

4,6,7-三取代 1,2-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶/嘧啶-3-酮衍生物及用途

技术领域

本发明属于医药技术领域。具体地，本发明特别涉及一种 4,6,7-三取代的 1,2-二氢吡咯并
5 [3,4-c] 吡啶/嘧啶-3-酮衍生物及其制备方法和作为 BTK 抑制剂的应用，以及由其制备的药物组合物。

背景技术

BTK 激酶是 TEC 激酶家族中的一种非受体酪氨酸激酶，是 BCR 信号通路的关键调节因
10 子，对于 B 细胞成熟、增殖、存活具有重要的作用。在多种 B 细胞淋巴瘤中 BTK 都有过度表达，是目前 TEC 激酶家族中唯一经过临床验证的有效的药物开发的靶点。抑制 BTK 能够抑制一系列 B 细胞淋巴瘤的增殖。

B 细胞抗原受体(BCR)信号通道的活化对诱发和维持 B 细胞恶性肿瘤及自免疫疾病有重要作用。Bruton's 酪氨酸激酶(Btk)在造血细胞 BCR 信号通道中起着关键作用，是淋巴瘤新疗
15 法研究中非常良好的靶点。BTK 抑制剂作用于 BCR 通路,抑制 Btk 自磷酸化，Btk's 生理底物 PLC γ 磷酸化和下游激酶 ERK 的磷酸化。

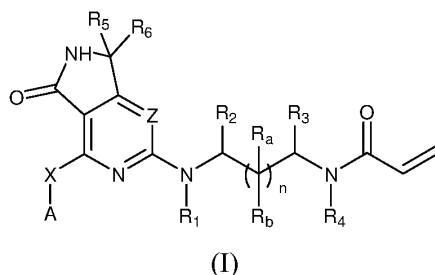
BTK 抑制剂作用于慢性淋巴细胞白血病(CLL)细胞，诱导细胞毒性，抑制 CLL 细胞增殖能力。抑制 BCR 激活的原代 B 细胞增殖，且抑制原代单核细胞中 TNF α , IL-1 β 和 IL-6 等分泌。BTK 抑制剂作用于胶原诱导的关节炎模型，通过抑制 B 细胞活性，显著降低足肿胀和关
20 节发炎等临床关节炎症状。

目前仅有唯一的 BTK 抑制剂 ibrutinib 获批上市，因此有必要开发更多活性更好，更加安全有效的 BTK 抑制剂。

发明内容

25 本发明的目的是提供一类结构新颖的可作为 Btk 抑制剂的化合物。

本发明第一方面提供了一种式(I)所示的化合物，或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或前药：



30 式中，X 为一个键、NR_{a1}、S、SO、SO₂ 或 O；其中 R_{a1} 为氢、羟基或 C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基，更优选为 C₁₋₃ 烷基)；

A 为 C₆₋₁₀ 芳基(优选苯基)、4 至 7 元饱和或不饱和单杂环、5 至 6 元单环杂芳基环、8 至

10 元双环杂芳基环;

Z 为 N 或 CR_{b1}; 其中 R_{b1} 为氢、卤素(优选氟、氯、溴)、氰基、C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷基)、卤代 C₁₋₈ 烷基(优选为卤代 C₁₋₆ 烷基, 更优选为卤代 C₁₋₃ 烷基)、C₁₋₈ 烷氧基(优选为 C₁₋₆ 烷氧基, 更优选为 C₁₋₃ 烷氧基)、C₃₋₈ 环烷基(优选为 C₃₋₆ 环烷基)或 C₃₋₈ 环烷氧基(优选为 C₃₋₆ 环烷氧基);

R₅、R₆ 各自独立地为氢、卤素(优选氟、氯、溴)、C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷基)、卤代 C₁₋₈ 烷基(优选为卤代 C₁₋₆ 烷基, 更优选为卤代 C₁₋₃ 烷基)、C₁₋₈ 烷氧基(优选为 C₁₋₆ 烷氧基, 更优选为 C₁₋₃ 烷氧基)、C₃₋₈ 环烷基(优选为 C₃₋₆ 环烷基)或 C₃₋₈ 环烷氧基(优选为 C₃₋₆ 环烷氧基);

10 n 为 0 或 1; 其中

(i)n 为 0 时, R₁、R₃ 各自独立地为氢、卤素、羟基、烷氧基、C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷基); R₂ 与 R₄ 连接形成 4 到 7 元饱和或不饱和单杂环;

(ii)n 为 0 时, R₂、R₄ 各自独立地为氢、卤素、羟基、烷氧基、C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷基); R₁ 与 R₃ 连接形成 4 到 7 元饱和或不饱和单杂环;

15 (iii)n 为 0 时, R₂ 为氢、卤素、C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷基); R₃ 与 R₁、R₄ 连接形成桥杂环; 或 R₃ 为氢、卤素、C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷基); R₂ 与 R₁、R₄ 连接形成桥杂环;

(iv)n 为 1 时, R₂、R₃ 各自独立地为氢、卤素、羟基、烷氧基、C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷基); R_a 与 R₁ 以及 R_b 与 R₄ 连接, 共同形成螺杂环;

20 (v)n 为 1 时, R₂、R₃、R_b 各自独立地为氢、卤素、羟基、烷氧基、C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷基); R_a 分别与 R₁、R₄ 连接, 共同形成桥杂环;

(vi)n 为 1 时, R₁、R₃、R_a、R_b 各自独立地为氢、卤素、羟基、烷氧基、C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷基); R₂、R₄ 连接形成 5 到 7 元饱和或不饱和单杂环;

所述烷基、环烷基、烷氧基、芳基、饱和或不饱和单杂环、单环杂芳基环、双环杂芳基环、螺杂环、桥杂环为未取代的或被 1、2 或 3 个选自下组的取代基所取代: 羟甲基、羟乙基、羟基、羧基、卤素、-O(CH₂)_pOC₁₋₈ 烷基、-O(CH₂)_pOH、-(CH₂)_pOC₁₋₈ 烷基、4 至 6 元饱和单杂环、C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷基)、C₃₋₈ 环烷基(优选为 C₃₋₆ 环烷基)、卤代 C₁₋₈ 烷基(优选为卤代 C₁₋₆ 烷基, 更优选为卤代 C₁₋₃ 烷基)、卤代 C₃₋₈ 环烷基(优选为卤代 C₃₋₆ 环烷基)、羟基取代的 C₁₋₈ 烷基(优选为羟基取代的 C₁₋₆ 烷基, 更优选为羟基取代的 C₁₋₃ 烷基)、
 30 NR_{a0}R_{b0}、-C(O)OC₁₋₆ 烷基、乙酰基、C₁₋₈ 烷氧基(优选为 C₁₋₆ 烷氧基, 更优选为 C₁₋₃ 烷氧基)、C₁₋₈ 烷氧基取代的 C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷氧基取代的 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷氧基取代的 C₁₋₃ 烷基)、卤代 C₁₋₈ 烷氧基(优选为卤代 C₁₋₆ 烷氧基, 更优选为卤代 C₁₋₃ 烷氧基)、-SO₂C₁₋₈ 烷基(优选为-SO₂C₁₋₆ 烷基, 更优选为-SO₂C₁₋₃ 烷基)、C₆₋₁₀ 芳基(优选苯基)、5 至 6 元单环杂芳基或-Y-L; 其中 Y 为(CH₂)_q或 C(O); L 为 4 至 6 元饱和单杂环或 5 至 6 元单环杂芳基环; p、q
 35 各自独立地为 1、2 或 3; R_{a0}、R_{b0} 各自独立地为氢、乙酰基、C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基, 更

优选为 C_{1-3} 烷基)、 C_{1-8} 烷氧基取代的 C_{1-8} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基, 更优选为 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷基)。

在另一优选例中, 取代基中的 4 至 6 元饱和单杂环为未取代的或被 1、2 或 3 个选自下组的基团取代: 卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 $O=$ 、 $NR_{a0}R_{b0}$ 、羟甲基、羟乙基、羧基、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、乙酰基、卤代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢噻吩、四氢吡咯、哌啶、噁唑烷、哌嗪、二氧戊环、二氧六环、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-1,1-二氧化物、四氢吡喃、噻吩环、N-烷基吡咯环、呋喃环、噻唑环、咪唑环、噁唑环、吡咯环、吡啶环、三唑环、四唑环、异噁唑环、噁二唑环、噻二唑环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环、吡嗪环; 其中 R_{a0} 、 R_{b0} 各自独立地为氢或 C_{1-3} 烷基。

10 在另一优选例中, 所述 4 到 7 元或 5 到 7 元饱和或不饱和单杂环选自: 氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢噻吩、四氢吡咯、哌啶、噁唑烷、哌嗪、二氧戊环、二氧六环、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-1,1-二氧化物或四氢吡喃。

在另一优选例中, 所述 5 至 6 元单环杂芳基环选自: 噻吩环、N-烷基吡咯环、呋喃环、噻唑环、咪唑环、噁唑环、吡咯环、吡啶环、三唑环、1,2,3-三唑环、1,2,4-三唑环、1,2,5-三唑环、1,3,4-三唑环、四唑环、异噁唑环、噁二唑环、1,2,3-噁二唑环、1,2,4-噁二唑环、1,2,5-噁二唑环、1,3,4-噁二唑环、噻二唑环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环、吡嗪环。

