对映异构体、非对映异构体及对映异构体和非对映异构体的混合物，或其可药用的盐，或其氘代物，其中，B 独立地选自下组：





其中, --- 为单键或双键;

Z_8 、 Z_9 各自独立地选自: CR_{11} 或 N ;

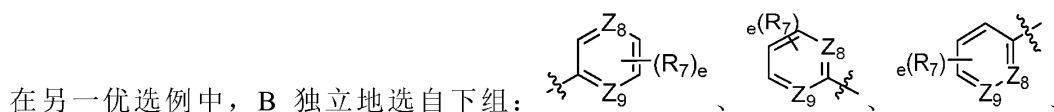
P 独立地选自: O 、 NH 、 S ;

- 5 当 --- 为双键时, Q 独立地选自: CR_{11} 或 N ; 当 --- 为单键时, Q 独立地选自: O 、 S 、 $\text{CR}_{11}\text{R}_{12}$ 或 NH ;

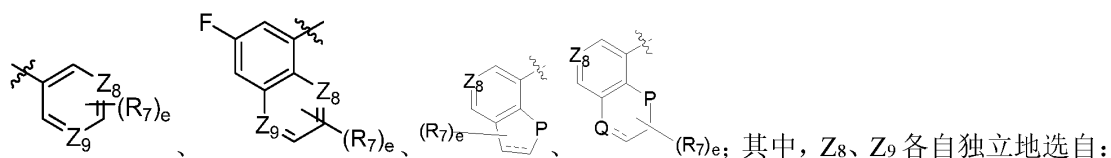
- 各 R_7 各自独立地选自下组: 氢原子、卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、环烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、单取代或多取代烷基、单取代或多取代烷氧基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基; 所述单取代或多取代烷基、单取代或多取代烷氧基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基的取代基独立地选自下组: 氘、卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基和杂芳基;
- 10 取代或多取代烷氧基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基的取代基独立地选自下组: 氘、卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基和杂芳基;

R_{11} 和 R_{12} 各自独立地选自下组: H 、羟基、卤素、氨基、氰基、酰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基;

- 15 e 为 0、1、2、3 或 4。



在另一优选例中, B 独立地选自下组:



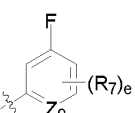
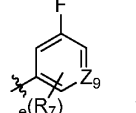
其中, Z_8 、 Z_9 各自独立地选自: CR_{11} 或 N ;

- 各 R_7 各自独立地选自下组: 氢原子、卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、环烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、单取代或多取代烷基、单取代或多取代烷氧基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基; 所述单取代或多取代烷基、单取代或多取代烷氧基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基的取代基独立的任意选自氘、卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基和杂芳基;
- 20 取代或多取代烷氧基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基的取代基独立的任意选自氘、卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基和杂芳基;

- 25 各 R_{11} 独立地选自下组: H 、羟基、卤素、氨基、氰基、酰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基;

e 为 0、1、2;

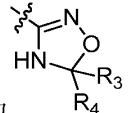
P 、 Q 、 --- 的定义如上所述。

在另一优选例中，B 独立地为 、，其中，Z₉ 为 CR₁₁ 或 N；

各 R₇ 各自独立地选自下组：氢原子、卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、环烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、单取代或多取代烷基、单取代或多取代烷氧基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基；所述单取代或多取代烷基、单取代或多取代烷氧基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基的取代基独立的任意选自下组：氘、卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基和杂芳基；

各 R₁₁ 独立地选自下组：H、羟基、卤素、氨基、氰基、酰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基；
10 e 为 0、1、2。

在另一优选例中，所述的化合物，或其互变异构体，或其内消旋体、外消旋体及内消旋体和外消旋体的混合物，或其对映异构体、非对映异构体及对映异构体和非对映异构体的混

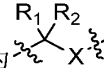
合物，或其可药用的盐，或其氘代物，其中，C 为 ，

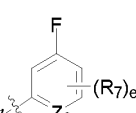
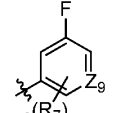
其中，R₃ 和 R₄ 的定义如上所述。

15 在另一优选例中，R₃ 和 R₄ 各自独立地选自下组：氢原子、卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、单取代或多取代烷基、单取代或多取代环烷基；所述单取代或多取代烷基、单取代或多取代环烷基的取代基独立地选自下组：卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基。

20 在另一优选例中，R₃ 和 R₄ 与其连接的 C 原子一起连接成取代或未取代的 3-7 元的环烷烃、氮杂环烷烃、氧杂环烷烃或氧代基 (=O)；其中，所述取代是指被选自下组的一个或多个基团取代：烷基、酰基、酯基、磺酰基、亚磺酰基。

在另一优选例中，所述的式 I 化合物或其互变异构体，或其内消旋体、外消旋体及内消旋体和外消旋体的混合物，或其对映异构体、非对映异构体及对映异构体和非对映异构体的混合物，或其可药用的盐，或其氘代物，具有选自下组的一个或多个特征：

25 A 为 ，其中，X 为 NH 或 O；R₁ 和 R₂ 各自独立地为 H、烷基、卤代烷基；

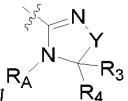
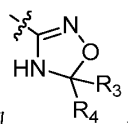
B 独立地为 、，其中，Z₉ 为 CR₁₁ 或 N；

各 R₇ 各自独立地选自下组：氢原子、卤素、羟基、酰基、烷基、环烷基、烷氧基、单取

代或多取代烷基、单取代或多取代烷氧基；所述单取代或多取代烷基、单取代或多取代烷氧基的取代基独立的任意选自下组：氘、卤素、氨基、氰基、羟基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基；

各 R_{11} 独立地选自下组：H、羟基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基；

5 e 为 0、1、2；

C 独立地为 , 优选地 C 为  其中, Y 选自下组：O、 CR_1R_2 ； R_3 和 R_4

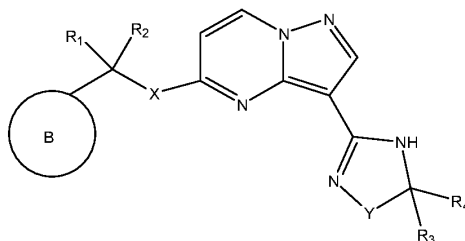
各自独立地选自下组：H、烷基、单取代或多取代烷基、苯基、吡啶基、单取代或多取代苯基、单取代或多取代吡啶基；或者 R_3 和 R_4 与其连接的 C 原子一起构成取代或未取代的 3-8 元环烷基或杂环基，所述取代是指被选自下组的一个或多个基团取代：卤素、烷氧基、酯基、磺酰基；

10

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 、 Z_7 各自独立地为 N 或 CR_5 ，其中， R_5 选自下组：H、卤素。

在另一优选例中，所述的式 I 化合物或其互变异构体，或其内消旋体、外消旋体及内消旋体和外消旋体的混合物，或其对映异构体、非对映异构体及对映异构体和非对映异构体的混合物，或其可药用的盐，或其氘代物，其具有式 III 所示的结构，

15



III

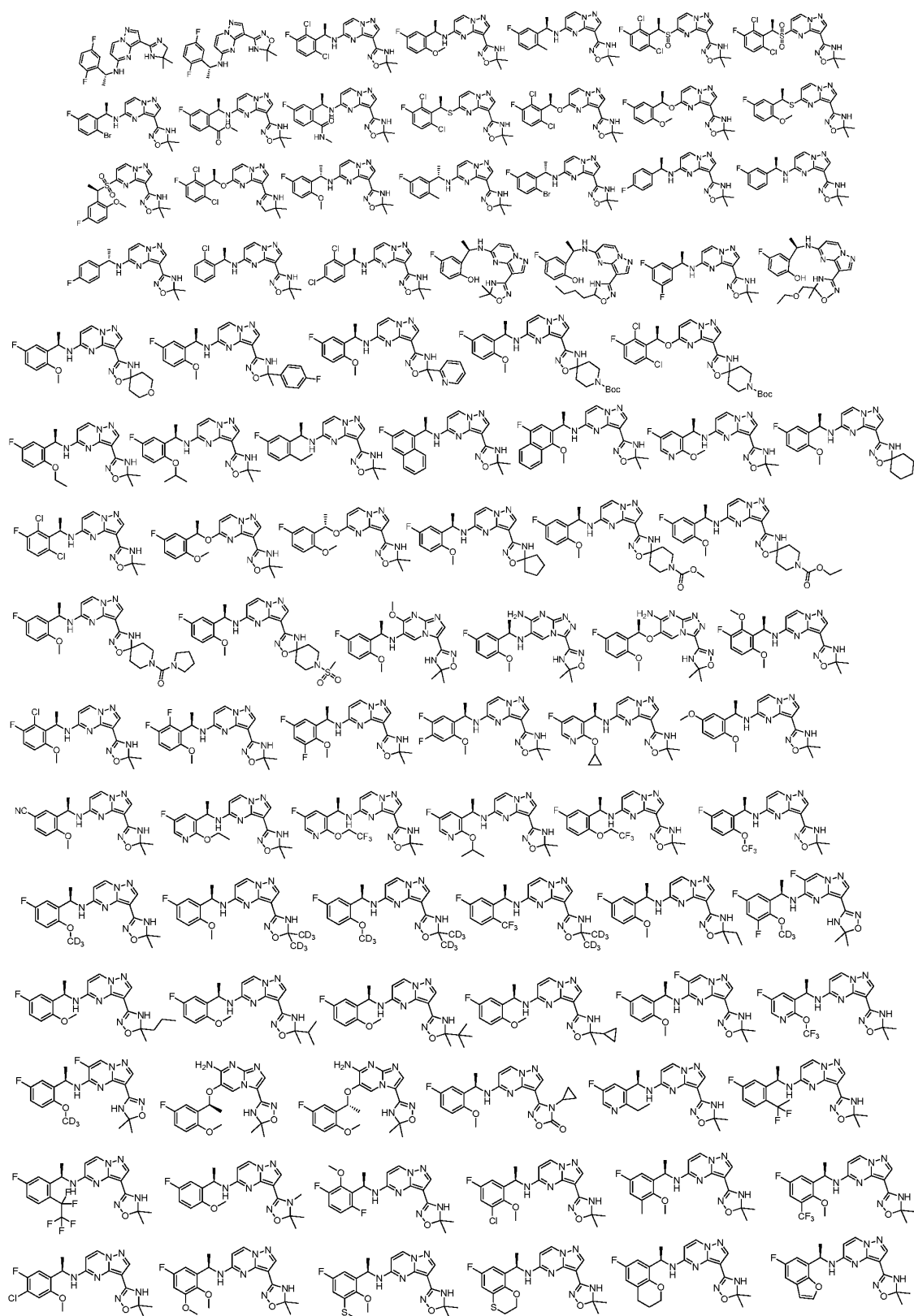
式中，

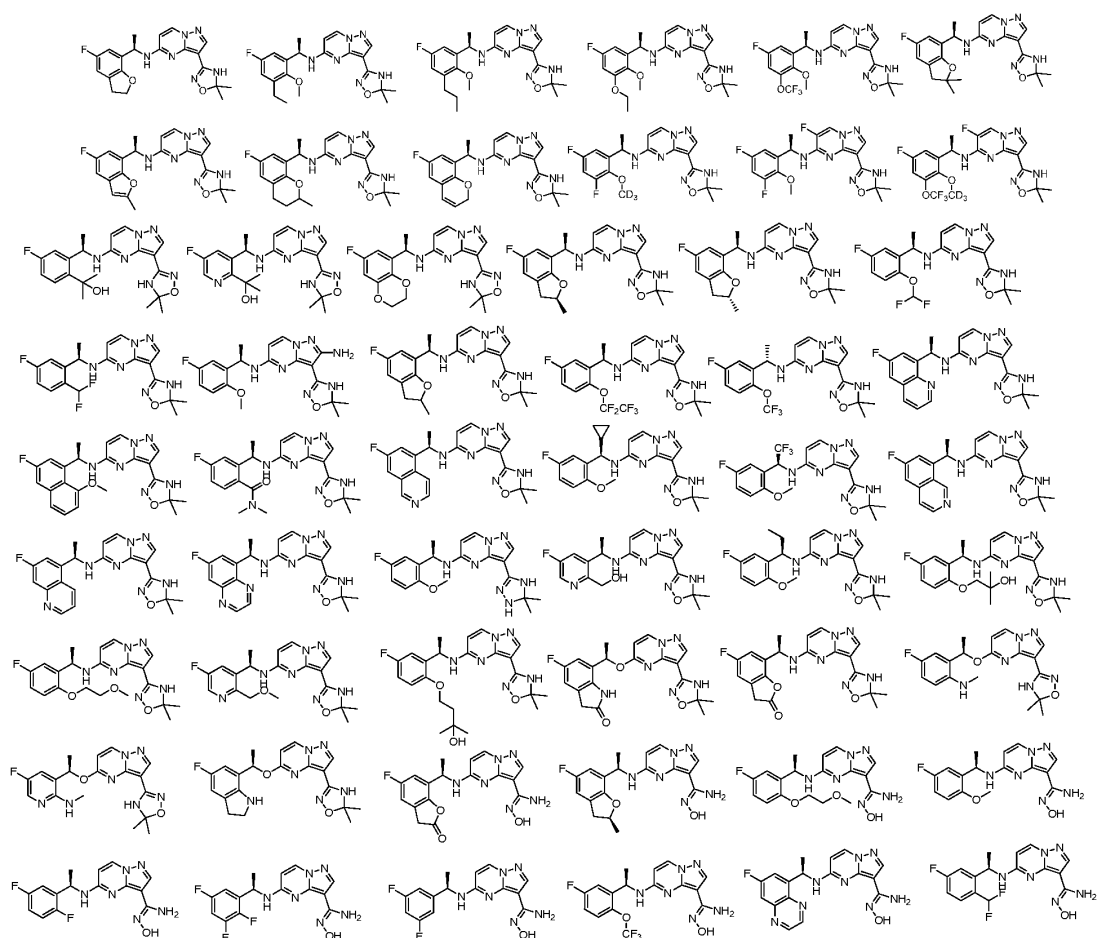
B、X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 的定义如上所述。

20

在另一优选例中，A、B、C、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 、 Z_7 为实施例中各具体化合物对应的具体基团。

在另一优选例中，所述的化合物，或其互变异构体，或其内消旋体、外消旋体及内消旋体和外消旋体的混合物，或其对映异构体、非对映异构体及对映异构体和非对映异构体的混合物，或其可药用的盐，或其氘代物，其特征在于：式 I 所示的化合物任意选自如下化合物：





在另一优选例中，式I所示的化合物选自本发明实施例所示的化合物。

- 5 本发明第二方面，提供一种式 I 化合物的可药用的盐，所述可药用的盐为无机酸盐或有机酸盐，所述无机酸盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、酸式磷酸盐；所述有机酸盐选自甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、丙酮酸盐、羟乙酸盐、乙二酸盐、丙二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、羟乙磺酸盐、苯磺酸盐、水杨酸盐、苦味酸盐、谷氨酸盐、抗坏血酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐。
- 10

本发明第三方面，提供一种药物组合物，其含有治疗有效量的第一方面所述的化合物，或其互变异构体，或其内消旋体、外消旋体及内消旋体和外消旋体的混合物，或其对映异构体、非对映异构体及对映异构体和非对映异构体的混合物，或其可药用的盐，或其氙代物，以及一种或多种药学上可以接受的载体、稀释剂或赋形剂。

- 15 本发明第四方面，提供一种第一方面所述的化合物，或其互变异构体，或其内消旋体、外消旋体及内消旋体和外消旋体的混合物，或其对映异构体、非对映异构体及对映异构体和非对映异构体的混合物，或其可药用的盐，或其氙代物，或含有式 I 所示的化合物的组合物在制备用于预防和/或治疗 ROS1、NTRK、ALK 等介导的病理学特征的疾病的药物方面的用

途。

在另一优选例中，所述 ROS1、NTRK、ALK 等介导的病理学特征的疾病包括癌症、肉瘤和疼痛。

在另一优选例中，所述的癌症是乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、输卵管肿瘤、腹膜肿瘤、黑色素瘤、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、头颈癌、乳突肾性瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、甲状腺瘤中的任一种。

本发明提供的药物组合物可以制成适合的剂型施用。这些剂型包括适用于口服、直肠给药、局部给药、口内给药以及其他非胃肠道施用（例如，皮下、肌肉、静脉等）的那些。

10 本发明的药物组合物可以以符合医学实践规范的方式配制，定量和给药。给予化合物的“有效量”由要治疗的具体病症、治疗的个体、病症的起因、药物的靶点以及给药方式等因素决定。

具体实施方式

15 本申请发明人经过广泛而深入的研究，意外发现一种新的化合物，这些化合物对 ROS1、NTRK 和 ALK 及它们的耐药突变具有优异的抑制活性，尤其是针对耐药突变具有较好的抑制活性，且具有更好的药效学、药代动力学性能和更低的毒副作用，非常有潜力开发成目前临床急需的用于耐药病人的有效药物。

20 术语

除非特别说明，否则在本申请（包括说明书和权利要求书）所用的以下术语具有下面所给出的定义。

“烷基”指的是仅由碳和氢原子组成的含有 1 至 12 个碳原子的单价直链或支链饱和烃基团。“烷基”优选为 1 至 6 个碳原子的烷基基团，即 C₁-C₆ 烷基，更优选为 C₁-C₄ 烷基。烷基基团的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、正己基、辛基、十二烷基等。在本发明中，烷基还意在包括氘代烷基，氘代烷基实例包括但不限于 CD₃、CD₂CD₃、CD₂CD₂CD₃。

“烷氧基”指的是式-OR 或-R'-OR 基团，其中 R 是本文所定义的烷基基团，R'为亚烷基。烷氧基基团的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、-CH₂O-CH₃、-CH₂CH₂-O-CH₃、-CH₂-O-CH₂CH₃ 等。

“卤素(卤代)”是指氟、氯、溴或碘取代基。

“卤代烷基”指的是其中一个或多个氢被相同或不同的卤素代替的本文所定义的烷基。“卤代烷基”优选卤代 C₁-C₆ 烷基，更优选地为卤代 C₁-C₄ 烷基，卤代烷基的实例包括-CH₂Cl、-CH₂CF₃、-CH₂CCl₃、全氟烷基(例如，-CF₃-、-CF₂CF₃)等。

35 “卤代烷氧基”指的是式-OR 基团，其中 R 是本文所定义的卤代烷基基团。卤代烷氧基基

团的实例包括但不限于三氟甲氧基、二氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基等。

“环烷基”指的是由单-或二环组成的单价饱和碳环基团，其具有 3-12 个 (C₃-C₁₂)、优选 3-10 个 (C₃-C₁₀)、更优选 3-6 个环原子 (C₃-C₆)。环烷基可以任选地被一个或多个取代基所取代，其中各取代基独立地为羟基、烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基。环烷基基团的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。

“环烷氧基”指的是式-OR 基团，其中 R 为如本文所定义环烷基。示例性的环烷氧基包括环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基等。

“酰基”指的是式-C(O)R 基团，其中 R 为如本文所定义的烷基或烷氨基。“酰基”优选地为 -C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NHC₁-C₆ 烷基、-C(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂，更优选地为 -C(O)C₁-C₃ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NHC₁-C₃ 烷基、-C(O)N(C₁-C₃ 烷基)₂，示例性的酰基包括乙酰基、正丙酰基、异丙酰基、正丁酰基、异丁酰基、叔丁酰基、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂ 等。

“烷氨基”指的是式-NRaRb 基团，其中 Ra 和 Rb 相同或不同，且各自独立地为 H 或如本文所定义的烷基。

酯基是指式-C(O)OR 的基团，其中 R 为如本文所定义的烷基。酯基优选地为 -C(O)OC₁-C₆ 烷基，更优选地为 -C(O)OC₁-C₄ 烷基，示例性的酯基包括 -C(O)OMe、-C(O)OEt、-C(O)OC(CH₃)₃ 等。

磺酰基是指式-S(O)₂-R，其中 R 为如本文所定义的烷基。磺酰基优选地为 -S(O)₂-C₁-C₆ 烷基，示例性地包括 -S(O)₂-Me、-S(O)₂-Et 等。

磺酰基指式-SO-R，其中 R 为如本文所定义的烷基。亚磺酰基优选地为 -SO-C₁-C₆ 烷基，示例性地包括 -SO-Me、-SO-Et 等。

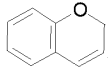
“烷硫基”指的是式-SRa 基团，其中 Ra 为 H 或如本文所定义的烷基。

“环烷氨基”指的是式-NRaRb 基团，其中 Ra 为 H、如本文所定义的烷基或如本文所定义环烷基，Rb 为如本文所定义环烷基；或者 Ra 和 Rb 与其连接的 N 原子一起形成 3-6 元含 N 杂环基，如四氢吡咯基。