在另一优选例中, 所述桥杂环为含有 4 元、5 元或 6 元环的双环桥杂环。

在另一优选例中, 所述螺杂环为含有 4 元、5 元或 6 元环的双环螺杂环。

在另一优选例中, n 为 0 时, R_2 与 R_4 连接形成仅含氮杂原子的 4 到 7 元饱和单杂环。

20 在另一优选例中, n 为 0 时, R_1 与 R_3 连接形成仅含氮杂原子的 4 到 7 元饱和单杂环。

在另一优选例中, n 为 0 时, R_3 与 R_1 、 R_4 连接形成仅含氮杂原子的双桥杂环, 或 R_2 与 R_1 、 R_4 连接形成仅含氮杂原子的双桥杂环。

在另一优选例中, n 为 1 时, R_a 与 R_1 以及 R_b 与 R_4 连接, 共同形成仅含氮杂原子的双螺杂环。

25 在另一优选例中, n 为 1 时, R_a 分别与 R_1 、 R_4 连接, 共同形成仅含氮杂原子的双桥杂环。

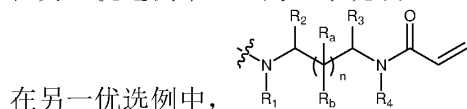
在另一优选例中, n 为 1 时, R_2 、 R_4 连接形成仅含氮杂原子的 5 到 7 元饱和单杂环。

在另一优选例中, R_5 、 R_6 为氢。

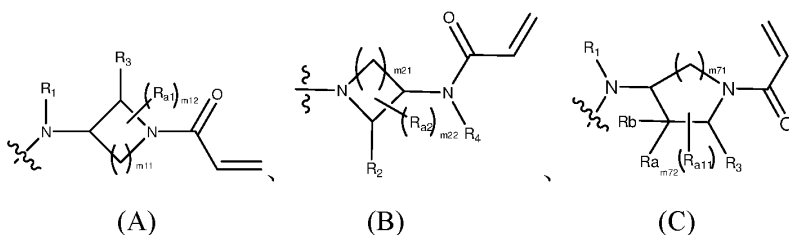
在另一优选例中, Z 为 N 或 CR_{b1} ; 其中 R_{b1} 为氢或卤素(优选氟、氯、溴)。

在另一优选例中, Z 为 CR_{b1} ; 其中 R_{b1} 为卤素(优选氟、氯、溴)。

30 在另一优选例中, X 为一个键或 NH。



为式(A)、式(B)或式(C)所示结构:



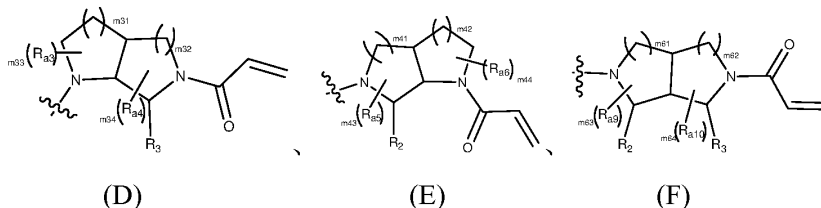
式中, m_{11} 、 m_{21} 各自独立地为 1、2、3 或 4; m_{71} 为 1、2 或 3;

m_{12} 、 m_{22} 各自独立地为 0、1、2、3 或 4; m_{72} 为 0、1、2 或 3;

- 5 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a11} 各自独立地为卤素、 C_{1-8} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基, 更优选为 C_{1-3} 烷基)、卤代 C_{1-8} 烷基(优选为卤代 C_{1-6} 烷基, 更优选为卤代 C_{1-3} 烷基)、羟基取代的 C_{1-8} 烷基(优选为羟基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基(优选为 C_{1-6} 烷氧基, 更优选为 C_{1-3} 烷氧基)、 C_{1-8} 烷氧基取代的 C_{1-8} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基, 更优选为 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷基)、 C_{3-8} 环烷基(优选为 C_{3-6} 环烷基);

- 10 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_a 、 R_b 如权利要求 1 所定义。

在另一优选例中, 为式(D)、式(E)或式(F)所示结构:



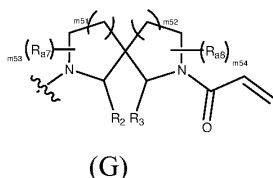
式中, m_{31} 、 m_{32} 、 m_{41} 、 m_{42} 、 m_{61} 、 m_{62} 各自独立地为 0、1、2 或 3;

- 15 m_{33} 、 m_{34} 、 m_{43} 、 m_{44} 、 m_{63} 、 m_{64} 各自独立地为 0、1、2 或 3;

- R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{a5} 、 R_{a6} 、 R_{a9} 、 R_{a10} 各自独立地为卤素、 C_{1-8} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基, 更优选为 C_{1-3} 烷基)、卤代 C_{1-8} 烷基(优选为卤代 C_{1-6} 烷基, 更优选为卤代 C_{1-3} 烷基)、羟基取代的 C_{1-8} 烷基(优选为羟基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基(优选为 C_{1-6} 烷氧基, 更优选为 C_{1-3} 烷氧基)、 C_{1-8} 烷氧基取代的 C_{1-8} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基, 更优选为 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷基)、 C_{3-8} 环烷基(优选为 C_{3-6} 环烷基);

20 R_2 、 R_3 如权利要求 1 所定义。

在另一优选例中, 为式(G)所示结构:



- 25 式中, m_{51} 、 m_{52} 各自独立地为 0、1、2 或 3;

m_{53} 、 m_{54} 各自独立地为 0、1、2、3 或 4;

R_{a7} 、 R_{a8} 各自独立地为卤素、 C_{1-8} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基, 更优选为 C_{1-3} 烷基)、卤代 C_{1-8} 烷基(优选为卤代 C_{1-6} 烷基, 更优选为卤代 C_{1-3} 烷基)、羟基取代的 C_{1-8} 烷基(优选为羟基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基(优选为 C_{1-6} 烷氧基, 更优选为 C_{1-3} 烷氧基)、 C_{1-8} 烷氧基取代的 C_{1-8} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基, 更优选为 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷基)、 C_{3-8} 环烷基
5 (优选为 C_{3-6} 环烷基);

R_2 、 R_3 如权利要求 1 所定义。

在另一优选例中, m_{11} 为 1、2、3 或 4; R_3 为氢、卤素或 C_{1-8} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基, 更优选为 C_{1-3} 烷基); m_{12} 为 0。

在另一优选例中, m_{11} 为 1、2、3 或 4; R_3 为氢; m_{12} 为 1、2、3 或 4; R_{a1} 为卤素或 C_{1-8}
10 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基, 更优选为 C_{1-3} 烷基)。

在另一优选例中, m_{21} 为 1、2、3 或 4; R_2 为氢; R_4 为氢或 C_{1-8} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基, 更优选为 C_{1-3} 烷基); m_{22} 为 0、1、2、3 或 4; R_{a2} 为卤素或 C_{1-8} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基, 更优选为 C_{1-3} 烷基)。

在另一优选例中, m_{21} 为 1、2、3 或 4; R_2 、 R_4 为氢; m_{22} 为 0。

15 在另一优选例中, m_{71} 为 1、2 或 3; R_a 、 R_b 为氢; m_{72} 为 0。

在另一优选例中, m_{31} 、 m_{32} 各自独立地为 0、1、2 或 3; m_{33} 、 m_{34} 为 0; R_3 为氢、卤素或 C_{1-8} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基, 更优选为 C_{1-3} 烷基)。

在另一优选例中, m_{31} 、 m_{32} 各自独立地为 1 或 2; m_{33} 、 m_{34} 为 0; R_3 为氢。

在另一优选例中, m_{31} 为 1; m_{32} 为 1 或 2; m_{33} 、 m_{34} 为 0; R_3 为氢。

20 在另一优选例中, m_{41} 、 m_{42} 各自独立地为 0、1、2 或 3; m_{43} 、 m_{44} 为 0; R_2 为氢、卤素或 C_{1-8} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基, 更优选为 C_{1-3} 烷基)。

在另一优选例中, m_{41} 、 m_{42} 为 1; m_{43} 、 m_{44} 为 0; R_2 为氢。

在另一优选例中, m_{61} 、 m_{62} 各自独立地为 0、1、2 或 3; m_{63} 、 m_{64} 为 0; R_2 、 R_3 各自独立地为氢、卤素或 C_{1-8} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基, 更优选为 C_{1-3} 烷基)。

25 在另一优选例中, m_{61} 、 m_{62} 为 1; m_{63} 、 m_{64} 为 0; R_2 、 R_3 为氢。

在另一优选例中, m_{51} 、 m_{52} 各自独立地为 1 或 2; m_{53} 、 m_{54} 为 0; R_2 、 R_3 为氢。

在另一优选例中, X 为一个键或 NR_{a1} ; 其中 R_{a1} 为氢或 C_{1-3} 烷基。

在另一优选例中, A 为 C_{6-10} 芳基(优选苯基)或 5 至 6 元单环杂芳基环; A 任选地被 1、2 或 3 个选自 A1 组的取代基所取代, 所述任选地被取代是指环原子(包括碳原子和 N 原子)
30 上的氢被取代基所取代。

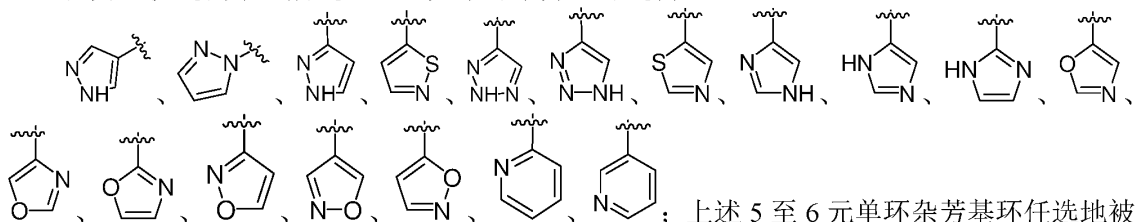
在另一优选例中, X 为 NH; A 为 C_{6-10} 芳基(优选苯基)或 5 至 6 元单环杂芳基环; A 任选地被 1、2 或 3 个选自 A1 组的取代基所取代, 所述任选地被取代是指环原子(包括碳原子和 N 原子)上的氢被取代基所取代。

在另一优选例中, X 为一个键; A 为 5 至 6 元单环杂芳基环; A 任选地被 1、2 或 3 个选自 A1 组的取代基所取代, 所述任选地被取代是指环原子(包括碳原子和 N 原子)上的氢被
35 自 A1 组的取代基所取代, 所述任选地被取代是指环原子(包括碳原子和 N 原子)上的氢被

取代基所取代。

在另一优选例中,所述 5 至 6 元单环杂芳基环为: 噻吩环、N-烷环吡咯环、呋喃环、噻唑环、咪唑环、噁唑环、吡咯环、吡唑环、三唑环、1,2,3-三唑环、1,2,4-三唑环、1,2,5-三唑环、1,3,4-三唑环、四唑环、异噁唑环、噁二唑环、1,2,3-噁二唑环、1,2,4-噁二唑环、1,2,5-噁二唑环、1,3,4-恶二唑环、噻二唑环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环或吡嗪环。

在另一优选例中，所述 5 至 6 元单环杂芳基环选自：

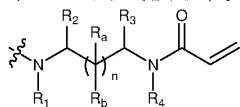


1、2 或 3 个选自 A1 组的取代基所取代，所述任选地被取代是指环原子（包括碳原子和 N 原子）上的氢被取代基所取代。

在另一优选例中，X 为 NH；A 选自 B1 组中结构。

在另一优选例中，X 为一个键；A 选自 B1 或 B2 组中结构。

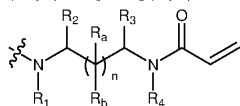
在另一优选例中，X 为 NH；A 为 C₆₋₁₀ 芳基(优选苯基)或 5 至 6 元单环杂芳基环；A 任选地被 1、2 或 3 个选自 A1 组的取代基所取代；所述任选地被取代是指环原子（包括碳原子和 N 原子）上的氢被取代基所取代；



为式(A)所示结构; 其中式(A)中各基团如权利要求 1 所定义;

R₁ 为氢或 C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷基)。

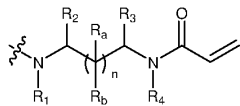
在另一优选例中，X 为 NH；A 选自 B1 组中结构；



为式(A)所示结构; 其中式(A)中各基团如权利要求 1 所定义;

20 R₁ 为氢或 C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷基)。

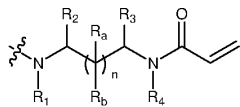
在另一优选例中，X 为一个键；A 为 5 至 6 元单环杂芳基环；A 任选地被 1、2 或 3 个选自 A1 组的取代基所取代；所述任选地被取代是指环原子（包括碳原子和 N 原子）上的氢被取代基所取代；



为式(A)所示结构; 其中式(A)中各基团如权利要求 1 所定义;

25 R₁ 为氢或 C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷基)。

在另一优选例中，X 为一个键；A 选自 B1 或 B2 组中结构；

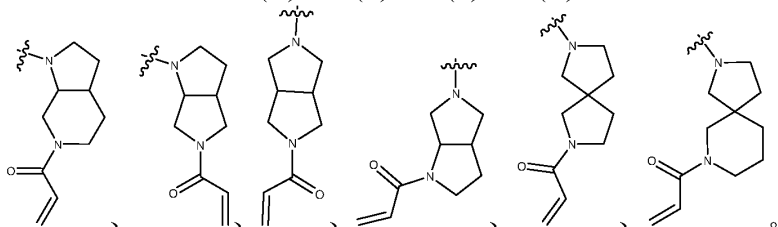


为式(A)所示结构; 其中式(A)中各基团如权利要求 1 所定义;

R_1 为氢或 C_{1-8} 烷基, 优选地 R_1 为 C_{1-8} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基, 更优选为 C_{1-3} 烷基)。

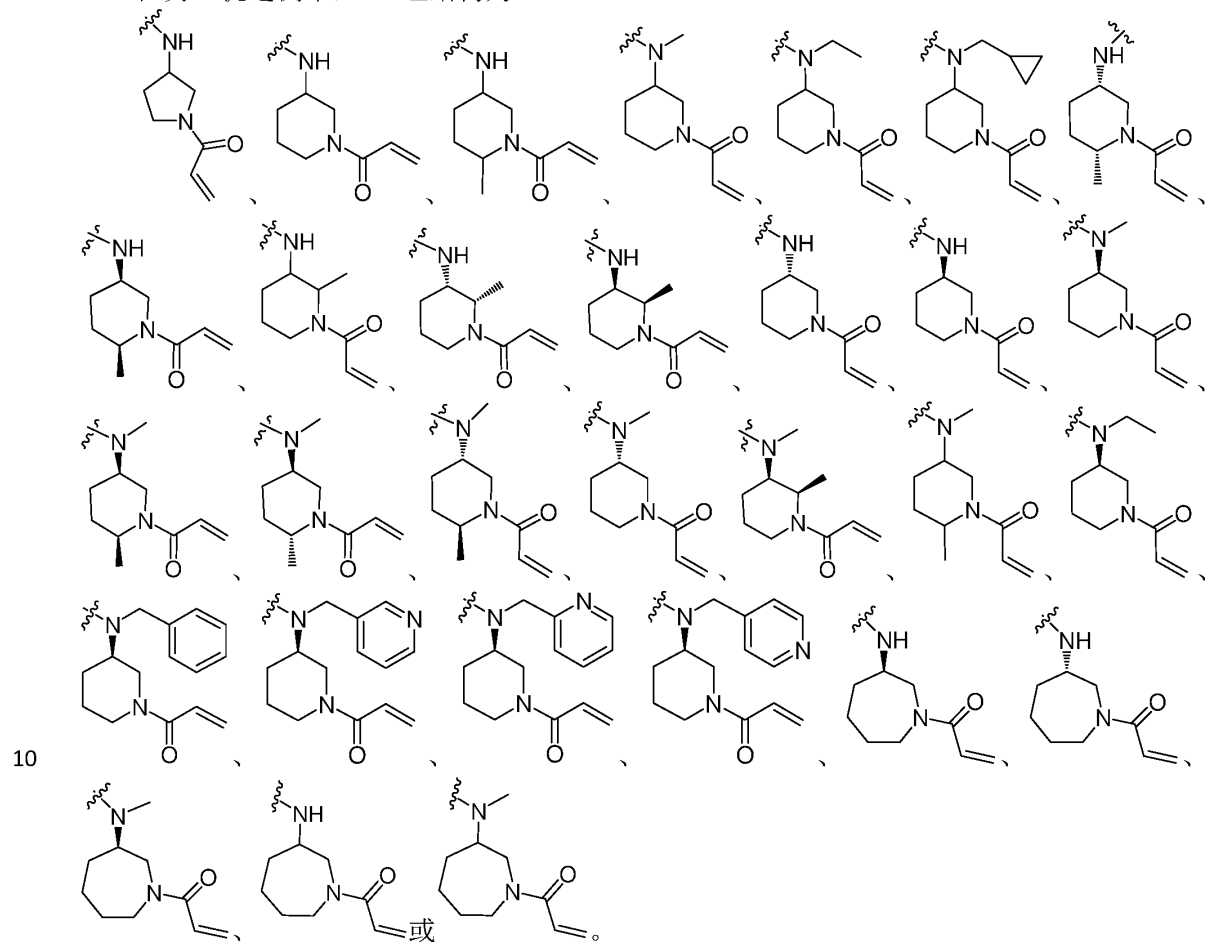
在另一优选例中, m_{11} 为 3。

在另一优选例中, 式(D)、式(E)、式(F)或式(G)选自:



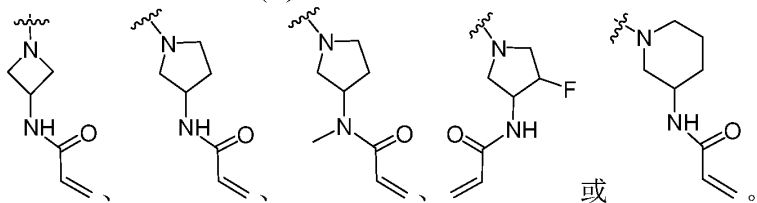
5 在另一优选例中, 式(A)选自 C1 组中结构。

在另一优选例中, C1 组结构为:

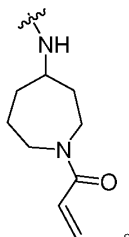


10

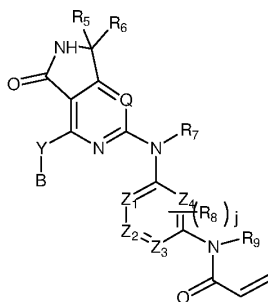
在另一优选例中, 式(B)选自:



在另一优选例中, 式(C)选自:



本发明第二方面提供了一种式(II)所示的化合物, 或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或前药:



(II)

式中, Y 为一个键、NR_{a1}、S、SO、SO₂ 或 O; 其中 R_{a1} 为氢、羟基或 C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷基);

B 为 C₆₋₁₀ 芳基(优选苯基)、4 至 7 元饱和或不饱和单杂环、5 至 6 元单环杂芳基环、8 至 10 元双环杂芳基环;

Q 为 N 或 CR_{b1}; 其中 R_{b1} 为氢、卤素(优选氟、氯、溴)、氰基、C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷基)、卤代 C₁₋₈ 烷基(优选为卤代 C₁₋₆ 烷基, 更优选为卤代 C₁₋₃ 烷基)、C₁₋₈ 烷氧基(优选为 C₁₋₆ 烷氧基, 更优选为 C₁₋₃ 烷氧基)、C₃₋₈ 环烷基(优选为 C₃₋₆ 环烷基)或 C₃₋₈ 环烷氧基(优选为 C₃₋₆ 环烷氧基);

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄ 中的三个为 CH, 一个为 N; 或 Z₁、Z₂、Z₃、Z₄ 均为 CH;

R₅、R₆ 各自独立地为氢、卤素(优选氟、氯、溴)、C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷基)、卤代 C₁₋₈ 烷基(优选为卤代 C₁₋₆ 烷基, 更优选为卤代 C₁₋₃ 烷基)、C₁₋₈ 烷氧基(优选为 C₁₋₆ 烷氧基, 更优选为 C₁₋₃ 烷氧基)、C₃₋₈ 环烷基(优选为 C₃₋₆ 环烷基)或 C₃₋₈ 环烷氧基(优选为 C₃₋₆ 环烷氧基);

R₇、R₉ 各自独立地为氢、C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷基)、卤代 C₁₋₈ 烷基(优选为卤代 C₁₋₆ 烷基, 更优选为卤代 C₁₋₃ 烷基)或 C₃₋₈ 环烷基(优选为 C₃₋₆ 环烷基);

R₈ 为氢、卤素、氰基、C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷基)、C₁₋₈ 烷氧基(优选为 C₁₋₆ 烷氧基, 更优选为 C₁₋₃ 烷氧基)、卤代 C₁₋₈ 烷基(优选为卤代 C₁₋₆ 烷基, 更优选为卤代 C₁₋₃ 烷基)或 C₃₋₈ 环烷基(优选为 C₃₋₆ 环烷基)或 NR_{a0}R_{b0}; 其中 R_{a0}、R_{b0} 各自独立地为氢、乙酰基、C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷基)、C₁₋₈ 烷氧基取代的 C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷氧基取代的 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷氧基取代的 C₁₋₃ 烷基);

j 为 0、1、2、3 或 4;

- 所述烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、饱和或不饱和单杂环、单环杂芳基环、双环杂芳基环为未取代的或被 1、2 或 3 个选自下组的取代基所取代：卤素、羟甲基、羟乙基、羟基、羧基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OC}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{OC}_{1-8}$ 烷基、4 至 6 元饱和单杂环、
 5 C_{1-8} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基，更优选为 C_{1-3} 烷基)、 C_{3-8} 环烷基(优选为 C_{3-6} 环烷基)、卤代 C_{1-8} 烷基(优选为卤代 C_{1-6} 烷基，更优选为卤代 C_{1-3} 烷基)、卤代 C_{3-8} 环烷基(优选为卤代 C_{3-6} 环烷基)、羟基取代的 C_{1-8} 烷基(优选为羟基取代的 C_{1-6} 烷基，更优选为羟基取代的 C_{1-3} 烷基)、 $\text{NR}_{a0}\text{R}_{b0}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基、乙酰基、 C_{1-8} 烷氧基(优选为 C_{1-6} 烷氧基，更优选为 C_{1-3} 烷氧基)、
 10 C_{1-8} 烷氧基取代的 C_{1-8} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基，更优选为 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷基)、卤代 C_{1-8} 烷氧基(优选为卤代 C_{1-6} 烷氧基，更优选为卤代 C_{1-3} 烷氧基)、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-8}$ 烷基(优选为 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基，更优选为 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 C_{6-10} 芳基(优选苯基)、5 至 6 元单环杂芳基或 $-\text{Y}-\text{L}$ ；其中 Y 为 $(\text{CH}_2)_q$ 或 $\text{C}(\text{O})$ ；L 为 4 至 6 元饱和单杂环或 5 至 6 元单环杂芳基环；q 为 1、2 或 3； R_{a0} 、 R_{b0} 各自独立地为氢、乙酰基、 C_{1-8} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基，更优选为 C_{1-3} 烷基)、 C_{1-8} 烷氧基取代的 C_{1-8} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基，更优选为 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷基)。

在另一优选例中，Y 为一个键或 NR_{a1} ；其中 R_{a1} 为氢、 C_{1-3} 烷基。

在另一优选例中，B 为苯基或吡啶环。

在另一优选例中，Y 为一个键；B 为 5 至 6 元单环杂芳基环；所述 5 至 6 元单环杂芳基环任选地被 1、2 或 3 个选自 A1 组的取代基所取代。

- 20 在另一优选例中，Y 为一个键；B 选自 B2 组中结构。

在另一优选例中，Y 为一个键；B 为吡啶环；所述吡啶环任选地被 1、2 或 3 个选自 A1 组的取代基所取代。

- 25 在另一优选例中，Y 为 NR_{a1} ；其中 R_{a1} 为氢、 C_{1-3} 烷基；B 为苯基或 5 至 6 元单环杂芳基环；所述 B 任选地被 1、2 或 3 个选自 A1 组的取代基所取代，所述任选地被取代是指环原子（包括碳原子和 N 原子）上的氢被取代基所取代。

在另一优选例中，Y 为 NR_{a1} ；其中 R_{a1} 为氢、 C_{1-3} 烷基；B 为苯基或吡啶环；所述苯基或吡啶环任选地被 1、2 或 3 个选自 A1 组的取代基所取代。

在另一优选例中，Y 为 NR_{a1} ；其中 R_{a1} 为氢、 C_{1-3} 烷基；B 选自 B1 组中结构。

在另一优选例中， R_7 、 R_9 各自独立地为氢、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。

- 30 在另一优选例中，A1 组的取代基为：卤素、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OC}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{OC}_{1-8}$ 烷基、4 至 6 元饱和单杂环、 C_{1-8} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基，更优选为 C_{1-3} 烷基)、 C_{3-8} 环烷基(优选为 C_{3-6} 环烷基)、卤代 C_{1-8} 烷基(优选为卤代 C_{1-6} 烷基，更优选为卤代 C_{1-3} 烷基)、卤代 C_{3-8} 环烷基(优选为卤代 C_{3-6} 环烷基)、羟基取代的 C_{1-8} 烷基(优选为羟基取代的 C_{1-6} 烷基，更优选为羟基取代的 C_{1-3} 烷基)、羟甲基、羟乙基、羟基、羧基、 $\text{NR}_{a0}\text{R}_{b0}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基、乙酰基、
 35 C_{1-8} 烷氧基(优选为 C_{1-6} 烷氧基，更优选为 C_{1-3} 烷氧基)、 C_{1-8} 烷氧基取代的 C_{1-8} 烷基(优选为

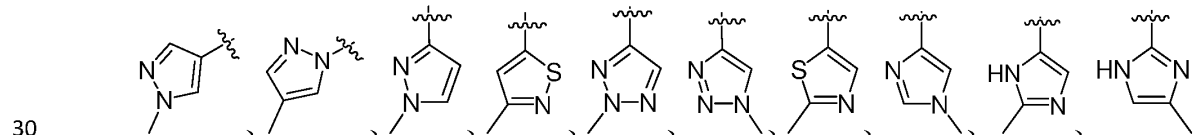
- C₁₋₆ 烷氧基取代的 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷氧基取代的 C₁₋₃ 烷基)、卤代 C₁₋₈ 烷氧基(优选为卤代 C₁₋₆ 烷氧基, 更优选为卤代 C₁₋₃ 烷氧基)、-SO₂C₁₋₈ 烷基(优选为-SO₂C₁₋₆ 烷基, 更优选为-SO₂C₁₋₃ 烷基)、C₆₋₁₀ 芳基(优选苯基)、5 至 6 元单环杂芳基或-Y-L; 其中 Y 为(CH₂)_q 或 C(O); L 为 4 至 6 元饱和单杂环; p、q 各自独立地为 1、2 或 3; R_{a0}、R_{b0} 各自独立地为氢、乙酰基、C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷基)、C₁₋₈ 烷氧基取代的 C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷氧基取代的 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷氧基取代的 C₁₋₃ 烷基)。