“杂环(基)”是指完全饱和的或部分不饱和的环状基团(包括但不限于如 3-7 元单环，6-11 元双环，或 8-16 元三环系统)，其中至少有一个杂原子存在于至少有一个碳原子的环中。每个含有杂原子的杂环带有 1、2、3 或 4 个选自氮原子、氧原子或硫原子的杂原子，其中氮原子或硫原子可以被氧化，氮原子也可以被季铵化。杂环烷烃(基)是指完全饱和的杂环(基)。杂环基团可以连接到环或环系分子的任何杂原子或碳原子的残基上。典型的单环杂环包括但不限于氮杂环丁烷基、吡咯烷基、氧杂环丁烷基、吡唑啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、六氢吡啶基、4-哌啶酮基、四氢吡喃基、吗啡啉基、硫代吗啡啉基、硫代吗啡啉亚砷基、硫代吗啡啉砷基、1,3-二噁烷基和四氢-1,1-二氧噻吩等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基；其中涉及到的螺环、稠环和桥环的杂

环基任选与其他基团通过单键相连接,或者通过环上的任意两个或两个以上的原子与其他环烷基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接。

- “芳烃(基)”是指芳香环状烃类化合物基团,具有 1-5 个环,尤其指单环和双环基团,凡含有两个或两个以上芳香环(双环等),芳基基团的芳香环可由单键联接(如联苯),或稠合(如萘、蒽等等)。芳基优选地为 C6-C12 芳基,是指包含 6、7、8、9、10、11 或 12 个环碳原子的芳香环状烃类化合物基团。芳基(尤其指单环和双环基团)的实例包括但不限于苯基、联苯基或萘基。芳基可以与杂环基通过单键或者任意两个相邻的环 C 原子稠合,例如:

苯并四氢呋喃基、苯并四氢吡喃基、苯并二氧六环基、等。

- “杂芳烃(基)”指的是 5 至 12 个环原子(5-12 元)的单环、二环或三环基团,其含有至少 1 个(如 1、2 或 3 个)选自 N、O 或 S 的环杂原子、剩余的环原子是 C 的芳环,应当清楚地是,杂芳基的连接点应当位于杂芳环上。杂芳基优选具体 5-8 个环原子(5-8 元),更优选具有 5-6 个环原子(5-6 元)。杂芳基基团的实例包括但不限于:咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噻二唑基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、吡喃基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并吡喃基、吲哚基、异吲哚基、三唑基、三嗪基、喹喔啉基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、萘啶基、蝶啶基、呋唑基、氮杂萘基、二氮杂萘基、吡啶基等。

“多取代”是指包括两个或两个以上的取代。

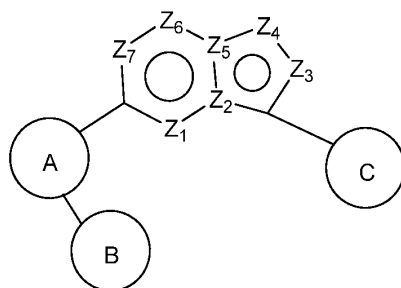
- 本发明中,所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基等基团,在未特别说明的情况下包括取代的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基等,所述取代基例如(但并不限于):卤素、羟基、氰基、酰基、磺酰基、酯基、亚磺酰基、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、酯基等。

“氘代物”指的是化合物中一个氢原子(H)或多个氢原子(H)被氘原子(D)取代后所得到的化合物。

25 活性成分

如本文所用,术语“本发明的化合物”或“本发明的活性成分”可互换使用,指式 I 化合物,或其互变异构体,或其内消旋体、外消旋体及内消旋体和外消旋体的混合物,或其对映异构体、非对映异构体及对映异构体和非对映异构体的混合物,或其可药用的盐,或其氘代物。

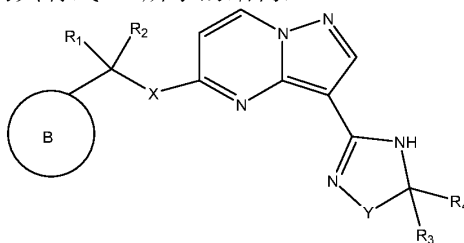
- 30 式 I 化合物,或其互变异构体,或其内消旋体、外消旋体及内消旋体和外消旋体的混合物,或其对映异构体、非对映异构体及对映异构体和非对映异构体的混合物,或其可药用的盐,或其氘代物具有如下结构,



I

其中，A、B、C、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、Z₅、Z₆、Z₇的定义如上所述。

- 5 优选地，式 I 化合物，或其互变异构体，或其内消旋体、外消旋体及内消旋体和外消旋体的混合物，或其对映异构体、非对映异构体及对映异构体和非对映异构体的混合物，或其可药用的盐，或其氘代物具有式 III 所示的结构，



III

式中，

- 10 B、X、Y、R₁、R₂、R₃和R₄的定义如上所述。

- 本发明中的化合物可能形成的盐也是属于本发明的范围。除非另有说明，本发明中的化合物被理解为包括其盐类。在此使用的术语“盐”，指用无机或有机酸和碱形成酸式或碱式的盐。此外，当本发明中的化合物含一个碱性片段时，它包括但不限于吡啶或咪唑，含一个酸性片段时，包括但不限于羧酸，可能形成的两性离子(“内盐”)包含在术语“盐”的范围
15 内。药学上可接受的(即无毒，生理可接受的)盐是首选，虽然其他盐类也有用，例如可以用在制备过程中的分离或纯化步骤。本发明的化合物可能形成盐，例如，化合物 I 与一定量如等当量的酸或碱反应，在介质中盐析出来，或在水溶液中冷冻干燥得来。

- 本发明中的化合物含有的碱性片段，包括但不限于胺或吡啶或咪唑环，可能会和有机或无机酸形成盐。可以成盐的典型的酸包括盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸
20 氢盐、硝酸盐、磷酸盐、酸式磷酸盐；所述有机酸盐选自甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、丙酮酸盐、羟乙酸盐、乙二酸盐、丙二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、羟乙磺酸盐、苯磺酸盐、水杨酸盐、苦味酸盐、谷氨酸盐、抗坏血酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐等等。

- 本发明的某些化合物可能含有的酸性片段，包括但不限于羧酸，可能会和各种有机或
25 无机碱形成盐。典型的碱形成的盐包括铵盐、碱金属盐如钠、锂、钾盐，碱土金属盐如钙、镁盐和有机碱形成的盐(如有机胺)，如苄星、二环己基胺、海巴胺(与 *N,N*-二(去氢枞

基)乙二胺形成的盐)、*N*-甲基-*D*-葡萄糖胺、*N*-甲基-*D*-葡萄糖酰胺、叔丁基胺, 以及和氨基酸如精氨酸、赖氨酸等等形成的盐。碱性含氮基团可以与卤化物季铵盐, 如小分子烷基卤化物(如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物及碘化物), 二烷基硫酸盐(如, 硫酸二甲酯、二乙酯, 二丁酯和二戊酯), 长链卤化物(如癸基、十二烷基、十四烷基和十四烷基的氯化物、溴化物及碘化物), 芳烷基卤化物(如苄基和苯基溴化物)等等。

本发明中化合物的前药及溶剂合物也在涵盖的范围之内。此处术语“前药”是指一种化合物, 在治疗相关疾病时, 经过代谢或化学过程的化学转化而产生本发明中的化合物、盐、或溶剂合物。本发明的化合物包括溶剂合物, 如水合物。

本发明中的化合物、盐或溶剂合物, 可能存在的互变异构形式(例如酰胺和亚胺醚)。所有这些互变异构体都是本发明的一部分。

所有化合物的立体异构体(例如, 那些由于对各种取代可能存在的不对称碳原子), 包括其对映体形式和非对映形式, 都属于本发明的设想范围。本发明中的化合物独立的立体异构体可能不与其他异构体同时存在(例如, 作为一个纯的或者实质上是纯的光学异构体具有特殊的活性), 或者也可能是混合物, 如消旋体, 或与所有其他立体异构体或其中的一部分形成的混合物。本发明的手性中心有 *S* 或 *R* 两种构型, 由理论与应用化学国际联合会(IUPAC)1974 年建议定义。外消旋形式可通过物理方法解决, 例如分步结晶, 或通过衍生为非对映异构体分离结晶, 或通过手性柱色谱法分离。单个的光学异构体可通过合适的方法由外消旋体得到, 包括但不限于传统的方法, 例如与光学活性酸成盐后再结晶。

本发明中的化合物, 依次通过制备、分离纯化获得的该化合物其重量含量等于或大于 90%, 例如, 等于或大于 95%, 等于或大于 99% (“非常纯”的化合物), 在正文描述列出。此处这种“非常纯”本发明的化合物也作为本发明的一部分。

本发明的化合物所有的构型异构体都在涵盖的范围之内, 无论是混合物、纯的或非常纯的形式。在本发明化合物的定义包含顺式(*Z*)和反式(*E*)两种烯烃异构体, 以及碳环和杂环的顺式和反式异构体。

在整个说明书中, 基团和取代基可以被选择以提供稳定的片段和化合物。

特定官能团和化学术语定义都详细介绍如下。对本发明来说, 化学元素与 Periodic Table of the Elements, CAS version, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed. 中定义的一致。特定官能团的定义也在其中描述。此外, 有机化学的基本原则以及特定官能团和反应性在“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 也有说明, 其全部内容纳入参考文献之列。

本发明的某些化合物可能存在于特定的几何或立体异构体形式。本发明涵盖所有的化合物, 包括其顺式和反式异构体、*R* 和 *S* 对映异构体、非对映体、(*D*)型异构体、(*L*)型异构体、外消旋混合物和其它混合物。另外不对称碳原子可表示取代基, 如烷基。所有异构体以及它们的混合物, 都包涵在本发明中。

按照本发明, 同分异构体的混合物含有异构体的比率可以是多样的。例如, 在只有两

个异构体的混合物可以有以下组合：50:50，60:40，70:30，80:20，90:10，95:5，96:4，97:3，98:2，99:1，或100:0，异构体的所有比率都在本发明范围之内。本专业内一般技术人员容易理解的类似的比率，及为更复杂的异构体的混合物的比率也在本发明范围之内。

本发明还包括同位素标记的化合物，等同于原始化合物在此公开。不过实际上对一个或更多的原子被与其原子量或质量序数不同的原子取代通常会出现。可以列为本发明的化合物同位素的例子包括氢，碳，氮，氧，磷，硫，氟和氯同位素，分别如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。本发明中的化合物，或对映体，非对映体，异构体，或药学上可接受的盐或溶剂化物，其中含有上述化合物的同位素或其他同位素原子都在本发明的范围之内。本发明中某些同位素标记化合物，例如 ^3H 和 ^{14}C 的放射性同位素也在其中，在药物和底物的组织分布实验中是有用的。氟，即 ^3H 和碳-14，即 ^{14}C ，它们的制备和检测比较容易。是同位素中的首选。此外，较重同位素取代如氘，即 ^2H ，由于其很好的代谢稳定性在某些疗法中有优势，例如在体内增加半衰期或减少用量，因此，在某些情况下可以优先考虑。同位素标记的化合物可以用一般的方法，通过用易得的同位素标记试剂替换为非同位素的试剂，用批露在示例中的方案可以制备。

如果要设计一个本发明的化合物特定的对映体的合成，它可以不对称合成制备，或用手性辅剂衍生化，将所产生的非对映混合物分离，再除去手性辅剂而得到纯的对映体。另外，如果分子中含有一个碱性官能团，如氨基酸，或酸性官能团，如羧基，可以用合适的光学活性的酸或碱的与之形成非对映异构体盐，再通过分离结晶或色谱等常规手段分离，然后就得到了纯的对映体。

如本文所述，本发明中的化合物可与任何数量取代基或官能团取而扩大其包涵范围。通常，术语“取代”不论在术语“可选”前面或后面出现，在本发明配方中包括取代基的通式，是指用指定结构取代基，代替氢自由基。当特定结构中的多个在位置被多个特定的取代基取代时，取代基每一个位置可以是相同或不同。本文中所使用的术语“取代”包括所有允许有机化合物取代。从广义上讲，允许的取代基包括非环状的、环状的、支链的非支链的、碳环的和杂环的，芳环的和非芳环的有机化合物。在本发明中，如杂原子氮可以有氢取代基或任何允许的上文所述的有机化合物来补充其价态。此外，本发明是无意以任何方式限制允许取代有机化合物。本发明认为取代基和可变基团的组合在以稳定化合物形式在疾病的治疗上是很好的。此处术语“稳定”是指具有稳定的化合物，在足够长的时间内检测足以维持化合物结构的完整性，最好是在足够长的时间内都在效，本文在此用于上述目的。

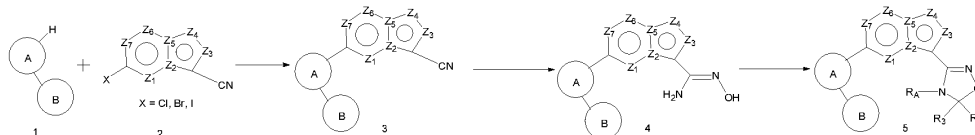
本申请所涉及的化合物及其药学可接受的盐的代谢产物，以及可以在体内转变为本申请所涉及的化合物及其药学可接受的盐的结构的前药，也包含在本申请的权利要求中。

制备方法

本发明化合物可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便地制得，这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易地进行。

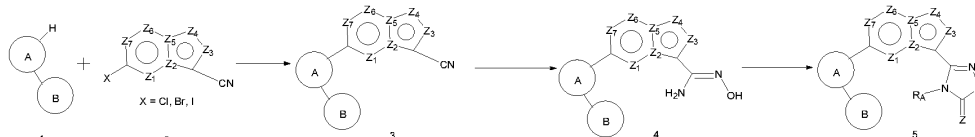
通常，在制备流程中，各反应通常在惰性溶剂中，在 $-60^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ ，优选 $-60^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ 下进行。反应时间通常为0.1小时-60小时，较佳地为0.5-48小时。

优选的合成路线如下：

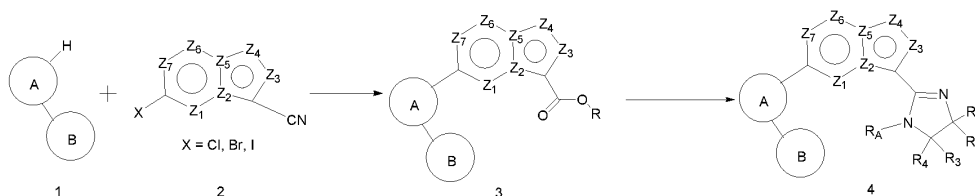


5

路线 1



路线 2



路线 3

10 式中，Z 为 O；R 为 C1-C6 烷基；

A、B、C、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、R₃、R₄、R_A 的定义如上所述；

其中：路线 1 中：（1）在惰性溶剂（如乙醇、甲醇）中，化合物 1 和化合物 2 在碱（如碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、三乙胺、吡啶等）的作用下，发生亲核取代反应，生成化合物 3；（2）在惰性溶剂（如乙醇、甲醇）中，在碱（例如碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、三乙胺、吡啶等）的作用下，化合物 3 与盐酸羟胺反应，生成化合物 4；（3）在惰性溶剂（如 1,2-二氯乙烷和/或冰醋酸）中，化合物 4 与二甲氧基缩丙酮发生反应，得到最终产物 5。

路线 2 中：（1）在惰性溶剂（如乙醇、甲醇）中，化合物 1 和化合物 2 在碱（例如碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、三乙胺、吡啶等）的作用下，发生亲核取代反应，生成化合物 3；（2）在惰性溶剂（如乙醇、甲醇）中，在碱（例如碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、三乙胺、吡啶等）的作用下，化合物 3 与盐酸羟胺反应，生成化合物 4；（3）在惰性溶剂（如 1,2-二氯乙烷和/或冰醋酸）中，化合物 4 与二甲氧基缩丙酮，得到最终产物 5。

路线 3 中：（1）在惰性溶剂（如甲苯）中，化合物 1 和化合物 2 在碱（例如叔丁醇钠、叔丁醇钾、氢化钠、氢化钾、碳酸钾、碳酸铯、磷酸钾、氢氧化钾、氢氧化钠等）的作用下，发生亲核取代反应，生成化合物 3；（2）在惰性溶剂（如甲苯）中，三甲基铝存在下，化合

25 物 3 与 发生反应，得到最终产物 4。

本发明的起始原料都是已知并有市售的，或者可以按照本领域已报道的文献资料合成的。

药物组合物和施用方法

本发明所述的药物组合物用于预防和/或治疗以下疾病：炎症、癌症、心血管疾病、感染、
5 免疫性疾病、代谢性疾病。

本发明所述化合物可以与已知的治疗或改进相似病状的其他药物联用。联合给药时，原来药物的给药方式和剂量可以保持不变，而同时或随后服用本发明的化合物。当本发明化合物与其它一种或几种药物同时服用时，可以优选使用同时含有一种或几种已知药物和本发明化合物的药用组合物。药物联用也包括在重叠的时间段服用本发明化合物与其它一种或几种
10 已知药物。当本发明化合物与其它一种或几种药物进行药物联用时，本发明化合物或已知药物的剂量可能比它们单独用药的剂量低。

本发明所述药物组合物的剂型包括（但不限于）：注射剂、片剂、胶囊剂、气雾剂、栓剂、膜剂、滴丸剂、外用擦剂、控释型或缓释型或纳米制剂。

本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物或其药理上可接受的盐及
15 药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。通常，药物组合物含有 1-2000mg 本发明化合物/剂，更佳地，含有 10-1000mg 本发明化合物/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

“药学上可以接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中
20 各组份能和本发明的化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

25 本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制，代表性的施用方式包括(但不限于)：口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局部给药。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a) 填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b) 粘合剂，
30 例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c) 保湿剂，例如，甘油；(d) 崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e) 缓溶剂，例如石蜡；(f) 吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h) 吸附剂，例如，高岭土；和(i) 润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，
35 剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

5 用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酏剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例知，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

10 除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

15 用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

20 本发明治疗方法可以单独施用，或者与其它治疗手段或者治疗药物联用。

使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用时剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于 60kg 体重的人而言，日给药剂量通常为 1-2000mg，优选 10-1000mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围内的。

25 本发明还提供了一种药物组合物的制备方法，包括步骤：将药学上可接受的载体与本发明所述化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或前药进行混合，从而形成药物组合物。

30 本发明还提供了一种治疗方法，它包括步骤：给需要治疗的对象施用本发明中所述化合物，或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或前药，或施用本发明所述的药物组合物，用于选择性地抑制 ROS1、NTRK、ALK 等的融合突变及其耐药突变。

本发明具有以下主要优点：

(1) 本发明化合物对 ROS1、NTRK、ALK 激酶均有很好的抑制能力，尤其是对这些靶点耐药突变的活性非常出色；

35 (2) 本发明化合物具有更好的药效学、药代动力学性能和更低的毒副作用；

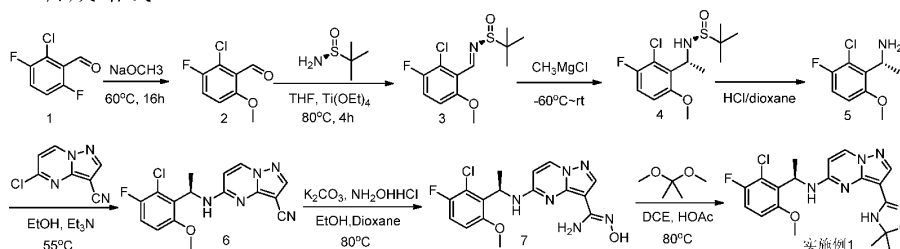
(3) 本发明化合物非常有潜力开发成目前临床急需的用于耐药病人的有效药物。

下面对本发明的技术方案作进一步的说明，但本发明的保护范围不限于此。

下面列举一些具体实施例进行说明。

5 实施例 1

合成路线：



反应步骤：

(1) 化合物 2 的合成：100mL 单口瓶，冷凝管，氩气保护。称取化合物 1 (5.2g)，加入的甲醇 (50mL) 和的四氢呋喃 (25mL)，氩气保护下升温到 60°C，缓慢滴加 1M/L 甲醇钠的甲醇溶液 (32mL) (自制)，1 小时滴完，然后 60°C 下搅拌过夜。次日，旋干溶剂，加水

和乙酸乙酯分液，然后用乙酸乙酯再萃取一次，将有机相合并，干燥，旋干，过柱，得到 4.21g 油状物产品。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.48 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.2, 8.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 9.2, 3.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H)。

(2) 化合物 3 的合成：250mL 单口瓶，冷凝管上面密封，加入化合物 2 (4.01g)、(R)-叔丁亚磺酰胺(3.87g, 1.5eq)、钛酸四乙酯(9.73g, 2.0eq)、四氢呋喃 (100mL)，80°C 下搅拌过夜，次日降温。加入大量的饱和盐水和乙酸乙酯，分液，水相再用二氯甲烷萃取一次，有机相合并，干燥，旋干，过柱，得到产品 4.73g 油状物，¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 9.1, 8.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 9.2, 3.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.30 (s, 9H)。

(3) 化合物 4 的合成：250mL 三口瓶中，加入化合物 3 (4.73g)、四氢呋喃 (200mL)，氩气保护，先室温搅拌 10min，降温到 -10°C，加入 3M 的甲基氯化镁的四氢呋喃溶液(25ml, 3eq)，反应慢慢升温到室温，搅拌过夜。次日，TLC 监测反应完全。加入水和乙酸乙酯分液，然后用乙酸乙酯再萃取一次，有机相合并，干燥，旋干，过柱，得到 4.525g 固体产品 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (td, J = 9.2, 8.4 Hz, 1H), 6.76 (ddd, J = 9.1, 6.9, 4.1 Hz, 1H), 5.33 - 4.39 (m, 2H), 3.87 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.57 (dd, J = 56.9, 7.0 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 28.1 Hz, 9H)。

(4) 化合物 5 的合成：500mL 单口瓶，加入化合物 4 (4.525g)、盐酸/二氧六环 (150mL)。室温搅拌 4 小时，TLC 监测，原料反应完。直接旋干溶剂，加水，用碳酸钠水溶液调 pH 到 9-10。用乙酸乙酯萃取，萃取两次，干燥，浓缩，得到 2.86g 浅黄色油状物。

(5) 化合物 6 的合成：100mL 单口瓶，化合物 5 (1.06g)、5-氯吡唑并嘧啶-3-甲腈

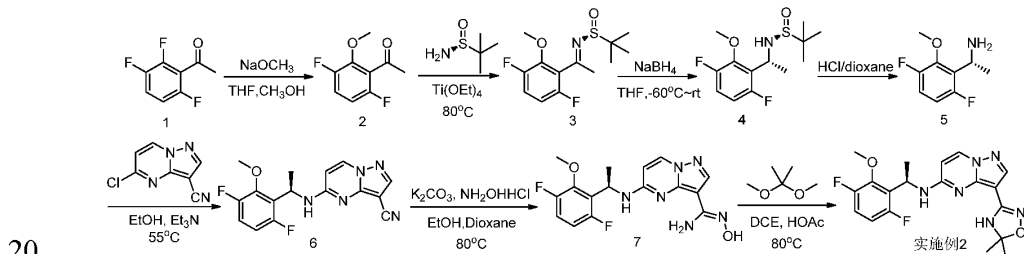
(0.93g, 1.0eq)、乙醇 (60mL)、三乙胺(1.581g, 3.0eq)加入单口瓶中, 加冷凝管, 氩气保护, 先室温搅拌 10min, 之后 55℃反应过夜。次日, TLC 监测反应完全, 直接抽滤, 得到 0.93g 粉末固体产品。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.26 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.82 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

(6) 化合物 7 的合成: 100mL 单口瓶中, 加入化合物 6 (0.93g)、无水碳酸钾(1.12g, 3eq)、盐酸羟胺(0.563g, 3eq)、乙醇 (40mL)、二氧六环 (20mL), 80℃反应过夜。次日, TLC 监测反应完全。直接旋干溶剂, 加入水和乙酸乙酯, 水相再用二氯甲烷萃取一次, 有机相合并, 干燥, 旋干, 过柱, 得到纯品 0.411g, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 8.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.26 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.89 - 5.61 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.54 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

化合物实施例 1 的合成: 称取化合物 7 (0.411g), 加入二甲氧基缩丙酮(0.457g, 4eq)、1,2-二氯乙烷 (15mL)、冰醋酸 (7.5mL), 80℃下搅拌 4 小时, TLC 监测反应完全, 直接旋干溶剂, 加入水和二氯甲烷, 干燥, 旋干, 过柱, 得到 170mg 最终产品。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 - 8.12 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 9.1, 8.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 30.1 Hz, 4H), 3.91 (s, 2H), 1.58 (t, J = 5.8 Hz, 8H)。

实施例 2

合成路线:



反应步骤:

(1) 化合物 2 的合成: 500mL 三口瓶, 加温度计, 冷凝管, 氩气保护。称取化合物 1 (14.77g), 加入甲醇 (200mL) 和四氢呋喃 (85mL), 氩气保护下升温到 60℃, 缓慢滴加 1M/L 甲醇钠的甲醇溶液 (85mL) (自制), 1 小时滴完。之后 60℃下搅拌过夜。次日, 旋干溶剂, 加水 and 乙酸乙酯萃取, 然后用乙酸乙酯再萃取一次, 得到 12g 油状物产品。

(2) 化合物 3 的合成: 500mL 单口瓶, 冷凝管上面密封, 加入化合物 2 (12g)、(R)-叔丁亚磺酰胺(19.52g, 2.5eq)、钛酸四乙酯(36.8g, 2.5eq)、四氢呋喃 (300mL)。80℃下搅拌过夜, 次日降温。加入大量的饱和盐水和乙酸乙酯分层, 水相再用二氯甲烷萃取一次, 有机相合并, 干燥, 旋干, 过柱, 得到产品 3.0g 油状物。

(3) 化合物 4 的合成: 500mL 单口瓶中, 加入化合物 3 (3.0g)、四氢呋喃 (200mL), 氩气保护, 先室温搅拌 10min, 之后干冰降温到 -60℃, 加入硼氢化钠(1.2g,

3.0eq), 反应慢慢升温到室温, 搅拌过夜。次日, TLC 监测反应完全。加入水和乙酸乙酯萃取, 然后用乙酸乙酯再萃取一次。合并有机相, 干燥, 旋干, 过柱, 得到 2.25g 油状物产品。

(4) 化合物 5 的合成: 100mL 单口瓶, 加入化合物 4 (2.25g)、盐酸/二氧六环 (50mL), 室温搅拌 4 小时, 检测, 原料反应完。直接旋干溶剂, 加水, 用碳酸钠水溶液调 pH 到 9-10。用乙酸乙酯萃取, 萃取两次, 干燥, 浓缩得到 1.8g 浅黄色油状物。

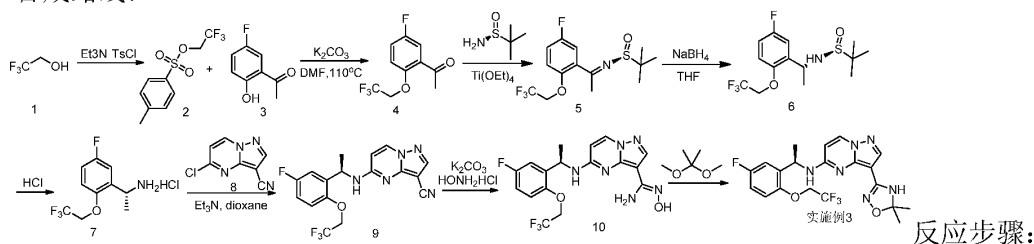
(5) 化合物 6 的合成: 100mL 单口瓶, 化合物 5 (0.92g)、5-氯吡唑并嘧啶-3-甲腈 (0.81g, 1.1eq)、乙醇 (40mL)、三乙胺(1.25g, 3.0eq)加入其中, 加冷凝管, 氩气保护, 先室温搅拌 10min, 之后 55℃反应过夜。次日, TLC 监测反应完全, 直接旋干, 加水和乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 干燥, 旋干, 过柱, 得到 0.95g 油状物产品。

(6) 化合物 7 的合成: 100mL 单口瓶中, 加入化合物 6 (0.95g)、无水碳酸钾(0.8g, 2eq)、盐酸羟胺(0.4g, 2eq)、乙醇 (40mL)、二氧六环 (20mL)。80℃反应过夜, 次日, TLC 监测反应完全。直接旋干溶剂, 加入水和乙酸乙酯, 水相再用二氯甲烷萃取一次。合并有机相, 干燥, 旋干, 过柱, 得到纯品 0.4g, ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.20 (ddd, $J = 11.1, 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 6.98 (td, $J = 9.6, 3.8$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 5.55 - 5.33 (m, 1H), 3.91 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 1.59 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

(7) 化合物实施例 2 的合成：称取化合物 7 (0.3g)，加入二甲氧基缩丙酮(0.345g, 4eq)、1,2-二氯乙烷 (10mL)、冰醋酸 (5mL)，80℃下搅拌 4 小时，TLC 监测反应完全，直接旋干溶剂，加入水和二氯甲烷。干燥，旋干，过柱，得到 130mg 最终产物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (ddd, *J* = 10.8, 9.2, 5.3 Hz, 1H), 6.75 (td, *J* = 9.4, 3.7 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.79 - 5.59 (m, 2H), 4.03 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 5H), 1.60 (s, 3H)。

实施例 3

25 合成路线:



(1) 化合物 2 的合成: 500mL 三口瓶, 加温度计, 冷凝管, 氩气保护。称取化合物 1 (9.65g), 加入二氯甲烷 (350mL) 和对甲苯磺酰氯 (23.84g, 1.3eq), 氩气保护下降温到 0℃, 缓慢滴加三乙胺 (29.24g, 3.0eq), 10min 滴完, 之后室温下搅拌过夜。次日, 加水 and 二氯甲烷, 二氯甲烷再萃取一次, 干燥, 旋干, 过柱, 得到 20g 产品。

(2) 化合物 4 的合成: 500mL 三口瓶, 加温度计, 冷凝管, 氩气保护。称取化合物 2

(20g), 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (350mL) 和化合物 3(12.13g, 1eq), 再加入无水碳酸钾 (54.33g, 5eq), 氩气保护下升温到 60℃, 搅拌过夜。次日, 加水和乙酸乙酯, 乙酯再萃取一次, 干燥, 旋干, 过柱, 得到 13g 油状物产品。收率 70.3%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (dd, *J* = 8.8, 3.3 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 9.0, 7.2, 3.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 9.0, 3.9 Hz, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H)。

(3) 化合物 5 的合成: 500mL 单口瓶, 冷凝管上面密封, 加入化合物 4 (13g)、(R)-叔丁亚磺酰胺(13.33g, 2eq)、钛酸四乙酯(25.13g, 2eq)、四氢呋喃 (300mL), 80℃下搅拌过夜, 次日降温。加入大量的饱和盐水和乙酸乙酯, 分层, 水相再用二氯甲烷萃取一次, 有机相合并, 干燥, 旋干, 过柱, 得到产品 9.6g 油状物, 收率 51.6%。

(4) 化合物 6 的合成: 250mL 单口瓶中, 加入化合物 5 (9.6g)、四氢呋喃 (150mL), 氩气保护, 先室温搅拌 10min, 之后干冰降温到-60℃, 加入硼氢化钠(3.23g, 3eq), 反应慢慢升温到室温, 搅拌过夜。次日, TLC 检测。加入饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯, 乙酸乙酯再萃取一次。合并有机相, 干燥, 旋干, 过柱, 得到 0.9g 油状物产品。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (dd, *J* = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 6.94 (ddd, *J* = 8.9, 7.7, 3.1 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 4.67 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.47 - 4.32 (m, 2H), 3.79 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H)。

(5) 化合物 7 的合成: 100mL 单口瓶, 加入化合物 6 (0.9g)、盐酸/二氧六环 (50mL), 室温搅拌 4 小时, TLC 检测, 原料反应完。直接旋干溶剂, 得到 0.865g 浅黄色固体。

(6) 化合物 9 的合成: 100mL 单口瓶, 加入化合物 7 (0.865g)、5-氯吡唑并嘧啶-3-甲腈(0.562g, 1eq)、乙醇 (40mL)、三乙胺(0.96g, 3eq)。加冷凝管, 氩气保护, 先室温搅拌 10min, 之后 55℃反应过夜。次日, 直接旋干, 加水和乙酸乙酯萃取, 干燥, 旋干, 过柱, 得到 0.988g 油状物产品。

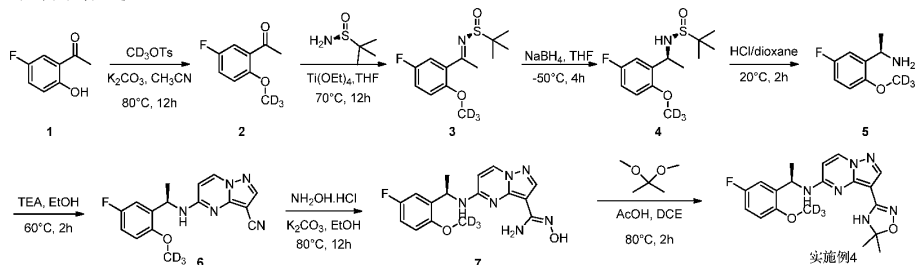
(7) 化合物 10 的合成: 100mL 单口瓶中, 加入化合物 9 (0.988g)、无水碳酸钾 (1.08g, 3eq)、盐酸羟胺(0.544g, 3eq)、乙醇 (40mL)、二氧六环 (20mL), 80℃反应过夜, 次日, TLC 检测。直接旋干溶剂, 加入水和乙酸乙酯, 水相再用二氯甲烷萃取一次, 合并有机相, 干燥, 旋干, 过柱, 得到纯品 0.65g 产品, 收率 60.5%。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.00 (s, 1H), 8.55 (dd, *J* = 38.2, 7.8 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 33.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.02 (m, 3H), 6.47 (dd, *J* = 77.2, 7.8 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.44 - 5.27 (m, 1H), 5.08 - 4.74 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

化合物实施例 3 的合成: 化合物 10 (0.65g)、二甲氧基缩丙酮(0.656g, 4eq)、1,2-二氯乙烷 (15mL)、冰醋酸 (7.5mL) 加入反应瓶中, 80℃下搅拌 4 小时。直接旋干溶剂, 加入水和二氯甲烷萃取, 干燥, 旋干, 过柱, 得到 180mg 最终产物。液相纯度 99%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 - 8.10 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 6.83 (dd, *J* = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.51 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.25

(s, 1H), 4.53 – 4.29 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.47 (s, 3H)。

实施例 4

合成路线：



反应步骤：

5 (1) 化合物 2 的合成：将化合物 1 (6.6 g, 42.8 mmol, 1eq) 溶于乙腈 (100 mL) 溶液中，加入 CD_3OTs (9.72 g, 51.4 mmol, 1.2eq) 和 K_2CO_3 (8.88 g, 64.2 mmol, 1.5eq)，80°C 下反应 12 h，待原料反应完毕后，加入水和乙酸乙酯萃取，用盐水洗三次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，旋干有机相，得到化合物 2 (7.0 g, 40.9mmol，收率 95.5 %)。

10 (2) 化合物 3 的合成：将化合物 2 (6.0 g, 35.1 mmol, 1.0eq) 溶于 60 mL 干燥 THF 溶液中，加入(R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺 (8.5 g, 70.1 mmol, 2eq) 和 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (16.0 g, 70.1 mmol, 2eq)，70°C 下反应 12 h，待原料反应完毕后，加入水和乙酸乙酯萃取，用盐水洗三次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，旋干有机相，柱层析纯化 (石油醚：乙酸乙酯=4:1) 得到化合物 3 (8.0 g, 29.1 mmol，收率 83.2 %)。

15 (3) 化合物 4 的合成：将化合物 3 (3.0 g, 10.9 mmol, 1.0eq) 溶于 30 mL 干燥 THF 溶液中，-50°C 加入 NaBH_4 (1.24 g, 32.8 mmol, 3eq)，-50°C 下继续反应 4 h，待原料反应完毕后，加入饱和氯化铵水溶液淬灭，乙酸乙酯萃取，用盐水洗三次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，旋干有机相，柱层析纯化 (石油醚：乙酸乙酯=8:1) 得到化合物 4 (1 g, 3.62mmol，收率 33.1 %)。

20 (4) 化合物 5 的合成：将化合物 4(1.0 g, 3.62 mmol, 1eq)冰浴下加入 4M 盐酸二氧六环 (10 mL)，0°C 继续反应 1 h，待原料反应完毕后，加入饱和碳酸钠水溶液淬灭，乙酸乙酯萃取，用盐水洗三次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，旋干有机相，得到化合物 5 (0.5 g，黄色油状液体，收率 80.2 %)。

25 (5) 化合物 6 的合成：将化合物 5 (500 mg, 2.9 mmol, 1eq) 溶于乙醇 (8 mL) 中，然后加入化合物 5a(622 mg,3.48 mmol,1.2 eq)和三乙胺(881 mg, 8.71 mmol, 2 eq)，然后升温至 60°C 反应 2 h，待原料反应完毕后,旋干溶剂，柱层析纯化 (石油醚：乙酸乙酯=2:1)，得到化合物 6 (0.75 g, 2.39mmol，收率 82.2 %)。

MS: 300 (M+H+).

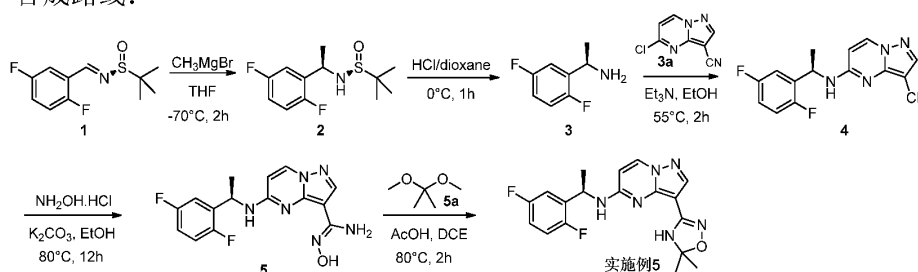
30 (6) 化合物 7 的合成：将化合物 6 (700 mg, 2.23 mmol, 1eq) 溶于乙醇 (10 mL) 中，然后加入盐酸羟胺(310 mg, 4.45 mmol, 2 eq)和碳酸钾(616 mg, 4.45 mmol, 2 eq)，然后升温至 80°C 反应 12 h，待原料反应完毕后，加入水和乙酸乙酯萃取，用盐水洗三次，合并有机

相, 无水硫酸钠干燥, 旋干有机相, 柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=50:1) 得到化合物 7 (700 mg, 2.02mmol, 收率 90.5 %)。

化合物实施例 4 的合成: 将化合物 7 (400 mg, 1.15 mmol, 1eq) 溶于 5 mL 醋酸和 1,2-二氯乙烷 (5 mL) 中, 然后加入化合物 7a(480 mg, 4.61 mmol, 4 eq), 然后升温至 80°C 反应 2 h, 待原料反应完毕后, 加入饱和碳酸钠水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 用盐水洗三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋干有机相, 柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=0:1), 得到化合物实施例 4 (300 mg, 白色固体, 0.77mmol, 收率 67.2 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.8, 3.3 Hz, 1H), 6.95 – 6.88 (m, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.86 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H)。

实施例 5

合成路线:



反应步骤:

(1) 化合物 2 的合成: 将化合物 1 (8 g, 32.6 mmol, 1eq) 溶于干燥四氢呋喃 (60 mL) 中, -70°C 下滴加甲基溴化镁溶液 (21 mL, 65.2 mmol, 3 M, 2eq), 滴加完毕后继续保温反应 2 h, 待原料反应完毕后, 加入饱和氯化铵水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 用盐水洗三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋干有机相, 柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=4:1) 得到化合物 2 (2 g, 黄色固体, 收率 23.5 %)。

(2) 化合物 3 的合成: 将化合物 2 (1.5 g, 5.74 mmol, 1eq) 冰浴下加入 4M 盐酸二氧六环 (10 mL), 0°C 继续反应 1 h, 待原料反应完毕后, 加入饱和碳酸钠水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 用盐水洗三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋干有机相, 得到化合物 3 (0.8 g, 黄色油状液体, 收率 88.7 %)。

(3) 化合物 4 的合成: 将化合物 3 (200 mg, 1.27 mmol, 1eq) 溶于乙醇 (4 mL) 中, 然后加入化合物 3a(272 mg, 1.53 mmol, 1.2 eq) 和三乙胺(257 mg, 2.55 mmol, 2 eq), 然后升温至 55°C 反应 2 h, 待原料反应完毕后, 旋干溶剂, 柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=2:1), 得到化合物 4 (150 mg 白色固体, 收率 39.4 %)。