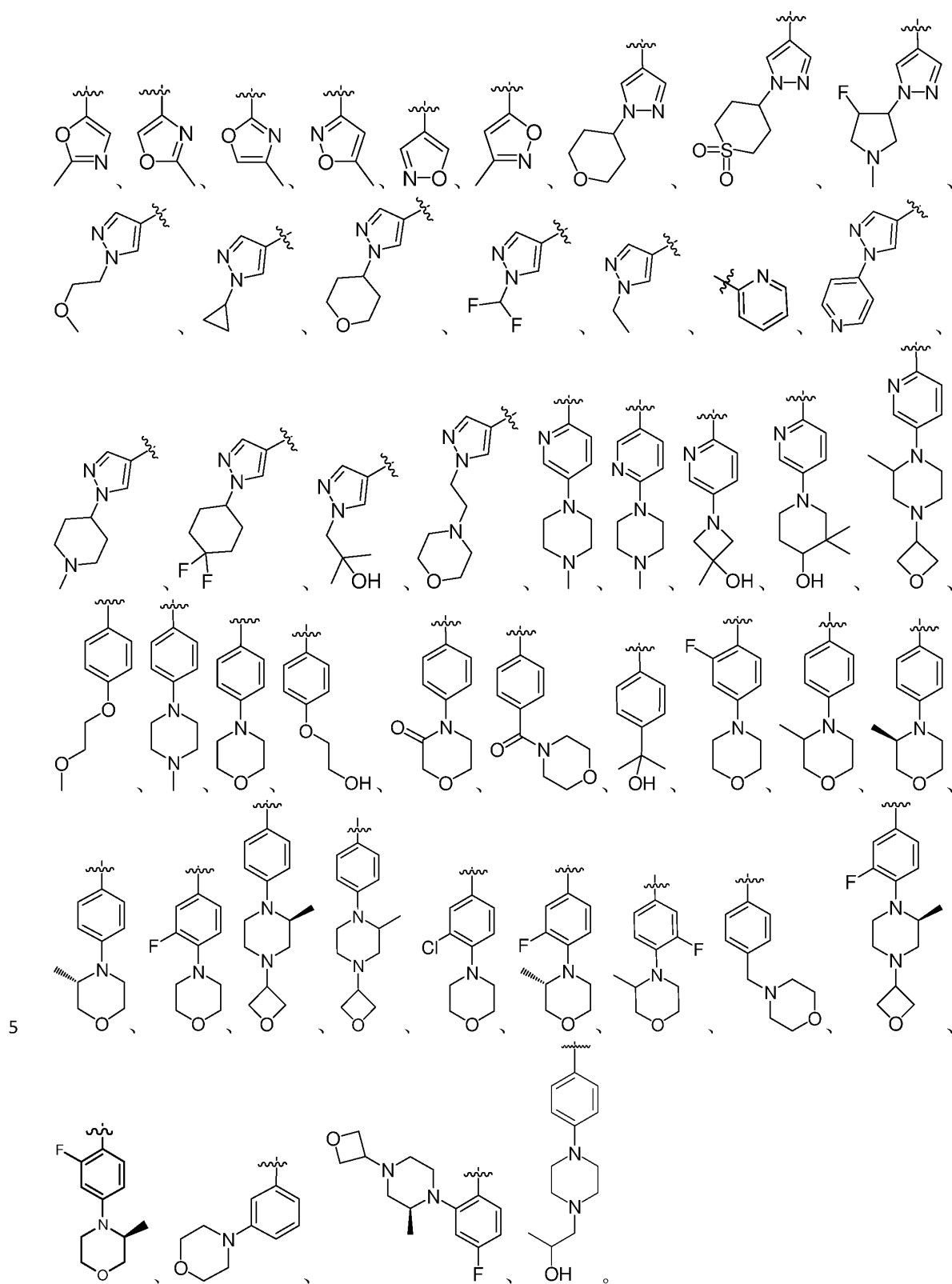
在另一优选例中, A1 组取代基中的 4 至 6 元饱和单杂环选自氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢噻吩、四氢吡咯、哌啶、噁唑烷、哌嗪、二氧戊环、二氧六环、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-1,1-二氧化物或四氢吡喃。

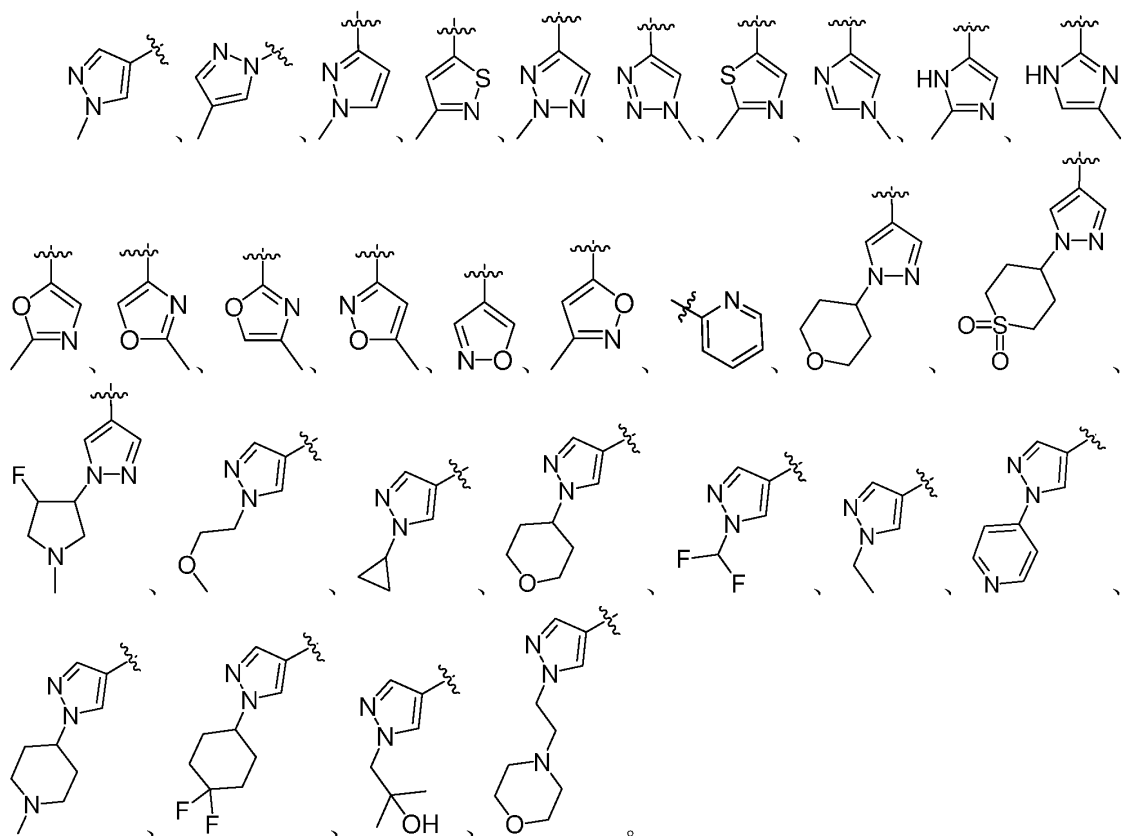
- 在另一优选例中, A1 组取代基中的 4 至 6 元饱和单杂环为未取代的或被 1、2 或 3 个选自下组的取代基所取代: 卤素、羟基、C₁₋₃ 烷基、O=、NR_{a0}R_{b0}、羟甲基、羟乙基、羟丙基、羧基、-C(O)OC₁₋₃ 烷基、乙酰基、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢噻吩、四氢吡咯、哌啶、噁唑烷、哌嗪、二氧戊环、二氧六环、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-1,1-二氧化物、四氢吡喃、噻吩环、N-烷基吡咯环、呋喃环、噻唑环、咪唑环、噁唑环、吡咯环、吡啶环、三唑环、四唑环、异噁唑环、噁二唑环、噻二唑环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环、吡嗪环; 其中 R_{a0}、R_{b0} 各自独立地为氢或 C₁₋₃ 烷基。

- 在另一优选例中, A1 组的取代基为氟、氯、溴、羟甲基、羟乙基、羟基、羧基、-O(CH₂)_pOC₁₋₃ 烷基、-O(CH₂)_pOH、-(CH₂)_pOC₁₋₃ 烷基、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢噻吩、四氢吡咯、哌啶、噁唑烷、哌嗪、二氧戊环、二氧六环、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-1,1-二氧化物、四氢吡喃、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、一氯乙基、二氯甲基、1,2-二氯乙基、一溴乙基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、一氟环丙基、二氟环丙基、三氟环丙基、一氟环丙基、二氟环丙基、三氟环丙基、NR_{a0}R_{b0}、-C(O)OC₁₋₃ 烷基、乙酰基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、一氟甲氧基、一氟乙氧基、二氟甲氧基、二氟乙氧基、苯基、吡啶基或-Y-L; 其中 Y 为(CH₂)_q 或 C(O); L 为氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢噻吩、四氢吡咯、哌啶、噁唑烷、哌嗪、二氧戊环、二氧六环、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-1,1-二氧化物、四氢吡喃; p 为 1、2 或 3; q 为 1; R_{a0}、R_{b0} 各自独立地为氢、乙酰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基取代的 C₁₋₃ 烷基。

在另一优选例中, B1 组结构为:



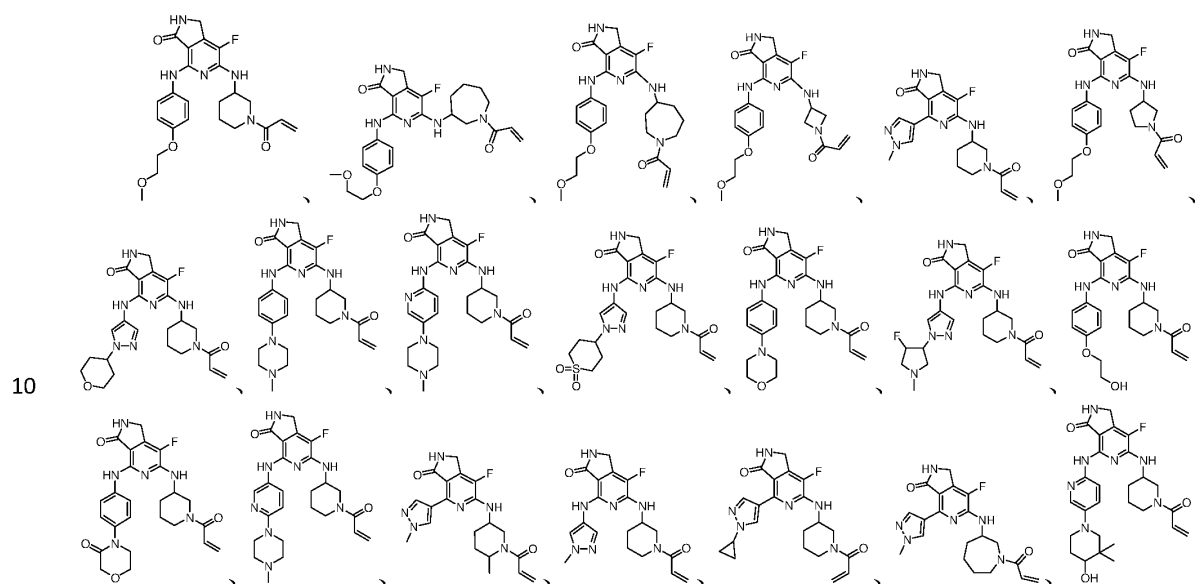




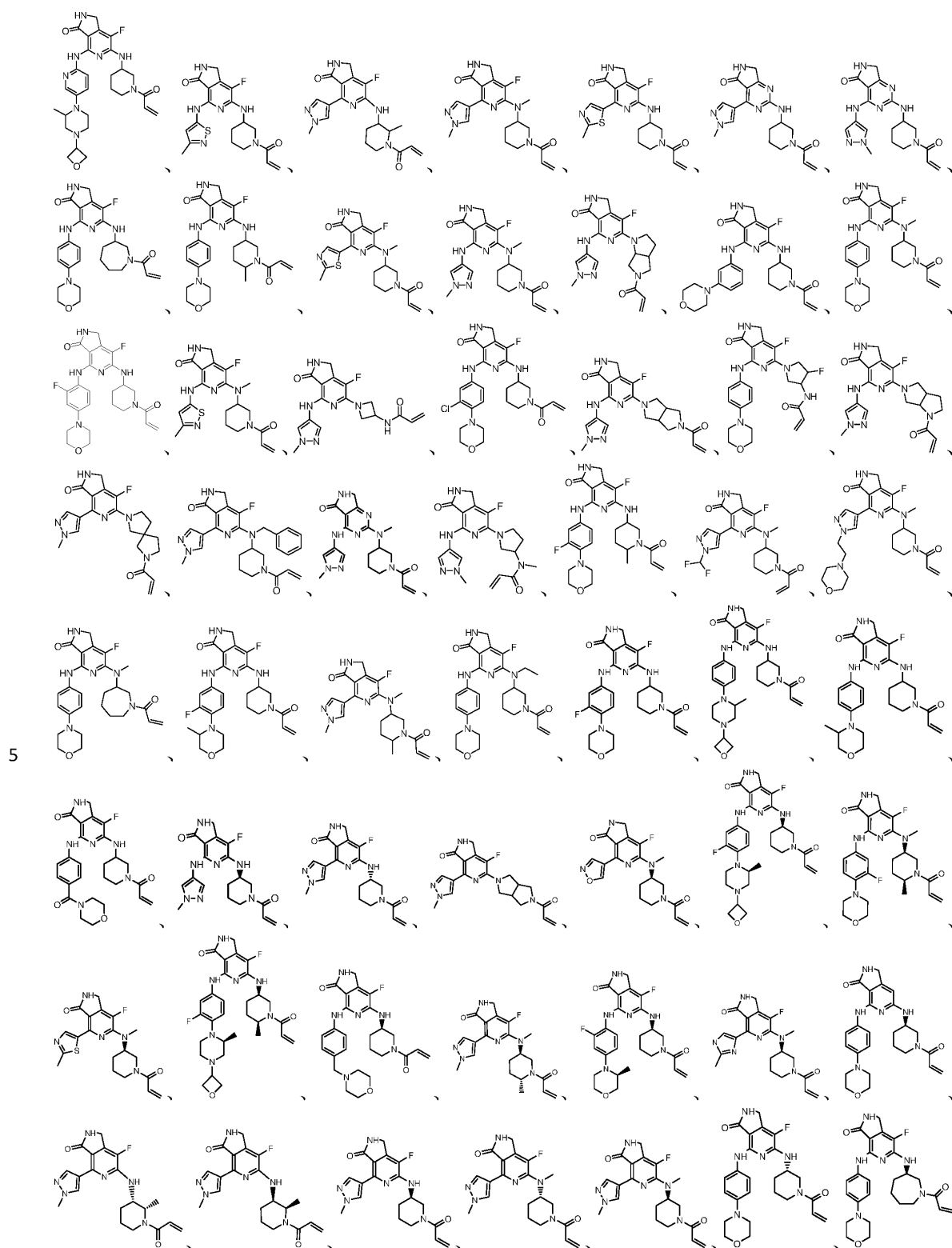
5

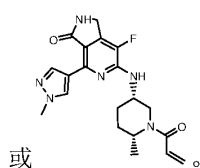
在另一优选例中，式(I)化合物选自 D1 组中结构。

在另一优选例中，D1 组结构为：



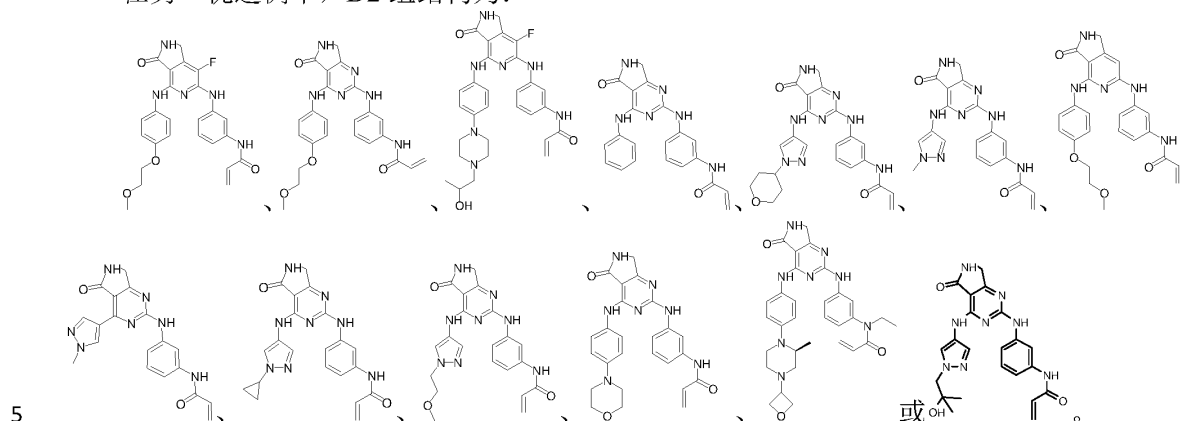
10





在另一优选例中，式(II)化合物选自 D2 组中结构。

在另一优选例中，D2 组结构为：



本发明第三方面提供了一种药物组合物，所述药物组合物包括本发明第一或第二方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或前药；以及药学可接受的载体或赋形剂。

10 本发明第四方面提供了本发明第一或第二方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或前药或本发明第三方面所述药物组合物在制备激酶抑制剂药物中的应用。

在另一优选例中，所述药物用作 BTK 抑制剂。

15 本发明第五方面提供了本发明第一或第二方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或前药或本发明第三方面所述药物组合物在制备由 B 细胞介导的疾病的应用。

本发明第六方面提供了一种治疗由 B 细胞介导的疾病的方法，包括给予所需患者治疗有效量的本发明第一或第二方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或前药，或本发明第三方面所述药物组合物。

20 本发明第七方面提供了一种治疗由 B 细胞介导的疾病的方法，包括给予所需患者治疗有效量的本发明第一或第二方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或前药，以及另一种治疗活性试剂。

在另一优选例中，由 B 细胞介导的疾病选自：肿瘤疾病、增殖性疾病、变态反应性疾病、自身免疫性疾病或炎症性疾病。

25 在另一优选例中，由 B 细胞介导的疾病选自：实体瘤、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、骨关节炎、系统性红斑狼疮、牛皮癣、类风湿性脊椎炎和痛风性关节炎。

在另一优选例中，由 B 细胞介导的疾病为实体瘤。

在另一优选例中，所述实体瘤为选自淋巴瘤、软组织肉瘤、淋巴细胞性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤中的至少一种。