MS: 300 (M+H⁺)。

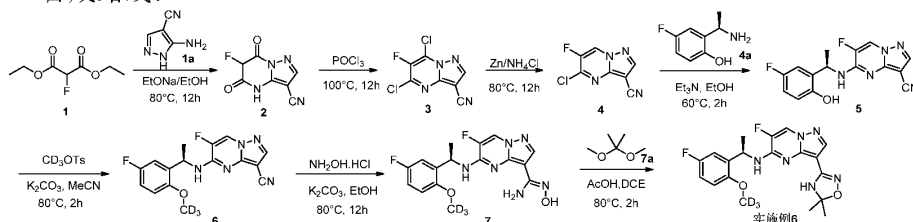
(4) 化合物 5 的合成: 将化合物 4 (150 mg, 0.5 mmol, 1eq) 溶于乙醇 (2 mL) 中, 然后加入盐酸羟胺(70 mg, 1.0 mmol, 2 eq) 和碳酸钾(138 mg, 1.0 mmol, 2 eq), 然后升温至 80°C

反应 12 h，待原料反应完毕后，加入水和乙酸乙酯萃取，用盐水洗三次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，旋干有机相，柱层析纯化（二氯甲烷：甲醇=50:1）得到化合物 5（50 mg，棕色油状液体，收率 30.0 %）。

化合物实施例 5 的合成: 将化合物 5 (50 mg, 0.15 mmol, 1eq) 溶于醋酸 (0.5 mL) 和 1,2-二氯乙烷 (0.5 mL) 中, 然后加入化合物 5a (62 mg, 0.6 mmol, 4 eq), 然后升温至 80°C 反应 2 h, 待原料反应完毕后, 加入饱和碳酸钠水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 用盐水洗三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋干有机相, 柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=0:1), 得到实施例 5 (20 mg, 白色固体, 收率 35.7%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.09 – 6.99 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.55 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.50 (s, 3H)。MS: 373 (M+H⁺)。

实施例 6

合成路线:



15 反应步骤:

(1) 化合物 2 的合成: 将化合物 1a (10 g, 92.5 mmol, 1eq) 和化合物 1 (17.3 g, 97.1 mmol, 1.05 eq) 溶于 200 mL 乙醇中, 加入 EtONa (8.81 g, 129.5 mmol, 1.4 eq), 然后升温至 80°C 反应 12 h, 待原料反应完毕后, 旋干溶剂, 加入水, 用 1M HCl 调节 pH 为 2-3, 有沉淀析出, 沉淀过滤, 干燥得到化合物 2 (14 g, 72.12 mmol 收率 66.8%)。

20 (2) 化合物 3 的合成: 将化合物 2(14 g, 72.12 mmol, 1eq)加入 POCl_3 (100 mL), 100°C 反应 12 h, 待原料反应完毕后, 旋干溶剂, 柱层析纯化得到化合物 3 (2.2 g, 9.52 mmol, 收率 13.2%)。

(3) 化合物 4 的合成: 将化合物 3 (2.2g, 9.52 mmol, 1eq) 溶于乙醇 (42 mL)、四氢呋喃 (14 mL) 和水 (28 mL) 中, 然后加入 Zn 粉 (3.11g, 47.6 mmol, 5 eq) 和 NH_4Cl (2.04g, 38.1 mmol, 4 eq), 然后 20°C 反应 10 分钟, 待原料反应完毕后, 加入水和乙酸乙酯萃取, 用 25 盐水洗三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋干有机相, 柱层析纯化得到化合物 4 (1.0 g, 5.09 mmol, 收率 53.4%)。

(4) 化合物 5 的合成：将化合物 4a (500 mg, 3.22 mmol, 1eq) 溶于乙醇 (6 mL) 中，然后加入化合物 4 (696 mg, 3.54 mmol, 1.1 eq) 和三乙胺 (978 mg, 9.67 mmol, 3 eq)，然后升温至 60°C 反应 2 h，待原料反应完毕后，旋干溶剂，柱层析纯化 (石油醚：乙酸乙酯 = 2:1)，得到化合物 5 (600 mg 白色固体，收率 59.0%)。

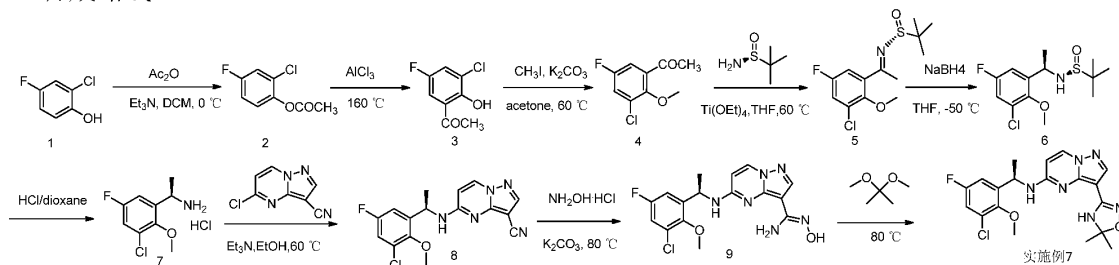
(5) 化合物 6 的合成: 将化合物 5 (600 mg, 1.9 mmol, 1eq) 溶于 6 mL 乙腈中, 然后加入 CD_3OTs (432 mg, 2.28 mmol, 1.2 eq) 和碳酸钾 (395 mg, 2.85 mmol, 2 eq), 然后升温至 80°C 反应 2 h, 待原料反应完毕后, 加入水和乙酸乙酯萃取, 用盐水洗三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋干有机相, 柱层析纯化得到化合物 6 (400 mg, 1.2 mmol, 收率 63.2 %)。

(6) 化合物 7 的合成: 将化合物 6 (250 mg, 0.75 mmol, 1eq) 溶于乙醇 (5 mL) 中, 然后加入盐酸羟胺 (105 mg, 1.5 mmol, 2 eq) 和碳酸钾 (208 mg, 1.5 mmol, 2 eq), 然后升温至 80°C 反应 12 h, 待原料反应完毕后, 加入水和乙酸乙酯萃取, 用盐水洗三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋干有机相, 柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇=50:1) 得到化合物 7 (250 mg, 棕色油状液体, 收率 91.0 %)。

化合物实施例 6 的合成: 将化合物 7 (250 mg, 0.68 mmol, 1eq) 溶于醋酸 (2 mL) 和 1,2-二氯乙烷 (2 mL) 中, 然后加入化合物 7a (285 mg, 2.74 mmol, 4 eq), 然后升温至 80°C 反应 2 h, 待原料反应完毕后, 加入饱和碳酸钠水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 用盐水洗三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋干有机相, 柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=0:1), 得到实施例 6 (50 mg, 白色固体, 收率 18.0 %)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 5.87 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.36 (m, 1H), 1.62 (m, 6H), 1.44 (s, 3H)。

实施例 7

合成路线:



反应步骤:

(1) 化合物 2 的合成: 在 100 mL 三口烧瓶中将 6 g 化合物 1 和三乙胺 (4.97 g, 1.2 eq) 溶于二氯甲烷中, 0°C 下缓慢加入乙酰氯 (3.86 g, 1.2 eq), TLC 监测反应至完全。加水, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 柱层析得 7 g 化合物 2。GC-MS[M]为 188。

(2) 化合物 3 的合成: 在 100 mL 圆底烧瓶中加入化合物 2 (7 g), 三氯化铝 (14.86 g, 3 eq), 升温至 160°C , 搅拌反应 1 h, TLC 监测反应完全。加盐酸 (6 mol/L), 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 柱层析, 得 6.16 g 化合物 3。GC-MS[M]为 188。

(3) 化合物 4 的合成: 在 100 mL 圆底烧瓶中将化合物 3 (2 g) 和碳酸钾 (7.3 g, 5 eq) 溶于丙酮中, 搅拌下加入碘甲烷 (7.5 g, 5 eq), 升温至 60°C , TLC 监测反应至完全。

乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，旋干，柱层析分离，得 2.05 g 化合物 4。LC-MS[M+1]为 203。

(4) 化合物 5 的合成：在 100 mL 圆底烧瓶中将化合物 4 (2.05 g) 和 R-叔丁基亚磺酰胺(2.42 g, 2 eq)溶于无水四氢呋喃中，搅拌下加入钛酸乙酯(4.56 g, 2 eq)，升温至 60 °C。

5 TLC 监测反应至完全，加水，抽滤，乙酸乙酯萃取，旋干，柱层析分离得 2.63 g 化合物 5。LC-MS[M+1]为 306。

(5) 化合物 6 的合成：在 100 mL 三口烧瓶中将化合物 5 (2.63 g) 溶于无水四氢呋喃中，-50 °C 下加入硼氢化钠 (0.98 g, 3 eq)，TLC 监测反应至完全。氯化铵水溶液淬灭，加乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥有机相，柱层析分离得 1.76 g 化合物 6。LC-MS[M+1]为 10 308。

(6) 化合物 7 的合成：将化合物 6 (1.76 g) 加在 100 mL 圆底烧瓶中，加入盐酸二氧六环 (10 mL)，搅拌 1 h 后，TLC 显示反应结束。抽滤，得滤饼 1.1 g 化合物 7。

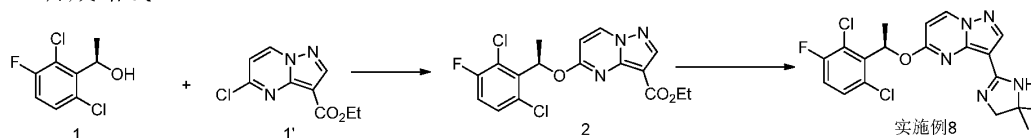
(7) 化合物 8 的合成：在 100 mL 圆底烧瓶中将化合物 7 (1.1 g) 和 5-氯-3-氰基吡唑并[1,5-a]嘧啶(0.98 g, 1.2 eq)溶解在无水乙醇中，搅拌下滴加三乙胺(1.8 g, 4 eq)，升温至 15 60 °C，TLC 监测反应至完全。旋干溶剂，加入水和乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥有机相，柱层析分离，得 1.35 g 化合物 8。LC-MS[M+1]为 346。

(8) 化合物 9 的合成：在 100 mL 圆底烧瓶中分别加入化合物 8 (1.35 g)、盐酸羟胺 (1 g, 4 eq)、碳酸钾(2 g, 4 eq)、乙醇 (10 mL)。升温至 80 °C，TLC 监测反应至完全。旋干溶剂，加入水和乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥有机相，柱层析分离，得 0.73 g 化合物 20 9。LC-MS[M+1]为 379。

实施例 7 的合成：在 100 mL 圆底烧瓶中将化合物 9 (0.73 g) 溶于乙酸 (4 mL) 和 1,2-二氯乙烷 (4 mL) 中，搅拌下加入 2,2-二甲氧基丙烷(1 g, 5 eq)，升温至 80 °C，TLC 监测反应至完全。加入碳酸钠水溶液和乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥有机相，柱层析分离，得 0.36 g 实施例 8。LC-MS[M+1] = 419。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 2H), 7.07 (dt, *J* = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 7.4, 2.6 Hz, 1H), 6.33 – 6.21 (m, 2H), 25 5.58 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.62 – 1.55 (m, 6H)。

实施例 8

合成路线：



30 反应步骤：

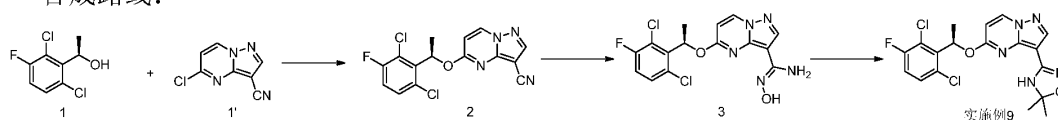
(1) 化合物 2 的合成：将叔丁醇钠(0.07g, 1.5eq)溶于 5ml 甲苯中，0°C 加入化合物 1 (0.1g, 1eq)，5min 后将化合物 1' (5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯) (0.13g, 1.2eq)加

入反应体系，逐步升至 rt 反应 2h。点板反应完毕，氯化铵溶液淬灭，EA 萃取干燥，拌样过柱，得到 0.1g 化合物 2，收率 50%。

化合物实施例 8 的合成：将 1,2-二氨基-2-甲基丙烷（1.5eq）溶于干燥的甲苯（3ml）中，Ar 保护下，0℃滴加三甲基铝（5eq），滴毕，升至 RT 反应 2h，再降温到 0℃滴加化合物 2（0.1g，1eq）的甲苯溶液（3ml），保温反应 30min 后升至 80℃反应 3h。TLC 监测反应至完全，甲醇淬灭，调 pH=8-9，EA 萃取干燥，制备板分离得到 20mg，收率 20%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.54 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 8.9, 7.9 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.61 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 27.5, 10.7 Hz, 2H), 1.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.58 (d, *J* = 4.4 Hz, 6H)。

10 实施例 9

合成路线：



反应步骤：

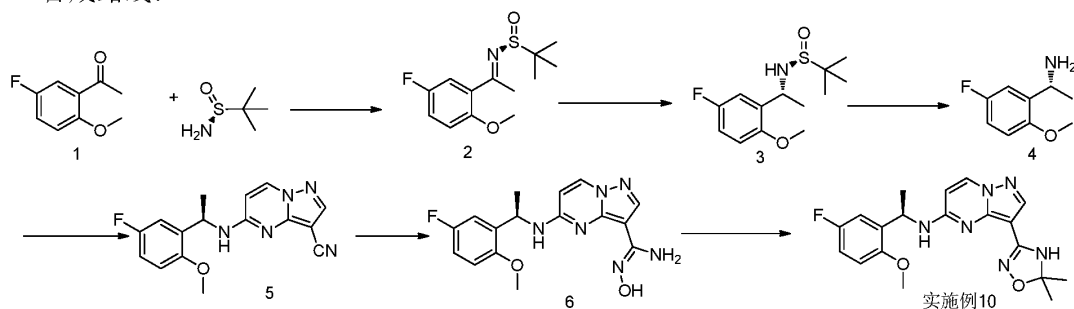
（1）化合物 2 的合成：将叔丁醇钠(0.35g，1.5eq)溶于 25ml 甲苯中，0℃加入化合物 1（0.5g，1eq），5min 后将化合物 1'（0.51g，1.2eq）加入反应体系，逐步升至 rt 反应 2h。TLC 监测反应至完全，氯化铵溶液淬灭，EA 萃取干燥，拌样过柱，得到 0.7g，收率 83%。

（2）化合物 3 的合成：将化合物 2(0.7g，1eq)、盐酸羟胺（0.28g，2eq）和碳酸钾（0.56g，2eq）依次加入到无水乙醇（7ml）中，80℃反应过夜，反应完毕后，加水，EA 萃取干燥拌样过柱得到 0.3g，收率 39.5%。LCMS（384.0,386.0）。

化合物实施例 9 的合成：将化合物 3(0.1g，1eq)和 2,2-二甲氧基丙烷（0.11g，4eq）加入到乙酸（4ml）中，50℃反应过夜，待反应完毕，碳酸氢钠溶液调碱，EA 萃取，干燥，拌样过柱，得到 0.07g，收率 63.6%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.8, 8.0 Hz, 1H), 6.59 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 1.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)。

实施例 10

合成路线：



反应步骤:

(1) 化合物 2 的合成: 将化合物 1(5g, 1eq)溶于 THF (50ml) 中, 加入 R-叔丁基亚磺酰胺(7.25g, 2eq), 后将钛酸四乙酯(13.75g, 2eq)加入反应体系, 在 60℃反应过夜。TLC 监测反应至完全, 拌样过柱 (PE: EA=10:1—5:1), 得到 4.3g 化合物 2, 收率 53.7%。

5 (2) 化合物 3 的合成: 将化合物 2(4.4g, 1eq)溶于 THF (35ml) 中, -50℃下分批加入硼氢化钠 (1.85g, 3eq), 后逐步升至 RT 反应 5h, 待反应完毕, 后处理: 加水, EA 萃取, 拌样过柱, 得到 2.6g+1g 交叉 (含其非对映异构体), 收率 59.1%。

(3) 化合物 4 的合成: 取化合物 3(0.8g, 1eq)加入 8ml 4M 的盐酸二氧六环中, RT 反应 4h, TLC 监测反应至完全, 加入碳酸钠溶液调 pH=9-10, EA 萃取, 干燥旋干, 得到
10 0.5g 化合物 4, 收率 98%。

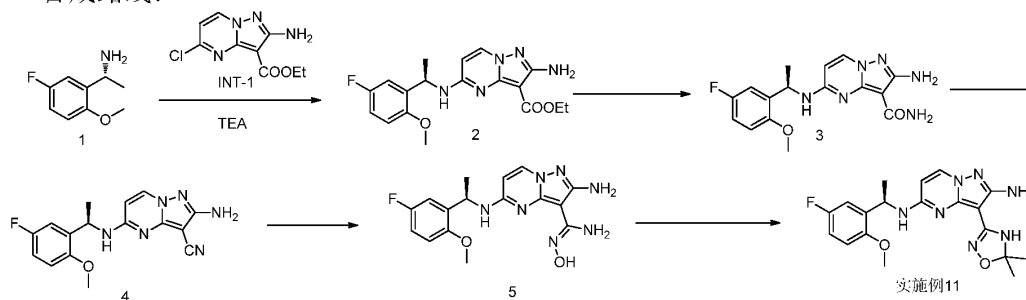
(4) 化合物 5 的合成: 取化合物 4(0.5g, 1eq)加入 15ml 无水乙醇, 随后加入 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧基(0.58g, 1.1eq)和三乙胺(0.9g, 3eq), 在 60℃反应过夜。TLC 监测反应至完全, 加入 PE, 过滤, 得到 0.4g, 收率 43.5%。

(5) 化合物 6 的合成: 将化合物 5(0.4g, 1eq), 盐酸羟胺 (0.18g, 2eq) 和碳酸钾
15 (0.36g, 2eq) 依次加入到无水乙醇:二氧六环=2:1 的混合溶剂 (15ml) 中, 80℃反应过夜, 反应完毕后, 加水, EA 萃取, 干燥, 拌样过柱, 得到 0.4g, 收率 91%。

化合物实施例 10 的合成: 将化合物 6(0.2g, 1eq)和 2,2-二甲氧基丙烷 (0.25g, 4eq) 加入到乙酸:1,2-二氯乙烷=1:1 的混合溶剂 (6ml) 中, 80℃反应 2h, 待反应完毕, 碳酸氢钠溶液调碱, EA 萃取, 干燥, 拌样过柱, 得到 0.13g, 收率 59.1%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)
20 δ 8.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.92 (m, *J* = 13.3, 8.8, 3.7 Hz, 3H), 6.09 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。

实施例 11

合成路线:



25 反应步骤:

(1) 化合物 2 合成: 向化合物 1 (1.0g, 1.5eq) 中加入 10ml 无水乙醇, 随后分别加入 INT-1 (947mg, 1.0eq) 与 TEA (1.6ml, 3.0eq), 置换氮气后于 60℃反应 18h, TLC 监控反应完毕, 旋干乙醇, 然后向反应体系中加入水 (50ml) 后, 加入 EA (50mlX3) 萃取, 合并 EA 相, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干过柱, 得到 1.1g 化合物 2 (收率 86%)。

(2) 化合物 3 的合成: 向 150ml 三颈烧瓶中加入 50ml 甲苯, 降温至 -10~0℃ 之间, 然后向甲苯中鼓入氮气至饱和, 之后于 0℃ 下滴加三甲基铝 (12.4ml, 4.5eq), 滴毕, 升至室温搅拌 2h, 然后降温至 0℃ 滴加化合物 2 (1.1g, 1.0eq) 的甲苯溶液, 滴毕, 升温至 80℃ 反应 18h。TLC 监控反应完毕后, 过滤, EA 洗滤饼, 收集滤液, 向滤液中加水, 分液, 收集有机相, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干过柱, 得到 600mg 化合物 3 (收率 51%)。

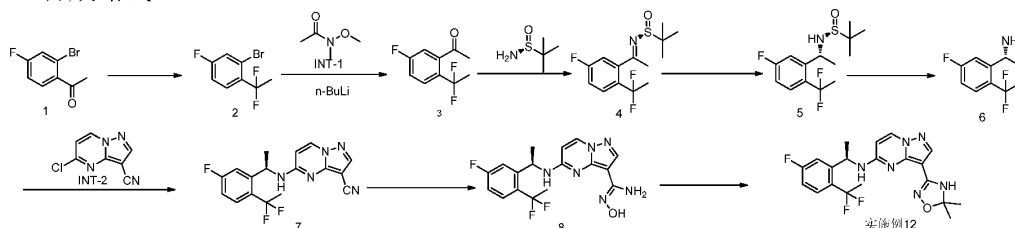
(3) 化合物 4 的合成: 向化合物 3 (600mg, 1.0eq) 中加入三氯氧磷 (10ml), 80℃ 搅拌 5h, TLC 监控反应完全, 旋干三氯氧磷, 然后用碳酸氢钠水溶液调 pH 至 7~8, 之后加入 EA (40X3) 萃取, 分液, 合并 EA 相, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干过柱, 得到 120mg 化合物 4 (收率 21%)。