- 5 应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

具体实施方式

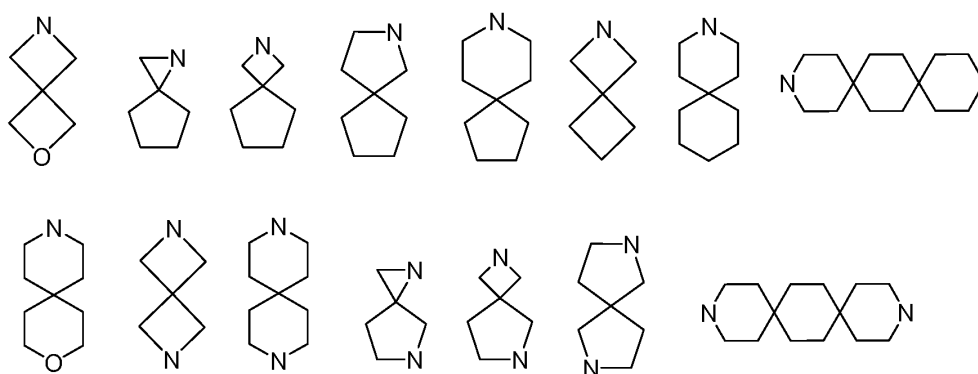
- 10 本发明人经过广泛而深入的研究，意外地发现了这类 4,6,7-三取代的 1,2-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶/嘧啶-3-酮衍生物对 BTK WT 等酶以及 pBTK Y223 和 TNF α 等细胞具有较高的抑制活性。因此该系列化合物有望开发成为用于治疗肿瘤的药物。在此基础上，发明人完成了本发明。

术语定义

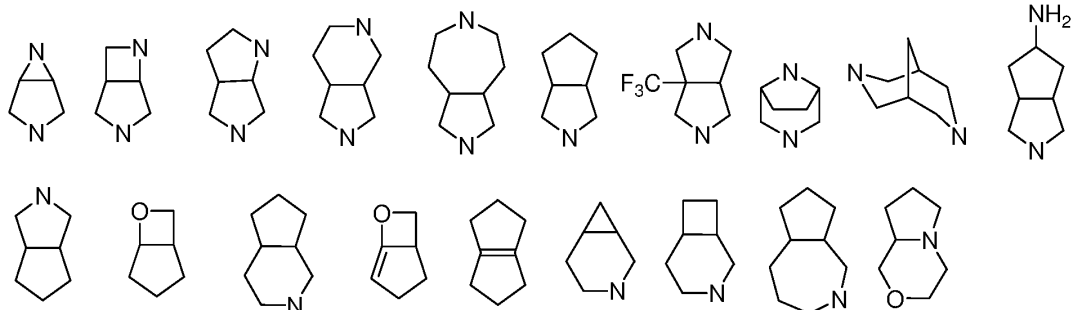
- 如本文所用，“烷基”指直链和支链的饱和的脂族烃基，C₁₋₈ 烷基为包含 1 至 8 个碳原子的
15 烷基，可优选为 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₃ 烷基，定义类似；烷基非限制性的例子包括：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、
20 3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构
25 体等。

如本文所用，“环烷基”指饱和或部分不饱和单环环状烃基，“C₃₋₈ 环烷基”是指包含 3 至 8 个碳原子的环烃基，可优选为 C₃₋₆ 环烷基，定义类似；环烷基的非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等，优选环丙基、环戊基、环己烯基。

- 30 如本文所用，“螺杂环”指单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环烃，其中一个或两个环原子选自氮、氧或 S(O)_n(其中 n 是整数 0 至 2)的杂原子，其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。根据环的数目将螺杂环分为双螺杂环或多螺杂环，优选双螺杂环。更优选为 4 元/5 元、5 元/5 元或 5 元/6 元双螺杂环。例如：



如本文所用,“桥杂环”指共用两个或两个以上原子的多环基团,其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $\text{S}(\text{O})_n$ (其中 n 是整数 0 至 2) 的杂原子,其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为双环或三环桥杂环。例如:



如本文所用,“C₁₋₈烷氧基”指-O-(C₁₋₈烷基),其中烷基的定义如上所述。优选 C₁₋₆ 烷氧基,更优选 C₁₋₃ 烷氧基。非限制性实施例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、戊氧基等。

如本文所用, “C₃₋₈ 环烷氧基”指-O-(C₃₋₈ 环烷基), 其中环烷基的定义如上所述。优选 C₃₋₆ 环烷氧基。非限制性实施例包含环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。

如本文所用,“C₆₋₁₀芳基”指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团,指含有6至10个碳原子的芳基;优选苯基和萘基,最优选苯基。

如本文所用,“一个键”指由其连接的两个基团通过一个共价键连接。

如本文所用,“卤素”指氟、氯、溴或碘。

15 如本文所用,“卤代”指基团中一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)氢被卤素所取代。

例如,“卤代 C₁₋₈ 烷基”指烷基被一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)卤素取代,其中烷基的定义如上所述。选为卤代 C₁₋₆ 烷基,更优选为卤代 C₁₋₃ 烷基。卤代 C₁₋₈ 烷基的例子包括(但不限于)一氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、一氯乙基、1,2-二氯乙基、三氯乙基、一溴乙基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基等。

又例如，“卤代 C₁₋₈ 烷氧基”指烷氧基被一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)卤素取代，其中烷氧基的定义如上所述。优选为卤代 C₁₋₆ 烷氧基，更优选为卤代 C₁₋₃ 烷氧基。卤代 C₁₋₈ 烷氧基的例子包括(但不限于)三氟甲氧基、三氟乙氧基、一氟甲氧基、一氟乙氧基、二氟甲氧基。

基、二氟乙氧基等。

又例如,“卤代 C₃₋₈ 环烷基”指环烷基被一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)卤素取代,其中环烷基的定义如上所述。优选为卤代 C₃₋₆ 环烷基。卤代 C₃₋₈ 环烷基的例子包括(但不限于)三氟环丙基、一氟环丙基、一氟环己基、二氟环丙基、二氟环己基等。

- 5 如本文所用,“氘代 C₁₋₈ 烷基”指烷基被一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)氘原子取代,其中烷基的定义如上所述。优选为氘代 C₁₋₆ 烷基,更优选为氘代 C₁₋₃ 烷基。氘代 C₁₋₈ 烷基的例子包括(但不限于)单氘代甲基、单氘代乙基、二氘代甲基、二氘代乙基、三氘代甲基、三氘代乙基等。

- 如本文所用,“氨基”指 NH₂,“氰基”指 CN,“硝基”指 NO₂,“苄基”指-CH₂-苯基,“氧代基”指 =O,“羧基”指-C(O)OH,“乙酰基”指-C(O)CH₃,“羟甲基”指-CH₂OH,“羟乙基”指-CH₂CH₂OH,“羟基”指-OH,“硫醇”指 SH,“亚环丙基”结构为:



如本文所用,“杂芳基环”与“杂芳基”可互换使用,是指具有 5 到 10 个环原子,优选 5 或 6 元单环杂芳基或 8 至 10 元双环杂芳基;环阵列中共享 6、10 或 14 个 π 电子;且除碳原子外还具有 1 到 5 个杂原子的基团。“杂原子”是指氮、氧或硫。

- 15 如本文所用,“4 至 7 元饱和单杂环”是指 4 至 7 元单环中的 1、2 或 3 个碳原子被选自氮、氧或 S(O)_t(其中 t 是整数 0 至 2)的杂原子所取代,但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分,其余环原子为碳;优选 4 至 6 元,更优选 5 至 6 元。4 至 7 元饱和单杂环的实例包括(但不限于)环氧丙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢噻吩、四氢吡咯、哌啶、吡咯啉、噁唑烷、哌嗪、二氧戊环、二氧六环、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-1,1-二氧化物、四氢吡喃等。
- 20 如本文所用,“5 至 6 元单环杂芳基环”是指含 5 至 6 个环原子的单杂芳基环,例如包括(但不限于):噻吩环、N-烷环吡咯环、呋喃环、噻唑环、咪唑环、噁唑环、吡咯环、吡唑环、三唑环、1,2,3-三唑环、1,2,4-三唑环、1,2,5-三唑环、1,3,4-三唑环、四唑环、异噁唑环、噁二唑环、1,2,3-噁二唑环、1,2,4-噁二唑环、1,2,5-噁二唑环、1,3,4-恶二唑环、噻二唑环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环、吡嗪环等。

- 25 如本文所用,“8 至 10 元双环杂芳基环”是指含 8 至 10 个环原子的双杂芳基环,例如包括(但不限于):苯并呋喃、苯并噻吩、吲哚、异吲哚、喹啉、异喹啉、吲唑、苯并噻唑、苯并咪唑、喹唑啉、喹喔啉、噌啉、酞嗪。