(4) 化合物 5 的合成: 向化合物 4 (80mg, 1.0eq) 中加入无水乙醇 (3ml) 与 1,4-二氧六环 (3ml), 然后加入盐酸羟胺 (42.6mg, 2.0eq) 与碳酸钾 (85mg, 2eq), 置换氮气, 80℃ 反应 16h, TLC 监控反应完全, 过滤, 旋干, 直接过柱, 得到 70mg 化合物 5 (收率 79%)。

实施例 11 的合成: 向化合物 5 (70mg, 1.0eq) 中加入 1ml 冰乙酸与 1,2-二氯乙烷 (1ml), 之后加入 2,2-二甲氧基丙烷 (81mg, 4eq), 置换氮气, 80℃ 反应 1h。TLC 监控反应完全, 旋干溶剂, 然后向体系中加入碳酸氢钠水溶液, 调 pH 至 7~8, 然后加入 EA (10mlX3) 萃取, 合并 EA 相加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干过柱, 得到 15mg (收率 19%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.02 – 6.82 (m, 3H), 5.84 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.24 – 5.13 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。

实施例 12

合成路线:



反应步骤:

(1) 化合物 2 的合成: 向化合物 1 (15g, 1.0eq) 中加入 BAST (23g, 1.5eq), 置换氮气, 70℃ 下反应 18h。TLC 监控原料消失, 向反应体系中加入水 (100ml), 然后加入乙醚 (100ml) 萃取, 收集乙醚相, 然后加入 10% 柠檬酸水溶液洗, 分液, 然后加入碳酸氢钠水溶液洗, 分液, 加入盐水洗一次, 收集有机相干燥, 低温旋干乙醚, 纯石油醚过柱, 得到 9.6g 化合物 2 (收率 58%)。

(2) 化合物 3 的合成: 向化合物 2 (5g) 中加入无水 THF (50ml), 降温至 -78℃, 然后缓慢滴加 n-BuLi (10.08ml, 1.2eq), 滴毕, 保持低温搅拌 1h, 之后滴加 INT-1 (1.6g,

1.2eq) 的 THF 溶液, 滴毕, 保温反应 1h。TLC 监控反应完毕, 向反应体系中加入氯化铵水溶液淬灭, 之后加入 EA 萃取, 收集 EA 相, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干过柱, 得到 680mg 化合物 3 (收率 16%)。

5 (3) 化合物 4 的合成: 将化合物 3 (680mg, 1.0eq) 溶于无水 THF (8ml), 然后加入 R-叔丁基亚磺酰胺 (814.6mg, 2eq), 之后加入钛酸四乙酯 (1.56g, 2eq), 60℃ 反应 2h。TLC 监控反应完全, 将反应液倾入水中, 有固体析出, 过滤, 收集滤液, 加水和 EA 萃取, 收集 EA 相, 加入无水硫酸钠干燥, 旋干过柱, 得到 900mg 化合物 4 (收率 87%)。

10 (4) 化合物 5 的合成: 将化合物 4 (900mg, 1.0eq) 溶于 THF (10ml) 中, 降温至 -50℃ 后, 分批加入硼氢化钠 (224mg, 2eq), 加毕, 逐渐升至室温反应 2h, TLC 监控反应完毕, 向反应体系中加入水, 然后加入 EA (30mlX3) 萃取, 收集 EA 相, 加入无水硫酸钠干燥, 旋干过柱, 得到 115mg 化合物 5 (收率 12.7%)。

15 (5) 化合物 6 的合成: 向化合物 5 (115mg, 1.0eq) 中加入盐酸二氧六环 (2ml), 室温反应 2h, TLC 监控反应完全, 旋干溶剂, 加入饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 7~8, 然后加入二氯甲烷与甲醇, 萃取多次, 收集有机相, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤旋干得到 80mg 化合物 6 (收率 95%)。

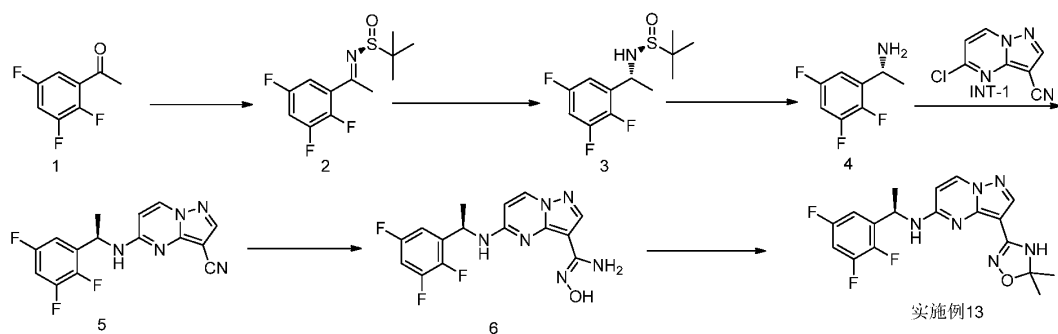
20 (6) 化合物 7 的合成: 向化合物 6 (80mg, 1.0eq) 中加入无水乙醇 (10ml), 随后分别加入 INT-2 (84mg, 1.1eq) 与 TEA (0.17ml, 3.0eq), 置换氮气后于 60℃ 反应 18h, TLC 监控反应完毕, 旋干乙醇, 然后向反应体系中加入水后, 加入 EA (10mlX3) 萃取, 合并 EA 相, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干过柱, 得到 120mg 化合物 7 (收率 88%)。

25 (7) 化合物 8 的合成: 向化合物 4 (120mg, 1.0eq) 中加入无水乙醇 (1.2ml) 与 1,4-二氧六环 (0.4ml), 然后加入盐酸羟胺 (63.9mg, 2.0eq) 与碳酸钾 (127.5mg, 2.0eq), 置换氮气, 80℃ 反应 16h, TLC 监控反应完全, 过滤, 旋干, 直接过柱, 得到 100mg 化合物 8 (收率 76%)。

30 **实施例 12 的合成:** 向化合物 8 (100mg, 1.0eq) 中加入冰乙酸 (1ml) 与 1,2-二氯乙烷 (1ml), 之后加入 2,2-二甲氧基丙烷 (112mg, 4eq), 置换氮气, 80℃ 反应 1h。TLC 监控反应完全, 旋干溶剂, 然后向体系中加入碳酸氢钠水溶液, 调 pH 至 7~8, 然后加入 EA (20mlX3) 萃取, 合并 EA 相加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干过柱, 得到 40mg 实施例 14 (收率 36%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 1H), 6.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 1.87 (t, *J* = 18.2 Hz, 3H), 1.67 – 1.58 (m, 6H), 1.53 (s, 3H)。

实施例 13

合成路线:



反应步骤:

(1) 化合物 2 的合成: 将化合物 1 (3g, 1.0eq) 溶于无水 THF (10ml), 然后加入 R-叔丁基亚磺酰胺 (4.17g, 2.0eq), 之后加入钛酸四乙酯 (7.86g, 2.0eq), 60℃ 反应 2h。TLC 监控反应完全, 将反应液倾入水中, 有固体析出, 过滤, 收集滤液, 加水和 EA (150mgX3) 萃取, 收集 EA 相, 加入无水硫酸钠干燥, 旋干过柱, 得到 3.8g 化合物 2 (收率 97%)。

(2) 化合物 3 的合成: 将化合物 2 (3.8g, 1.0eq) 溶于 THF (40ml) 中, 降温至 -50℃ 后, 分批加入硼氢化钠 (1.04g, 2.0eq), 加毕, 逐渐升至室温反应 2h, TLC 监控反应完毕, 向反应体系中加入水, 然后加入 EA (100mlX3) 萃取, 收集 EA 相, 加入无水硫酸钠干燥, 旋干过柱, 得到 1.2g 化合物 3 (收率 31%)。

(3) 化合物 4 的合成: 向化合物 3 (1.2g, 1.0eq) 中加入盐酸二氧六环, 室温反应 2h, TLC 监控反应完全, 旋干溶剂, 加入饱和碳酸氢钠水溶液调 PH 至 7~8, 然后加入二氯甲烷与甲醇, 萃取多次, 收集有机相, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 得到 700mg 化合物 4 (收率 93%)。

(4) 化合物 5 的合成: 向化合物 4 (700mg, 1.0eq) 中加入 10ml 无水乙醇, 随后分别加入 INT-1 (783mg, 1.1eq) 与 TEA (1.2ml, 3.0eq), 置换氮气后于 60℃ 反应 18h, TLC 监控反应完毕, 旋干乙醇, 然后向反应体系中加入水后, 加入 EA (50mlX3) 萃取, 合并 EA 相, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干过柱, 得到 900mg 化合物 5 (收率 71%)。

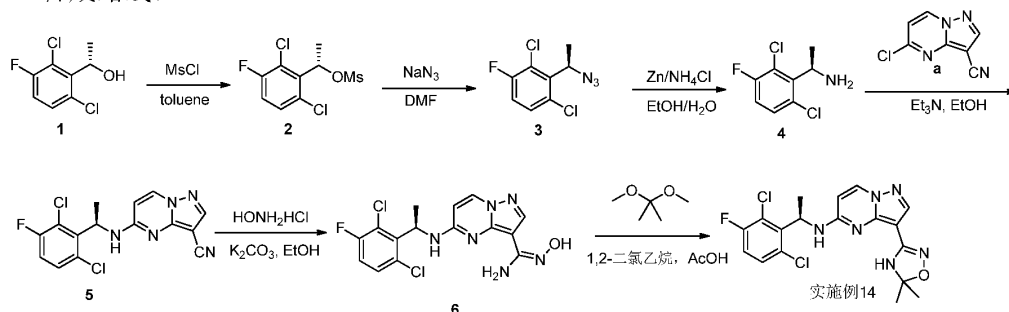
(5) 化合物 6 的合成: 向化合物 5 (900mg, 1.0eq) 中加入无水乙醇 (8ml) 与 1,4-二氧六环 (4ml), 然后加入盐酸羟胺 (394.6mg, 2.0eq) 与碳酸钾 (783.6mg, 2.0eq), 置换氮气, 80℃ 反应 16h, TLC 监控反应完全, 过滤, 旋干直接过柱, 得到 730mg 化合物 6 (收率 74%)。

实施例 13 的合成: 向化合物 8 (700mg, 1.0eq) 中加入冰乙酸 (7ml) 与 1,2-二氯乙烷 (7ml), 之后加入 2,2-二甲氧基丙烷 (832mg, 4.0eq), 置换氮气, 80℃ 反应 1h。TLC 监控反应完全, 旋干溶剂, 然后向体系中加入碳酸氢钠水溶液, 调 pH 至 7~8, 然后加入 EA (30mlX3) 萃取, 合并 EA 相加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 过柱, 得到 42mg (收率 5%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 8.3, 4.9

H_z, 2H), 6.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.49 – 5.37 (m, 1H), 1.60 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.51 (s, 3H)。

实施例 14

合成路线：



5

反应步骤：

(1) 化合物 2 的合成：在 250 mL 圆底烧瓶中将 10 g 化合物 1 和 MsCl(7.1 g, 1.3 eq) 溶于甲苯溶剂中，再加入三乙胺(7.3 g, 1.5 eq)作碱，室温条件下反应 4 小时，TLC 监测反应至完全。萃取，干燥，旋干有机相，用石油醚：乙酸乙酯 (10:1) 过柱，得 13.1 g 淡黄色液态化合物 2。

10

(2) 化合物 3 的合成：将化合物 2 (13g) 置于 100 mL 圆底烧瓶中，加入 DMF (60 ml) 作溶剂，随后加入 NaN₃(5.9 g, 2.0 eq)，50°C 条件下反应 3.5 小时，TLC 监测反应至完全。加水和乙酸乙酯萃取，干燥有机相，旋干。用石油醚：乙酸乙酯 (10:1) 过柱，得 10.2 g 化合物 3。

15

(3) 化合物 4 的合成：将化合物 3 (10.2 g) 置于 250 mL 圆底烧瓶中，加入乙醇 (102 ml) 和水 (34 ml) (3:1) 作混合溶剂，再加入 Zn (3.7g, 1.3 eq) 和 NH₄Cl (5.85g, 2.5 eq)，80°C 回流加热 6 小时，监测反应结束。过滤，乙酸乙酯萃取，干燥有机相，旋干。用石油醚：乙酸乙酯 (10:1) 过柱，得 7.3 g 化合物 4。

(4) 化合物 5 的合成：取化合物 4 (1.5g) 置于 100 ml 圆底烧瓶中，随后加入化合物 a (1.56g, 1.2eq)，加三乙胺 (3ml, 3eq) 和乙醇 (50ml) 作溶剂，回流加热，2 小时左右监测反应结束。旋去少量乙醇，加水和乙酸乙酯萃取。随后用石油醚：乙酸乙酯 (3:1) 过柱，得 2.1 g 化合物 5。

20

(5) 化合物 6 的合成：取化合物 5 (1.0g) 置于 100 ml 圆底烧瓶中，再加入盐酸羟胺 (1.12g, 5.6 eq) 和无水碳酸钾 (2.2g, 5.6 eq)，随后加入乙醇 (50ml) 作溶剂，80°C 回流加热过夜，监测反应结束。旋去少量乙醇，加水和乙酸乙酯萃取。随后用石油醚：乙酸乙酯 (3:1) 过柱，得 0.6 g 化合物 6。

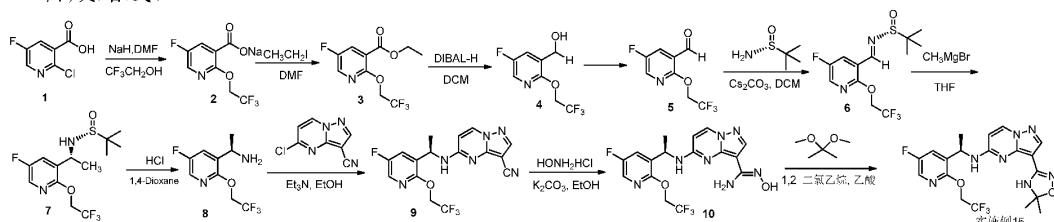
25

实施例 14 的合成：称取化合物 6 (0.2g) 置于 50 ml 圆底烧瓶中，再加入 2,2-二甲氧基丙烷 (0.22g, 4 eq)，量取 1,2-二氯乙烷 (4 ml) 和乙酸 (4 ml) 为混合溶剂，80°C 回流加热 2 小时，监测反应结束。加入少量水，再加饱和碳酸氢钠中和反应体系中的乙酸，随后

使用二氯甲烷萃取。随后用二氯甲烷：甲醇（30:1）过柱，得 66 mg 最终化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.59(d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.55(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.52(brs, 1H), 7.40(t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.51(d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.65-5.59(m, 1H), 1.59(d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.48(s, 3H), 1.39(s, 3H)。

5 实施例 15

合成路线：



反应步骤：

(1) 化合物 2 的合成：在 100 mL 圆底烧瓶中加入 DMF (20 mL) 作反应溶剂，随后降温到 0 °C，缓慢加入 NaH (1.71 g, 2.5 eq, 42.9 mmol)，加入完毕后降温 30 min 左右，分批少量加入 2-氯-5-氟烟酸(3 g, 17.1 mmol)，然后升温到室温反应，待反应 4 h 后，加热至 75 °C 过夜，可以得到化合物 2，不需要进行处理，直接进行下一步。

(2) 化合物 3 的合成：在化合物 2 的基础上，滴加碘乙烷(4.01 g, 1.5 eq, 25.7 mmol)，然后反应半个小时，停止反应。先用旋蒸旋去大量的 DMF，然后用乙酸乙酯萃取，Na₂SO₄ 干燥，旋干溶剂，用石油醚：乙酸乙酯(20:1)过柱，提纯处理，得到 1.3 g 化合物 3。

(3) 化合物 4 的合成：把化合物 3 (1.3 g, 4.87 mmol) 置于 100 mL 三口瓶中，加入 DCM (20 mL) 为反应溶剂，氮气保护，随后降温到 -78 °C，待稳定后，逐滴加入 DIBAL-H (3.4 mL, 1.05 eq, 5.11 mmol)，保持温度在 -78 °C，1 h 左右，检测反应结束。加水 and 甲醇淬灭反应，产生难溶固体，加少量 NaOH 溶液，固体消失，使用 DCM 萃取反应，Na₂SO₄ 干燥，旋干溶剂，用石油醚：乙酸乙酯(20:1)过柱提纯处理，得到 0.63 g 化合物 4。

(4) 化合物 5 的合成：将化合物 4(0.63 g, 2.8 mmol)置于 100 mL 圆底烧瓶中，加入乙酸乙酯 (10 mL) 作反应溶剂，随后加入 IBX(1.88 g, 2.4 eq, 6.72 mmol)，80 °C 加热反应，2 h 左右反应结束，用砂芯漏斗抽滤，乙酸乙酯洗涤，收集滤液，旋干浓缩，得到 0.35 g 化合物 5。液质产生的质谱峰分子量比化合物多了 18，等于结合了一个水，不影响下一步反应。

(5) 化合物 6 的合成：把化合物 5(0.35 g, 1.57 mmol)加入 100 mL 圆底烧瓶中，随后称取(R)-叔丁基亚磺酰胺(0.29 g, 1.5 eq, 2.35 mmol)和碳酸铯(0.36 g, 0.7 eq, 1.1 mmol)加入圆底烧瓶中，加入二氯甲烷 (10 mL) 为反应溶剂，室温反应，2 h 左右反应结束，加二氯甲烷萃取，Na₂SO₄ 干燥，旋干溶剂，用石油醚：乙酸乙酯(10:1)过柱提纯处理，得到 0.6 g 化合物 6。

(6) 化合物 7 的合成: 把(0.6 g, 1.84 mmol)化合物 6 置于 100 mL 三口烧瓶中, 加入无水 THF (10 mL) 作反应溶剂, 氮气保护, 降温到-20 °C, 温度恒定后, 缓慢滴加甲基溴化镁的四氢呋喃溶液(2.2 mL, 1.2 eq, 2.21 mmol), 随后升温反应, 过夜反应后还有大量原料剩余, 然后再补加甲基溴化镁的四氢呋喃溶液 (2.2 mL), 温度恢复室温后, 检测反应
5 结束。加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应。乙酸乙酯萃取, Na₂SO₄干燥, 旋干溶剂, 用石油醚: 乙酸乙酯(1.5:1)过柱, 提纯处理, 得到 0.2 g 化合物 7。

(7) 化合物 8 的合成: 把化合物 7 (0.2 g, 0.3 mmol)加入到 50 mL 圆底烧瓶中, 加入 HCl/1,4-dioxane (3 mL) 和甲醇 (3 mL), 室温反应 1h 左右, 反应结束, NaHCO₃ 溶液中
和反应, 加入乙酸乙酯萃取, Na₂SO₄干燥, 旋干溶剂, 得到 0.1 g 化合物 8。

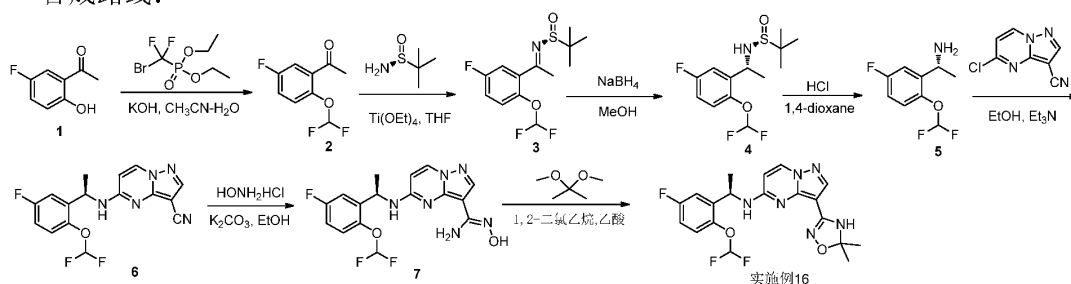
10 (8) 化合物 9 的合成: 取化合物 8 (0.1g, 0.42 mmol)置于 50 mL 圆底烧瓶中, 随后加入氯氰基化合物(90 mg, 1.2 eq, 0.51 mmol), 加三乙胺 (0.13 g, 3eq) 和乙醇 (10 mL) 作溶剂, 回流加热, 2 小时左右监测反应结束。旋去少量乙醇, 加水和乙酸乙酯萃取。随后用石油醚: 乙酸乙酯(3:1)过柱, 得 55 mg 化合物 9。

15 (9) 化合物 10 的合成: 取化合物 9 (55 mg, 0.15 mmol)置于 50 mL 圆底烧瓶中, 再加入盐酸羟胺(56 mg, 5.6 eq)和无水碳酸钾(113 mg, 5.6 eq), 随后加入乙醇 (5 ml) 作溶剂, 80 °C 回流加热, 监测反应结束。旋去少量乙醇, 加水和乙酸乙酯萃取。随后用石油醚: 乙酸乙酯(3:1)过柱, 得 41 mg 化合物 10。

20 (10) 实施例 15 的合成: 将化合物 10(41 mg, 0.1 mmol)置于 50 ml 圆底烧瓶中, 再加入 2,2-二甲氧基丙烷 (61.95 mg, 6 eq, 0.6 mmol), 量取 1,2-二氯乙烷 (2 mL) 和乙酸 (2 mL) 为混合溶剂, 80°C 回流加热 2 小时, 监测反应结束。加入少量水, 再加饱和碳酸氢钠中和反应体系中的乙酸, 随后使用二氯甲烷萃取。随后用二氯甲烷: 甲醇 (30:1) 过柱, 得 15 mg 最终化合物。

实施例 16

合成路线:



25

反应步骤:

(1) 化合物 2 的合成: 在 250 mL 三口烧瓶中加入化合物 1(5 g, 32.5 mmol), 加入乙腈和水(1:1)的混合溶液 (100 mL) 作反应溶剂, 氮气保护, 随后降温到-78 °C, 在降温的过程中, -50 °C 时反应体系冻成一块, 随后缓慢滴加溴氟甲基膦酸二乙酯(17.3 g, 2 eq, 65
30 mmol), 加入完毕后升至室温搅拌, 反应 4 h 左右, 监测反应结束, 加乙酸乙酯萃取,

Na₂SO₄干燥, 旋干溶剂, 用石油醚: 乙酸乙酯(19:1)过柱提纯处理, 得到 5.6 g 化合物 2, 产物无质谱吸收峰。

(2) 化合物 3 的合成: 把化合物 2 (3.04 g, 14.9 mmol) 加入 100 mL 圆底烧瓶中, 加入 (R)-叔丁基亚磺酰胺(3.62 g, 2 eq, 29.8 mmol)和钛酸四乙酯(8.5 g, 2.5 eq, 37.3 mmol), 取无水 THF (20 mL) 为反应溶剂, 80 °C 条件下反应, 4 h 左右监测反应结束, 加水之后反应体系产生大量固体, 用硅藻土抽滤, 洗涤, 然后用乙酸乙酯萃取, Na₂SO₄ 干燥, 旋干溶剂, 用石油醚: 乙酸乙酯(4:1)过柱, 提纯处理, 得到 4.827 g 化合物 3。

(3) 化合物 4 的合成: 把化合物 3(4.827 g, 15.7 mmol)加入 100 mL 圆底烧瓶中, 取无水甲醇 (10 mL) 为反应溶剂, 冰浴条件下缓慢加入硼氢化钠(1.487 g, 2.5 eq, 39.3 mmol), 加入完毕后升温搅拌 30 min, 反应结束, 缓慢加水和乙酸乙酯萃取, Na₂SO₄ 干燥, 旋干溶剂, 用石油醚: 乙酸乙酯(1.5:1)过柱, 提纯处理, 得到 1.82 g 化合物 4。

(4) 化合物 5 的合成: 把化合物 4(1.82 g, 0.3 mmol)加入到 100 mL 圆底烧瓶中, 加入 HCl/1,4-二氧六环 (5 mL) 和甲醇 (5 mL), 室温反应 1 h 左右, 反应结束, NaHCO₃ 溶液中和反应, 加入乙酸乙酯萃取, Na₂SO₄ 干燥, 旋干溶剂, 得到 1.4 g 化合物 6。

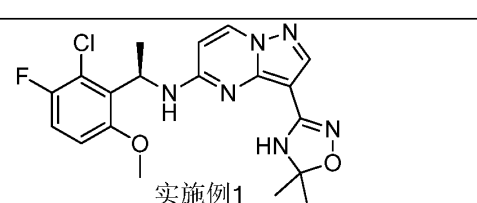
(5) 化合物 6 的合成: 取化合物 5(0.5 g, 2.44 mmol)置于 50 mL 圆底烧瓶中, 随后加入氯氰基化合物(0.52 g, 1.2 eq, 2.93 mmol), 加三乙胺 (0.65 mL, 2eq) 和乙醇 (10 mL) 作溶剂, 回流加热, 2 小时左右监测反应结束。旋去少量乙醇, 加水和乙酸乙酯萃取。随后用石油醚: 乙酸乙酯(3:1)过柱, 得 0.53 g 化合物 6。

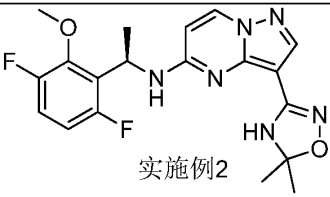
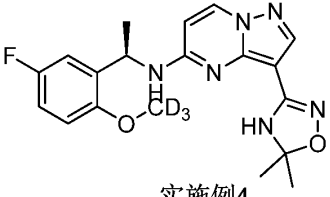
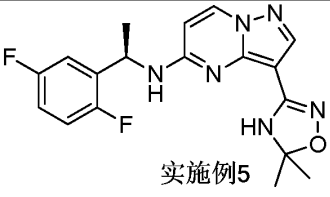
(6) 化合物 7 的合成: 取化合物 6 (0.53 g, 1.53 mmol)置于 50 mL 圆底烧瓶中, 再加入盐酸羟胺(0.59 g, 5.6 eq)和无水碳酸钾(1.18 g, 5.6 eq), 随后加入乙醇 (10 mL) 作溶剂, 80 °C 回流加热, 监测反应结束。旋去少量乙醇, 加水和乙酸乙酯萃取。随后用二氯甲烷: 甲醇(30:1)过柱, 得 420 mg 化合物 7。

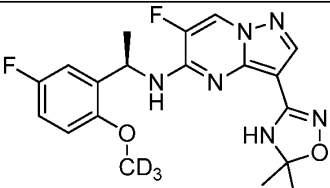
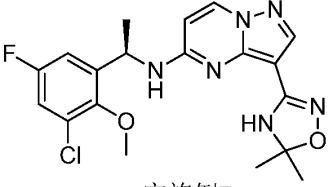
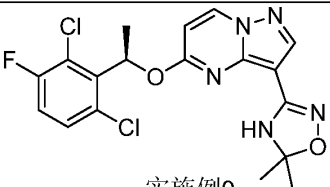
实施例 16 的合成: 将化合物 7(420 mg, 1.1 mmol)置于 50 mL 圆底烧瓶中, 再加入 2,2-二甲氧基丙烷 (0.46 g, 4eq, 4.44 mmol), 量取 1,2-二氯乙烷 (3mL) 和乙酸 (3 mL) 为混合溶剂, 80 °C 回流加热, 监测反应结束后。加入少量水, 再加饱和碳酸氢钠中和反应体系中的乙酸, 随后使用二氯甲烷萃取。随后用二氯甲烷: 甲醇 (30:1) 过柱, 得最终化合物 26mg。

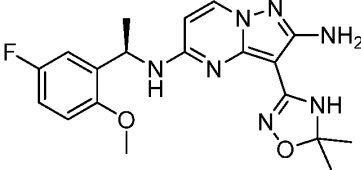
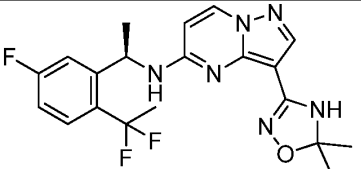
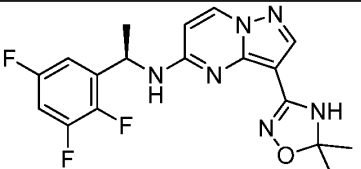
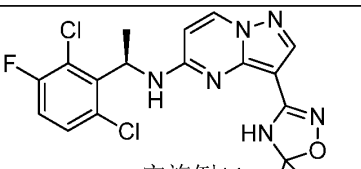
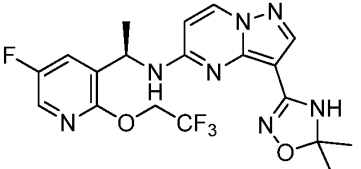
实施例 1-16 汇总如下表 1-1:

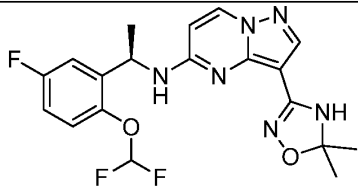
表 1-1

编号	结构式	化合物表征数据 (MS/HNMR)
实施例 1	 实施例1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.25 – 8.12 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 9.1, 8.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 30.1 Hz, 4H), 3.91 (s, 2H),

实施例 2	 实施例2	1.58 (t, $J = 5.8$ Hz, 8H)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.97 (ddd, $J = 10.8, 9.2, 5.3$ Hz, 1H), 6.75 (td, $J = 9.4, 3.7$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.79 – 5.59 (m, 2H), 4.03 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 1.72 – 1.64 (m, 5H), 1.60 (s, 3H)。
实施例 3	 实施例3	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29–8.10 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1H), 7.00–6.92 (m, 1H), 6.83 (dd, $J = 9.0, 4.2$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.51 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.53–4.29 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.47 (s, 3H)。
实施例 4	 实施例4	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.95 – 6.88 (m, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.86 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.44 (s, 3H)。
实施例 5	 实施例5	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.09 – 6.99 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.55 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.50 (s, 3H)。 MS: 373 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

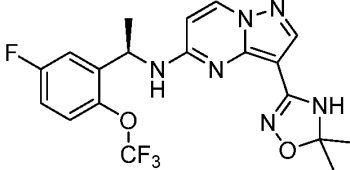
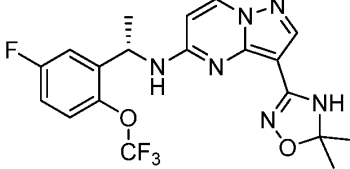
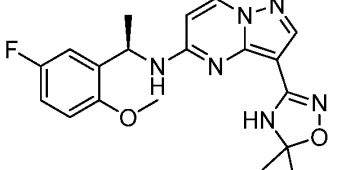
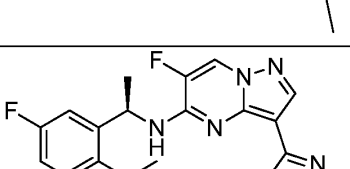
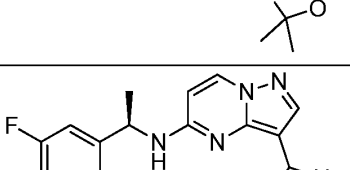
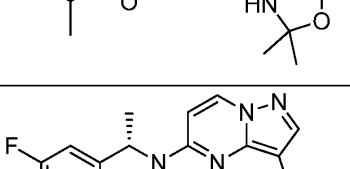
实施例 6	 实施例6	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.27 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 5.87 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.36 (m, 1H), 1.62 (m, 6H), 1.44 (s, 3H)。
实施例 7	 实施例7	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.14 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.9 Hz, 2H), 7.07 (dt, <i>J</i> = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 7.4, 2.6 Hz, 1H), 6.33 – 6.21 (m, 2H), 5.58 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.62 – 1.55 (m, 6H)。
实施例 8	 实施例8	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.54 (s, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 8.9, 7.9 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.61 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.71 (dd, <i>J</i> = 27.5, 10.7 Hz, 2H), 1.86 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.58 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 6H)。
实施例 9	 实施例9	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.43 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 8.8, 8.0 Hz, 1H), 6.59 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.49 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 1.81 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)。
实施例 10	 实施例10	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.19 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.92 (m, <i>J</i> = 13.3, 8.8, 3.7 Hz, 3H), 6.09 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.56 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H)。

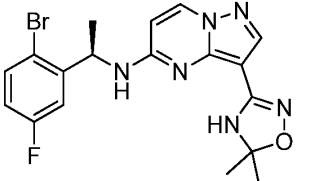
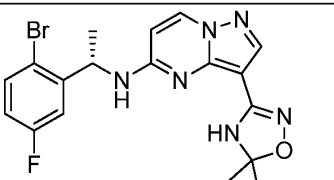
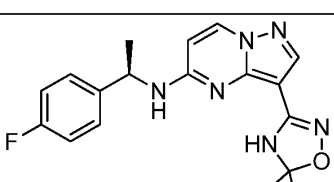
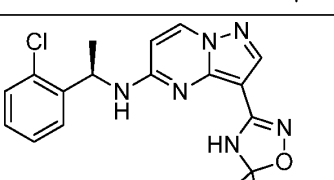
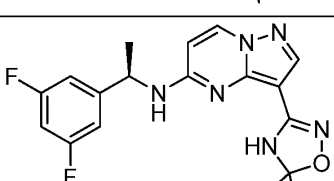
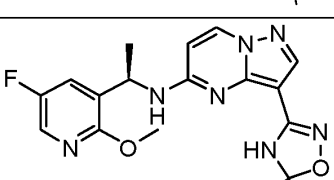
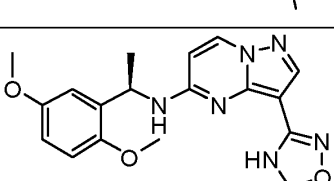
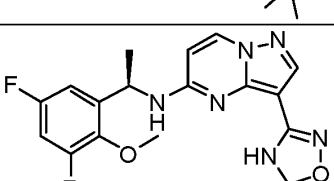
实施例 11	 实施例11	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.91 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.02 – 6.82 (m, 3H), 5.84 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.24 – 5.13 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.53 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H)。
实施例 12	 实施例12	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 1H), 6.13 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 1.87 (t, <i>J</i> = 18.2 Hz, 3H), 1.67 – 1.58 (m, 6H), 1.53 (s, 3H)。
实施例 13	 实施例13	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.23 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 8.3, 4.9 Hz, 2H), 6.17 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.60 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 5.49 – 5.37 (m, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 6H), 1.51 (s, 3H)。
实施例 14	 实施例14	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 8.59(d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.55(d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.52(brs, 1H), 7.40(t, <i>J</i> = 8.7Hz, 1H), 6.51(d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.65-5.59(m, 1H), 1.59(d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.48(s, 3H), 1.39(s, 3H)。
实施例 15	 实施例15	[M+H] ⁺ 454.1

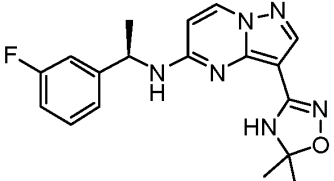
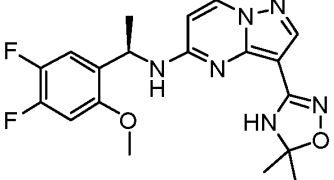
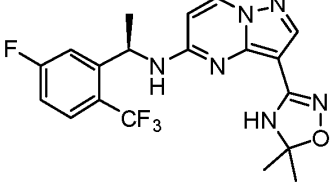
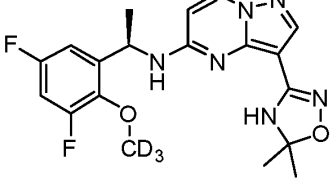
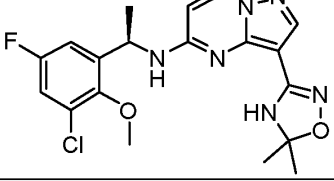
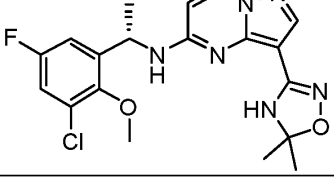
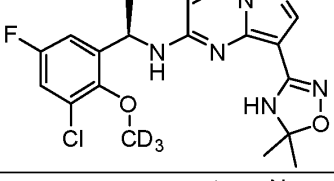
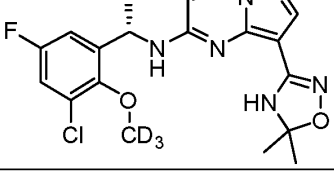
实施例 16	 实施例16	[M+H] ⁺ 421.1
--------	--	-----------------------------

同时, 参照以上实施例, 合成了实施例 17-83, 具体见表 1-2:

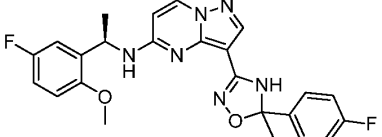
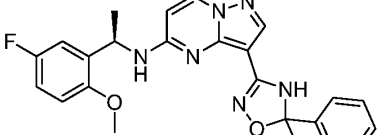
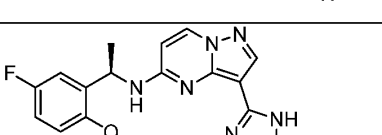
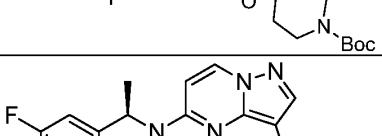
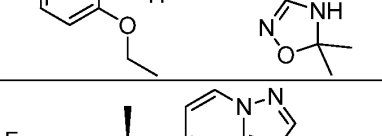
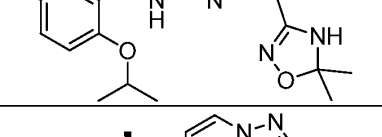
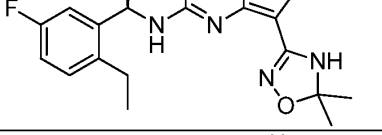
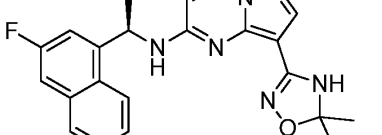
表 1-2

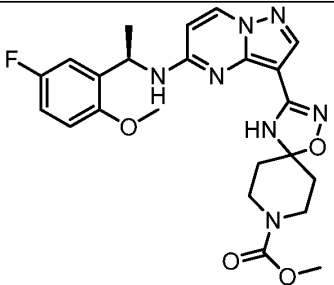
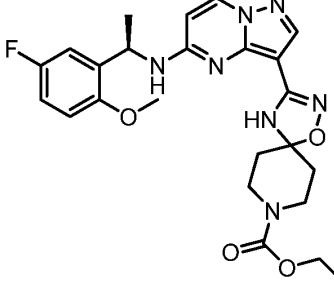
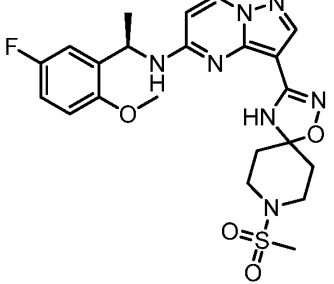
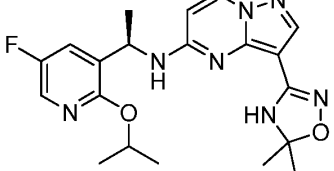
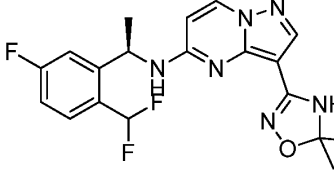
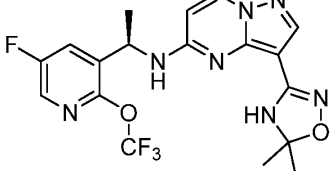
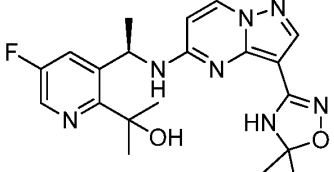
实施例	化合物结构式	化合物表征数据 (MS/HNMR)
17		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.30 – 8.16 (m, 2H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 7.00 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 7.5, 3.1 Hz, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.38 (m, 2H), 1.60 (m, 3H), 1.57 (m, 6H).
18		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.28 – 8.11 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.06 – 6.96 (m, 1H), 6.13 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 1.69 – 1.53 (m, 9H).
19		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.18 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.99 – 6.94 (m, 1H), 6.91 (dd, <i>J</i> = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.66 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.90 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.55 (m, 6H), 1.41 (m, 2H), 1.00 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).
20		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.27 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.98 – 6.91 (m, 2H), 6.91 – 6.85 (m, 1H), 5.85 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.36 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.62 (m, 6H), 1.44 (s, 3H).
21		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.18 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.61 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.57 (s, 3H).
22		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.17 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.14 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.80 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).

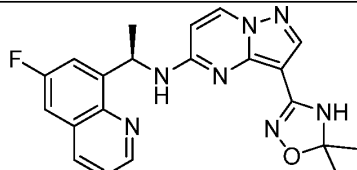
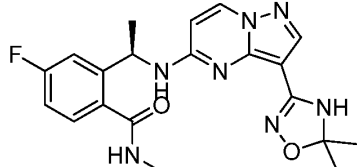
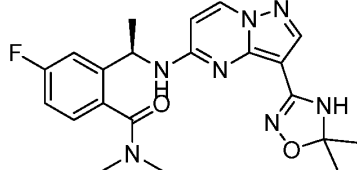
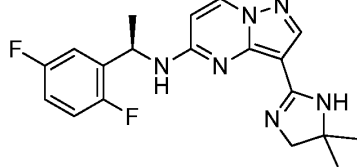
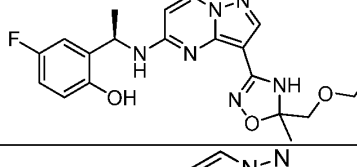
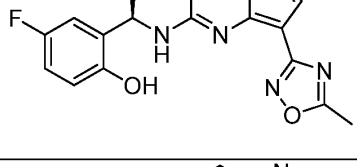
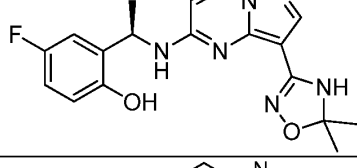
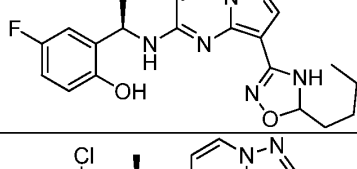
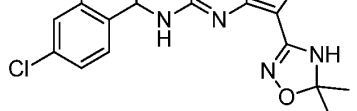
23		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 9.2, 3.2$ Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.28 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.39 – 5.28 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.43 (s, 3H).
24		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 9.2, 3.2$ Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.34 (s, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 1.43 (s, 3H).
25		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.57 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.41 (s, 3H).
26		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 6.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.42 (s, 3H).
27		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.93 – 6.84 (m, 2H), 6.71 (m, 1H), 6.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.01 – 4.90 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.39 (s, 3H).
28		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.1, 2.9$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.17 – 5.04 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.33 (s, 3H).
29		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.69 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.47 (s, 3H).
30		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (t, $J = 3.8$ Hz, 2H), 6.86 (ddd, $J = 8.8, 2.9, 1.8$ Hz, 1H), 6.75 (ddd, $J = 11.1, 8.1, 3.0$ Hz, 1H), 6.27 – 6.10 (m, 3H), 5.54 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.53 (s, 3H).

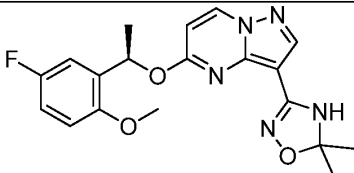
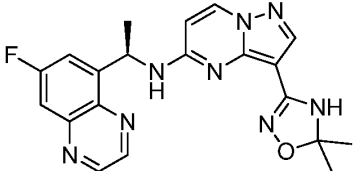
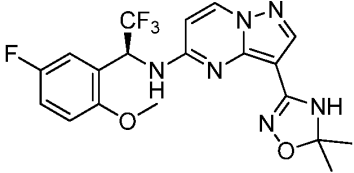
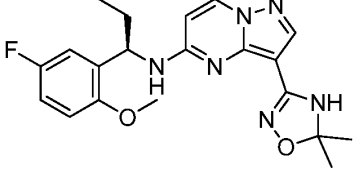
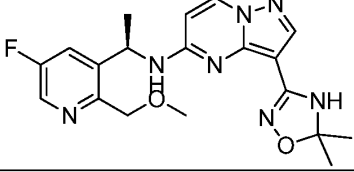
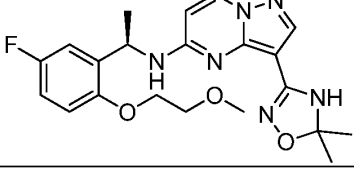
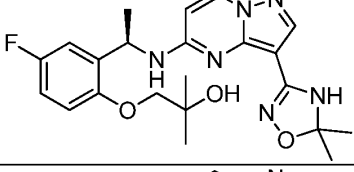
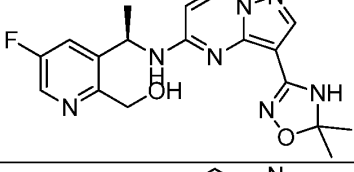
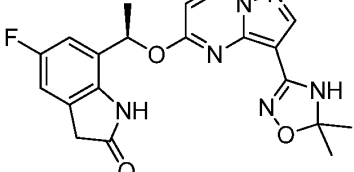
31		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.33 (td, <i>J</i> = 7.9, 5.9 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 1H), 6.97 (tdd, <i>J</i> = 8.5, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 6.15 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.48 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 5.08 – 4.91 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).
32		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.19 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 10.7, 8.9 Hz, 1H), 6.76 (dd, <i>J</i> = 11.7, 6.5 Hz, 1H), 6.15 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.74 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.29 – 5.21 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.53 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H).
33		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.19 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 9.2, 1.3 Hz, 1H), 7.11 – 7.00 (m, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.44 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).
34		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.16 (t, <i>J</i> = 3.8 Hz, 2H), 6.86 (ddd, <i>J</i> = 8.8, 2.9, 1.8 Hz, 1H), 6.75 (ddd, <i>J</i> = 11.1, 8.1, 3.0 Hz, 1H), 6.21 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.56 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.53 (s, 3H).
35		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.14 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.9 Hz, 2H), 7.07 (dt, <i>J</i> = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 7.03 – 6.99 (m, 1H), 6.49 (d, <i>J</i> = 45.3 Hz, 1H), 6.32 – 6.19 (m, 2H), 5.58 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.61 – 1.56 (m, 6H).
36		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.18 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 7.7, 3.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 8.7, 3.1 Hz, 1H), 6.14 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 5.76 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.62 – 5.50 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.60 – 1.56 (m, 6H).
37		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.15 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.03 – 7.01 (m, 2H), 6.25 – 6.23 (m, 3H), 5.57 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.58 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 6H).
38		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.16 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.01 – 7.00 (m, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 6.08 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 5.62 – 5.51 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.60 – 1.56 (m, 6H).

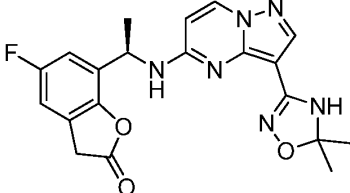
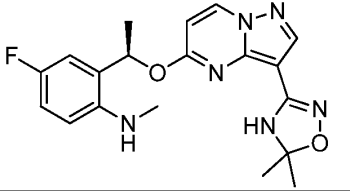
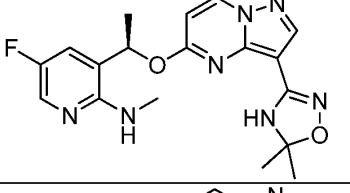
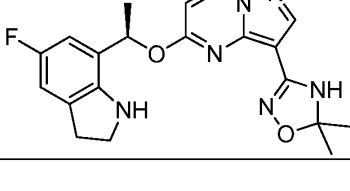
39		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.78 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.29 – 5.20 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.45 (s, 3H).
40		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.66 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.28 – 5.18 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.46 (s, 3H).
41		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.94 (m, 3H), 6.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 3.4$ Hz, 6H).
42		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 – 8.13 (m, 2H), 7.16 (dd, $J = 8.3, 5.7$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 9.9, 2.7$ Hz, 1H), 6.87 (td, $J = 8.3, 2.8$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 28.0$ Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).
43		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 – 8.10 (m, 2H), 7.16 (dd, $J = 8.3, 5.7$ Hz, 1H), 7.02 (dt, $J = 9.3, 4.6$ Hz, 1H), 6.87 (td, $J = 8.2, 2.7$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 55.7$ Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).
44		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.98 – 6.81 (m, 3H), 6.08 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.27 – 1.64 (m, 8H), 1.26 (s, 3H).
45		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (t, $J = 3.8$ Hz, 2H), 7.01 – 6.81 (m, 3H), 6.07 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.84 (ddd, $J = 42.1, 36.8, 11.4$ Hz, 8H), 1.42 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 1.26 (s, 3H).
46		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 – 8.13 (m, 2H), 7.02 – 6.84 (m, 3H), 6.17 – 6.02 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (ddd, $J = 19.8, 9.0, 5.2$ Hz, 4H), 2.00 (ddd, $J = 20.9, 13.3, 4.5$ Hz, 4H), 1.26 (s, 3H).

47		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.26 – 8.15 (m, 2H), 7.73 – 7.60 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.08 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.03 – 6.69 (m, 4H), 6.59 (s, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.38–5.24 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.53 (dd, <i>J</i> = 6.7, 3.7 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H).
48		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 (dd, <i>J</i> = 22.0, 4.5 Hz, 1H), 8.19 – 8.10 (m, 2H), 7.84 – 7.58 (m, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 40.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 11.8, 5.9 Hz, 1H), 7.13 – 6.75 (m, 3H), 6.02 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.82 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.87 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 1.95 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 3H), 1.61 (dd, <i>J</i> = 11.8, 6.8 Hz, 3H).
49		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.17 (dd, <i>J</i> = 19.6, 6.8 Hz, 2H), 7.05 – 6.77 (m, 3H), 6.15 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.62 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 – 3.17 (m, 4H), 2.13 – 1.62 (m, 4H), 1.48 (d, <i>J</i> = 17.8 Hz, 9H), 1.26 (s, 3H).
50		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.25 – 8.16 (m, 2H), 6.98 – 6.82 (m, 3H), 6.08 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.20 – 4.01 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.47 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 6H).
51		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.26 – 8.13 (m, 2H), 6.98 – 6.81 (m, 3H), 6.05 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.59 (dt, <i>J</i> = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H).
52		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 6.94 (td, <i>J</i> = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.06 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.28 (d, <i>J</i> = 19.7 Hz, 2H), 2.88 – 2.66 (m, 2H), 1.59 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 6H), 1.43 (s, 3H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
53		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.22 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 6.0, 3.6 Hz, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 2H), 7.35 (ddd, <i>J</i> = 20.2, 9.5, 2.5 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 1.71 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 1.22 (d, <i>J</i> = 31.4 Hz, 6H).
54		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.24 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 6.0, 3.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 6.4, 3.3 Hz, 2H), 7.35 (ddd, <i>J</i> = 23.9, 9.5, 2.5 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.60 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 1.72 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.22 (d, <i>J</i> = 32.7 Hz, 6H).

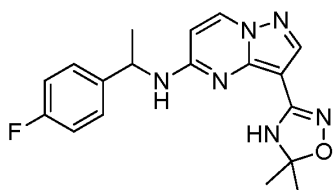
55		¹ H NMR (400 MHz, CH ₃ Cl) δ: 8.20 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.94 (t, <i>J</i> = 10.7 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.14 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.61 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.39-3.31 (m, 2H), 2.08 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.64 (s, 1H), 1.54 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
56		¹ H NMR (400 MHz, CH ₃ Cl) δ: 8.21 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.93 (t, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 6.85 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.39-3.27 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.91 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.58 (s, 1H), 1.54 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.33-1.28 (m, 3H).
57		¹ H NMR (400 MHz, CH ₃ Cl) δ: 8.21 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 6.15 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 2H), 2.04-1.91 (m, 2H), 1.54 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.41 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H).
58		[M+H] ⁺ 414.2
59		[M+H] ⁺ 405.1
60		[M+H] ⁺ 440.1
61		[M+H] ⁺ 414.2

62		[M+H] ⁺ 406.2
63		[M+H] ⁺ 412.2
64		[M+H] ⁺ 426.2
65		[M+H] ⁺ 371.2
66		[M+H] ⁺ 415.2
67		[M+H] ⁺ 355.1
68		[M+H] ⁺ 371.1
69		[M+H] ⁺ 399.2
70		[M+H] ⁺ 405.1/407.1

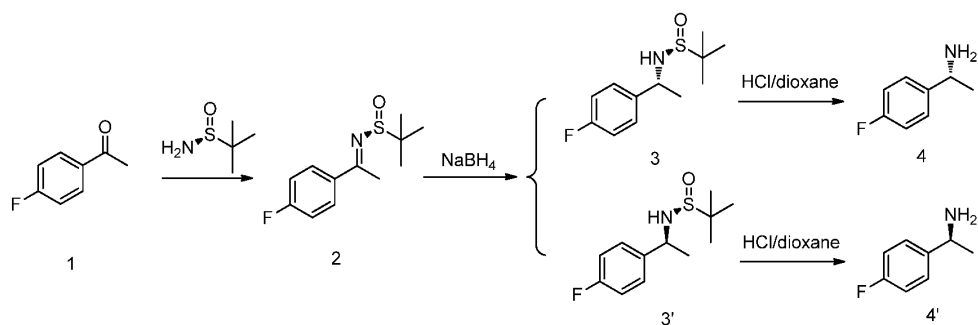
71		[M+H] ⁺ 386.1
72		[M+H] ⁺ 407.2
73		[M+H] ⁺ 439.1
74		[M+H] ⁺ 399.2
75		[M+H] ⁺ 400.2
76		[M+H] ⁺ 429.2
77		[M+H] ⁺ 443.2
78		[M+H] ⁺ 386.2
79		[M+H] ⁺ 411.1

80		$[M+H]^+$ 411.1
81		$[M+H]^+$ 385.2
82		$[M+H]^+$ 386.2
83		$[M+H]^+$ 397.2

实施例 84 实施例 25 及其对映异构体



手性胺中间体的合成路线:

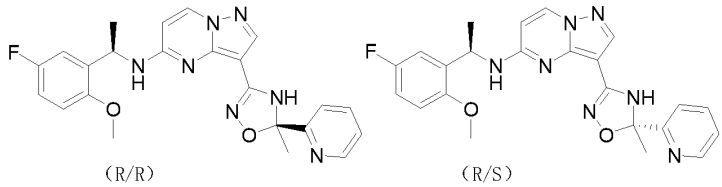


5

参照实施例 12 中手性胺中间体化合物 4 的合成, 实施例 84 的合成, 以对氟苯乙酮和 (R)-叔丁基亚磺酰胺为原料, 经过生成亚胺, 然后硼氢化钠还原, 两个步, 得到一对非对映异构体化合物 3 和化合物 3', 通过柱层析将两个化合物分开, 然后脱掉叔丁基亚磺酰基就得到 R 和 S 构型的两个手性胺中间体。两个手性胺中间体各自反应, 就能得到实施例 84 为

R（即，实施例 25）和 S 两个构型的化合物，两个手性胺中间体混合，得到实施例 84，其为消旋体。

实施例 85 实施例 48 的拆分



5 两个化合物通过制备液相分离，分离条件如下：

仪器：waters2525&waters2767;

色谱柱：Innoval ODS-2 (30 X 100 毫米, 5 微米);

流速：15.0 毫升/分钟，检测波长 254 纳米;

溶剂：甲醇，样品浓度 12 毫克/毫升;

10 进样量：0.5 毫升，延迟时间：24 秒;

阈值：20000，时间表：2.00，

流动相：A：水（0.1%三氟乙酸），B：甲醇。

梯度程序：

t（min）	A 相	B 相
0	41	59
22	41	59
25	10	90
27	10	90
28	41	59
30	41	59

15 测试例 1：本发明化合物对 ROS1、NTRK 和 ALK 及它们的耐药激酶的抑制活性

化合物对蛋白激酶的活性抑制实验在 Reaction Biology Corporation 放射性标记的 HotSpot 激酶实验平台开展。制备含相应底物的新鲜反应液（20 mM HEPES pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.02% Brij35, 0.02 mg/mL BSA, 0.1 mM Na₃VO₄, 2 mM DTT, 1% DMSO），加入所需辅因子和待测激酶至上述溶液并轻轻混匀，使用 Echo550 移液系统向每孔加入待测化合物 DMSO 溶液（空白对照组加入相应体积 DMSO），加入 33P-ATP(最终比活度 0.01 μCi/μL) 以开始反应，反应液于室温孵育 120 分钟。将孵育后的反应液转移至 P81 离子交换层析纸 (Whatman # 3698-915)上，用 0.75%的磷酸溶液洗脱，检测层析纸上剩余含放射性的磷酸化底物的量。

表 2 给出了本发明化合物对 ROS1、NTRK 和 ALK 及它们的耐药激酶的抑制活性 IC₅₀ 值，其中，A<0.5nM, 0.5nM≤B≤5.0nM, 5.0nM<C<50nM, 50nM≤D≤500nM, E>500nM;

表 2

实施例	ROS1	ROS1	TRKA	TRKA	TRKA	TRKB	TRKC	ALK	ALK
-----	------	------	------	------	------	------	------	-----	-----

	(IC ₅₀ /nM)	(G2032R) (IC ₅₀ /nM)	(IC ₅₀ /nM)	(G677C) (IC ₅₀ /nM)	(G595R) (IC ₅₀ /nM)	(IC ₅₀ /nM)	(IC ₅₀ /nM)	(IC ₅₀ /nM)	(G1202R) (IC ₅₀ /nM)
4	A	A	A	C	C	A	A	B	C
5	A	A	B	C	C	A	A	B	C
9	A		A	D		B	A	D	
10	A	A	A	B	B	A	A	C	B
14	B	B	B	C	C	B	B		C
23	B	B	B	C	C	B	B		C
24			E						
25			D						
25 消旋体			D						
26	B		B			B	B	C	
27	B		B			B	B	C	
28	A	A	A	C	B	A	A	C	B
41			D						
42	B		B			B	B	C	
43			D						
44				B					
45				C					
46				C					
47				D					
48				D					
50	A	A	B	B	B	A	A	C	B
51	A	A	B	C	C	A	A	C	B
52	A	B	B	D	C	B	A	D	C
55	A	A	B		B	A	A		
54	A	A	B		B	B	A		
57	A	A	B		B	B	A		
65	A	A	B		B	B	A		
66	A	A	B		B	B	A		
67	B	C	C		C	B	B		
68	A	A	A		A	A	A		
69	A	A	A		A	A	A		
71	B	B	B		B	B	B		
Stauros porine	0.246	13.0	2.11		5.3	0.473	0.106		

经激酶活性测试,表明本发明的系列化合物对 ROS1、NTRK 和 ALK 及它们的耐药突变有很好的抑制活性,尤其是对耐药突变的抑制更出色。

本发明化合物对 ROS1、NTRK 和 ALK 及它们的耐药突变中的一种或多种的活性均比
5 目前在临床上的药物有更好的抑制剂活性。

本发明大部分化合物对 ROS1、NTRK 和 ALK 及它们的耐药突变的一种或多种活性优于或与目前在临床上的药物相当。

本发明化合物非常有潜力应用于由 ROS1、NTRK 和 ALK 等所介导的疾病的治疗。

测试例 2: 化合物对细胞的增殖抑制

化合物对细胞的增殖抑制实验在合肥中科普瑞昇生物医药科技有限公司开展。稳定转染不同激酶基因的 Ba/F3 工程细胞株复苏后采用 RPMI 1640 培养基(Biological Industries, Israel) +10%胎牛血清(Biological Industries, Israel) + 1%双抗 (Penicillin Streptomycin solution, Coring, USA) 培养两代, 取对数生长期细胞悬液, 以 2000 细胞/孔, 接种于 96 孔白色细胞培养板 (Corning 3917, NY, USA), 每孔体积为 95 μ L。取 5 μ L 20 $\times$ 待测化合物 DMSO 溶液加入上述含 95 μ L 细胞悬液的培养板中, 空白对照组加入相应体积 DMSO, 混匀, 于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养箱中孵育 72 小时, 采用 CellTiter-Glo 检测细胞活力。

表 3 给出了本发明化合物对 ROS1、NTRK 和 ALK 或它们的耐药突变的 Ba/F3 工程细胞株的抑制活性 IC₅₀ 值。

10

表 3

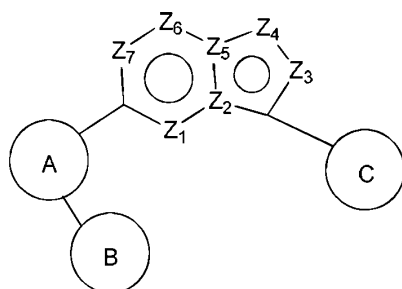
实施例	Ba/F3-CD74-ROS1 (IC ₅₀ /nM)	Ba/F3-CD74-ROS1-G2032R (IC ₅₀ /nM)	Ba/F3-LMNA-NTRK1 (IC ₅₀ /nM)	Ba/F3-LMNA-NTRK1-G595R (IC ₅₀ /nM)	Ba/F3-TEL-ALK-G1202R (IC ₅₀ /nM)
1				457.9	
2				112.6	
3	2.8	10.3	2.1	3.3	
6	6.0	43.7	2.0	2.8	
9	26.2	154.8	100.5	890.1	
10	2.8	7.9	1.3	2.2	87.5
13	5.2	45.9	5.1	12.5	
15	4.9	34.8	3.8	8.6	
17	2.8	23.5	2.3	5.1	
19		139.8			
20		43.6			
29				386.6	
30	2.2	16.3	5.8	7.0	
31		54.4		3.5	
32	52.1		45.8	161.2	
33	15.7	120.5	25.9	386.5	
44	6.9	59.2	14.2	13.9	
53	8.4	81.1	18.2	30.1	
55	6.6	47.9	26.7	25.4	
57	4.5	38.9	26.2	45.3	
71	32.2	185	76.9	109.7	

经细胞活性测试, 发现本发明的系列化合物对 ROS1、NTRK 和 ALK 及它们的耐药突变的 Ba/F3 工程细胞株有很好的抑制活性, 尤其是对耐药突变的抑制更出色。本发明的化合物对 ROS1、NTRK 和 ALK 及它们的耐药突变的 Ba/F3 工程细胞株活性均很好的抑制剂活性, 且本发明大部分化合物对 ROS1、NTRK 和 ALK 及它们的耐药突变的 Ba/F3 工程细胞株活性也非常优异, 非常有潜力应用于由 ROS1、NTRK 和 ALK 等所介导的疾病的治疗。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考, 就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解, 在阅读了本发明的上述讲授内容之后, 本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改, 这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求

1. 式I所示的化合物，或其互变异构体，或其内消旋体、外消旋体及内消旋体和外消旋体的混合物，或其对映异构体、非对映异构体及对映异构体和非对映异构体的混合物，或其可药用的盐，或其氘代物：



I ;

式I中：

- 10 A 为 $\begin{matrix} R_1 & R_2 \\ & \diagdown \diagup \\ & C \\ & \diagup \diagdown \\ & X \end{matrix}$ ，其中，X 独立地选自下组：NR₆、O、CR₁R₂、S、S(O)或 S(O)₂；

- B 选自下组：单环芳烃、双环芳烃、单环杂芳烃或双环杂芳烃，其中，所述 B 的任意碳原子上的 H 均可以被以下取代基取代：卤素、羟基、氨基、氰基、酰基、酯基、烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、杂芳基、单取代或多取代烷基、单取代或多取代烷氧基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代环烷氧基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基；所述单取代或多取代烷基、单取代或多取代烷氧基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代环烷氧基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基的取代基独立地选自下组：氘、卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基和杂芳基；

- 15 C 独立地为 $\begin{matrix} & N \\ & // \\ R_A - N & - C - R_3 \\ & | \\ & R_4 \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} & N \\ & // \\ & C - OH \\ & | \\ & NH_2 \end{matrix}$ ，其中，Y 独立地选自下组：O、NR_A或 CR₁R₂，~ 代表 Z 式或 E 式；

- 20 其中，R₁、R₂ 各自独立地选自下组：氢原子、卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基、单取代或多取代烷基、单取代或多取代烷氧基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基；所述单取代或多取代烷基、单取代或多取代烷氧基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基的取代基独立地选自下组：氘、卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基和杂芳基；或者 R₁ 和 R₂ 与其连接的 C 原子一起连接成取代或未取代的 3-7 元的环烷烃、氮杂环烷烃、氧杂环烷烃或硫杂

环烷烃；其中，所述取代是指被选自下组的一个或多个基团取代：烷基、酰基、酯基、磺酰基、亚磺酰基；

- R_3 和 R_4 各自独立地选自下组：氢原子、氨基、羟基、酰基、酯基、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、单取代或多取代烷基、单取代或多取代烷氧基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基；所述单取代或多取代烷基、单取代或多取代烷氧基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基的取代基独立地选自下组：卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基和杂芳基；

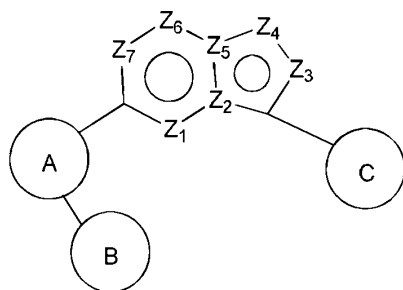
- 或者 R_3 和 R_4 与其连接的 C 原子一起连接成取代或未取代的 3-7 元的环烷烃、氮杂环烷烃、氧杂环烷烃、硫杂环烷烃或氧代基 ($=O$)；或者 R_A 和 R_4 与他们邻接的原子一起形成取代或未取代的 3-7 元的环烷烃、氮杂环烷烃、氧杂环烷烃或硫杂环烷烃；或者 R_3 与 Y 稠合形成取代或未取代的 3-7 元的环烷烃、氮杂环烷烃、氧杂环烷烃或硫杂环烷烃；其中，所述取代是指被选自下组的一个或多个基团取代：烷基、酰基、酯基、磺酰基、亚磺酰基；

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 、 Z_7 各自独立地选自下组：N、 CR_5 或 NR_6 ；

- R_5 独立地任意选自：氢原子、卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、环烷基、烷胺基、烷氧基、芳基、杂芳基、单取代或多取代烷基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基；所述单取代或多取代烷基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基的取代基独立的任意选自卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基和杂芳基；

- R_6 和 R_A 各自独立地任意选自：氢原子、酰基、酯基、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、单取代或多取代烷基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基；所述单取代或多取代烷基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基的取代基独立的任意选自卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基和杂芳基。

2. 如权利要求 1 的所述的式 I 化合物，或其互变异构体，或其内消旋体、外消旋体及内消旋体和外消旋体的混合物，或其对映异构体、非对映异构体及对映异构体和非对映异构体的混合物，或其可药用的盐，或其氘代物：



I

;

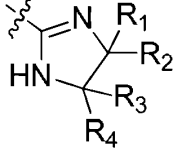
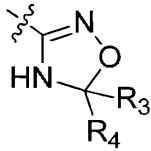
55

更正页 (细则第91条) ISA/CN

式I中:

A 为 $\begin{array}{c} R_1 R_2 \\ \diagup \diagdown \\ C \\ | \\ X \end{array}$, 其中, 所述 X 为 NR_6 、O、 CR_1R_2 、S、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$;

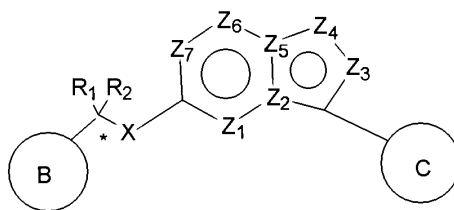
B 任意选自单环芳烃、双环芳烃、单环杂芳烃或双环杂芳烃, 其中所述 B 的任意碳原子上的 H 均可以被以下取代基取代: 卤素、羟基、氨基、氰基、酯基、烷基、卤代烷基、烷胺基、烷氧基、芳基或杂芳基;

C 任意选自  或 , 其中, 所述 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 各自独立的任意选自氢原子、卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、芳基、杂芳基、单取代或多取代烷基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基; 所述单取代或多取代烷基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基的取代基独立的任意选自卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基和杂芳基, R_1 和 R_2 、 R_2 和 R_3 、 R_3 和 R_4 或者 R_1 和 R_4 可以连接成 3-7 元的环烷烃、氮杂环烷烃、氧杂环烷烃或硫杂环烷烃;

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_6 、 Z_7 各自独立的任意选自 N、 CR_5 或 NR_6 ;

R_5 、 R_6 各自独立的任意选自氢原子、卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、环烷基、卤代烷基、卤代环烷基、芳基、杂芳基、单取代或多取代烷基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基; 所述单取代或多取代烷基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基的取代基独立的任意选自卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基和杂芳基。

3. 如权利要求 1 所述的化合物, 或其互变异构体, 或其内消旋体、外消旋体及内消旋体和外消旋体的混合物, 或其对映异构体、非对映异构体及对映异构体和非对映异构体的混合物, 或其可药用的盐, 或其氘代物:



II

式 II 中,

*表示手性中心;

X 选自: NR_6 、O、 CR_1R_2 、S、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$;

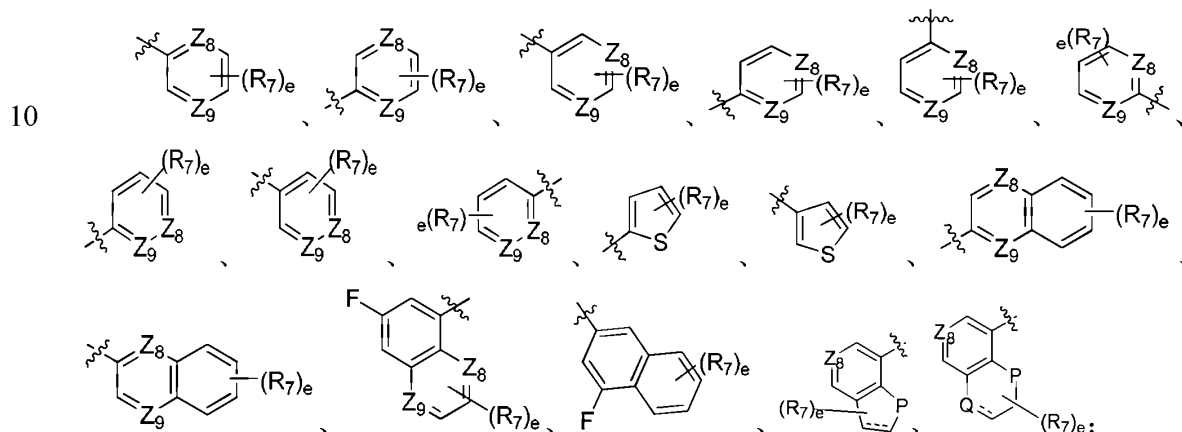
R₁ 和 R₂ 不同, 且各自独立地选自下组: 氢原子、卤素、氨基、氰基、羟基、烷基、卤代烷基;

R₆ 独立地选自下组: 氢原子、烷基、单取代或多取代烷基, 所述单取代或多取代烷基的取代基独立地选自下组: 卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、

5 卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基和杂芳基;

B、C、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、Z₅、Z₆ 和 Z₇ 的定义如权利要求 1 所述。

4. 如权利要求 1 所述的化合物, 或其互变异构体, 或其内消旋体、外消旋体及内消旋体和外消旋体的混合物, 或其对映异构体、非对映异构体及对映异构体和非对映异构体的混合物, 或其可药用的盐, 或其氘代物, 其特征在于, B 独立地选自下组:



其中, ---为单键或双键;

Z₈、Z₉ 各自独立地选自: CR₁₁ 或 N;

15 P 独立地选自: O、NH、S;

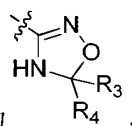
当---为双键时, Q 独立地选自: CR₁₁ 或 N; 当---为单键时, Q 独立地选自: O、S、CR₁₁R₁₂ 或 NH;

各 R₇ 各自独立地选自下组: 氢原子、卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、环烷基、烷氧基、烷氨基、芳基、杂芳基、单取代或多取代烷基、单取代或多取代烷氧基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基; 所述单取代或多取代烷基、单取代或多取代烷氧基、单取代或多取代环烷基、单取代或多取代芳基、单取代或多取代杂芳基的取代基独立地选自下组: 氘、卤素、氨基、氰基、羟基、酰基、酯基、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基和杂芳基;

20 R₁₁ 和 R₁₂ 各自独立地选自下组: H、羟基、卤素、氨基、氰基、酰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基;

25 e 为 0、1、2、3 或 4。

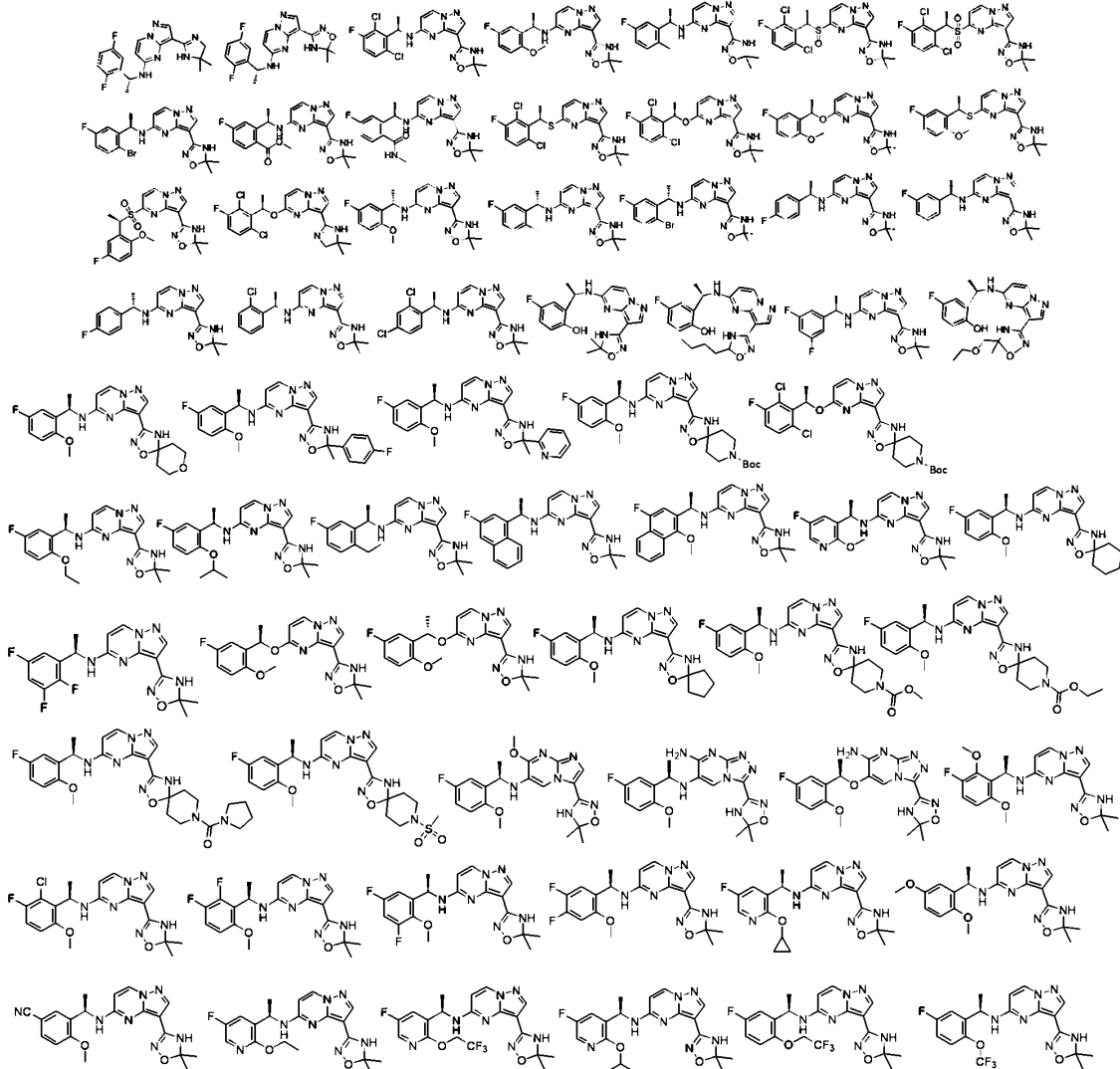
5. 如权利要求 1 所述的化合物, 或其互变异构体, 或其内消旋体、外消旋体及内消旋体和外消旋体的混合物, 或其对映异构体、非对映异构体及对映异构体和非对映异构体的混合

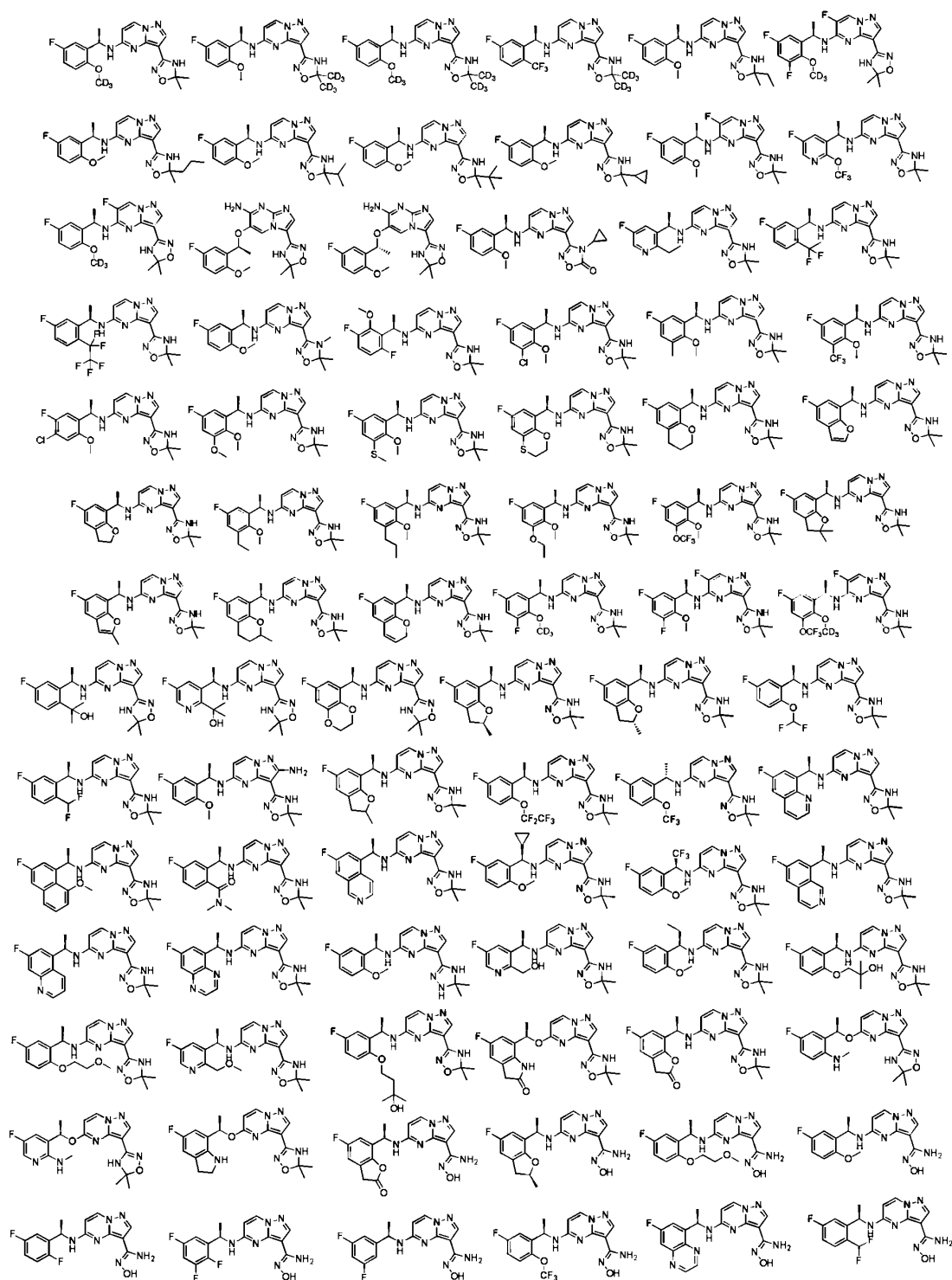


物，或其可药用的盐，或其氕代物，其特征在于，C 为

其中，R₃和R₄的定义如权利要求1所述。

6. 如权利要求 1 所述的化合物，或其互变异构体，或其内消旋体、外消旋体及内消旋体和外消旋体的混合物，或其对映异构体、非对映异构体及对映异构体和非对映异构体的混合物，或其可药用的盐，或其氘代物，其特征在于，式 I 所示的化合物任意选自如下化合物：





- 5 7. 如权利要求1所述的式I化合物的可药用的盐,其特征在于:所述可药用的盐为无机酸盐或有机酸盐,所述无机酸盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、酸式磷酸盐;所述有机酸盐选自甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、丙

酮酸盐、羟乙酸盐、乙二酸盐、丙二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、羟乙磺酸盐、苯磺酸盐、水杨酸盐、苦味酸盐、谷氨酸盐、抗坏血酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐。

8. 一种药物组合物，其含有治疗有效量的权利要求 1 所述的式 I 化合物，或其互变异构体，或其内消旋体、外消旋体及内消旋体和外消旋体的混合物，或其对映异构体、非对映异构体及对映异构体和非对映异构体的混合物，或其可药用的盐，或其氘代物，以及一种或多种药学上可以接受的载体、稀释剂或赋形剂。

9. 如权利要求 1 所述的式 I 化合物，或其互变异构体，或其内消旋体、外消旋体及内消旋体和外消旋体的混合物，或其对映异构体、非对映异构体及对映异构体和非对映异构体的混合物，或其可药用的盐，或其氘代物，或含有式 I 所示的化合物的组合物在制备用于预防和/或治疗 ROS1、NTRK、ALK 等介导的病理学特征的疾病的药物方面的用途。

10. 如权利要求 9 所述的用途，其特征在于，所述 ROS1、NTRK、ALK 等介导的病理学特征的疾病包括癌症、肉瘤和疼痛。

11. 如权利要求 10 所述的用途，其特征在于，所述的癌症是乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、输卵管肿瘤、腹膜肿瘤、黑色素瘤、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、头颈癌、乳突肾性瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、甲状腺瘤中的任一种。