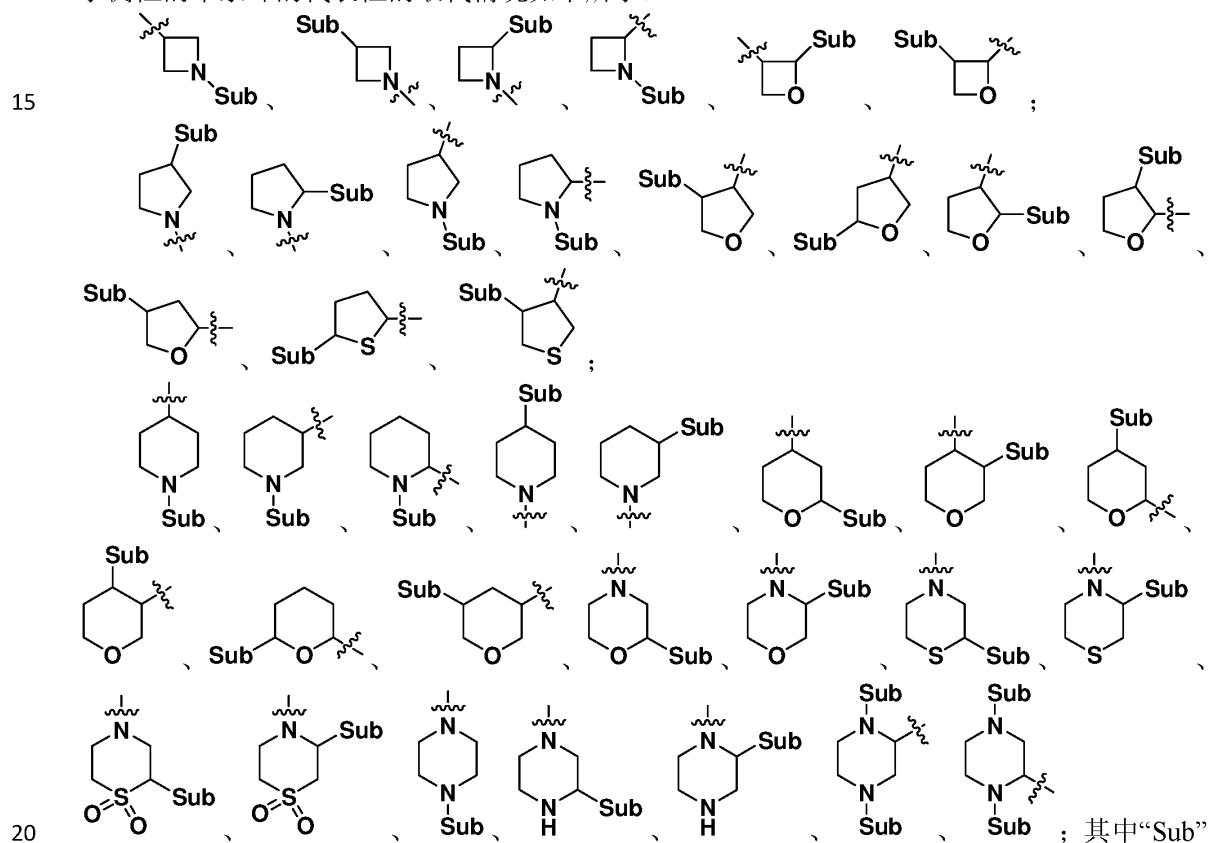
- 如本文所用,“取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为 1~5 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代,更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻,取代基仅处在它们的可能的化学位置,本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

- 如本文所用,上述任一基团可以是取代的或未取代的。上述基团为取代时,取代基优选为 1 至 5 个(更优选 1 至 3 个)以下基团,独立地选自卤素、-O(CH₂)_pOC₁₋₈ 烷基、-O(CH₂)_pOH、- (CH₂)_pOC₁₋₈ 烷基、4 至 6 元饱和单杂环、C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基,更优选为 C₁₋₃ 烷基)、

C₃₋₈ 环烷基(优选为 C₃₋₆ 环烷基)、卤代 C₁₋₈ 烷基(优选为卤代 C₁₋₆ 烷基,更优选为卤代 C₁₋₃ 烷基)、
 卤代 C₃₋₈ 环烷基(优选为卤代 C₃₋₆ 环烷基)、羟基取代的 C₁₋₈ 烷基(优选为羟基取代的 C₁₋₆ 烷基,
 更优选为羟基取代的 C₁₋₃ 烷基)、羟甲基、羟乙基、羟基、羧基、NR_{a0}R_{b0}、-C(O)OC₁₋₆ 烷基、
 乙酰基、C₁₋₈ 烷氧基(优选为 C₁₋₆ 烷氧基,更优选为 C₁₋₃ 烷氧基)、C₁₋₈ 烷氧基取代的 C₁₋₈ 烷基(优
 5 选为 C₁₋₆ 烷氧基取代的 C₁₋₆ 烷基,更优选为 C₁₋₃ 烷氧基取代的 C₁₋₃ 烷基)、卤代 C₁₋₈ 烷氧基(优
 选为卤代 C₁₋₆ 烷氧基,更优选为卤代 C₁₋₃ 烷氧基)、-SO₂C₁₋₈ 烷基(优选为-SO₂C₁₋₆ 烷基,更优
 选为-SO₂C₁₋₃ 烷基)、C₆₋₁₀ 芳基(优选苯基)、5 至 6 元单环杂芳基、或-Y-L; 其中 Y 为(CH₂)_q
 或 C(O); L 为 4 至 6 元饱和单杂环或 5 至 6 元单环杂芳基环; p、q 各自独立地为 1、2 或 3;
 R_{a0}、R_{b0} 各自独立地为氢、乙酰基、C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基,更优选为 C₁₋₃ 烷基)、C₁₋₈ 烷
 10 氧基取代的 C₁₋₈ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷氧基取代的 C₁₋₆ 烷基,更优选为 C₁₋₃ 烷氧基取代的 C₁₋₃ 烷
 基)。

本文以上所述的各类取代基团其自身也是可以被本文所描述的基团取代。

本文所述的 4 至 6 元饱和单杂环被取代时,取代基的位置可处在它们可能的化学位置,
 示例性的单杂环的代表性的取代情况如下所示:



表示本文所述的各类取代基;“~”表示与其他原子的连接。

当本发明所述的 4 至 6 元饱和单杂环为取代基时,其自身也可以为取代或被 1、2 或 3 个
 选自下组的取代基所取代: 卤素、羟基、C₁₋₃ 烷基、O=、NR_{a0}R_{b0}、羟甲基、羟乙基、羧基、

-C(O)OC₁₋₃ 烷基、乙酰基、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢噻吩、四氢吡咯、哌啶、噁唑烷、哌嗪、二氧戊环、二氧六环、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-1,1-二氧化物、四氢吡喃、噻吩环、N-烷基吡咯环、呋喃环、噻唑环、咪唑环、噁唑环、吡咯环、吡唑环、三唑环、四唑环、异噁唑环、噁二唑环、噻二唑环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环、吡嗪环；其中 R_{a0}、R_{b0} 各自独立地为氢或 C₁₋₃ 烷基。

所述“药学上可接受的盐”包括药学可接受的酸加成盐和药学可接受的碱加成盐。

“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其他副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。

“药学可接受的碱加成盐”，包括但不限于无机碱的盐如钠盐，钾盐，钙盐和镁盐等。包括但不限于有机碱的盐，比如铵盐，三乙胺盐，赖氨酸盐，精氨酸盐等。

本发明中提及的“溶剂化物”是指本发明的化合物与溶剂形成的配合物。它们或者在溶剂中反应或者从溶剂中沉淀析出或者结晶出来。例如，一个与水形成的配合物称为“水合物”。式(I)化合物的溶剂化物属于本发明范围之内。

本发明式(I)所示的化合物可以含有一个或多个手性中心，并以不同的光学活性形式存在。当化合物含有一个手性中心时，化合物包含对映异构体。本发明包括这两种异构体和异构体的混合物，如外消旋混合物。对映异构体可以通过本专业已知的方法拆分，例如结晶以及手性色谱等方法。当式(I)化合物含有多于一个手性中心时，可以存在非对映异构体。本发明包括拆分过的光学纯的特定异构体以及非对映异构体的混合物。非对映异构体可由本专业已知方法拆分，比如结晶以及制备色谱。

本发明包括上述化合物的前药。前药包括已知的氨基保护基和羧基保护基，在生理条件下被水解或经由酶反应释放得到母体化合物。具体的前药制备方法可参照(Saulnier, M.G.; Frennesson, D.B.; Deshpande, M.S.; Hansel, S.B and Vysa, D.M.Bioorg.Med.Chem Lett.1994, 4, 1985-1990; 和 Greenwald, R.B.; Choe, Y.H.; Conover, C.D.; Shum, K.; Wu, D.; Royzen, M.J.Med.Chem.2000, 43, 475.)。

通常，本发明化合物或其药学可接受的盐、或其溶剂化物、或其立体异构体、或前药可以与一种或多种药用载体形成适合的剂型施用。这些剂型适用于口服、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)。例如，适合口服给药的剂型包括胶囊、片剂、颗粒剂以及糖浆等。这些制剂中包含的本发明的化合物可以是固体粉末或颗粒；水性或非水性液体中的溶液或是混悬液；油包水或水包油的乳剂等。上述剂型可由活性化合物与一种或多种载体或辅料经由通用的药剂学方法制成。上述的载体需要与活性化合物或其他辅料兼容。对于固体制剂，常用的无毒载体包括但不限于甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、纤维素、葡萄糖、蔗糖等。用于液体制剂的载体包括水、生理盐水、葡萄糖水溶液、乙二醇和聚乙二醇等。活性化合物可与上述载体形成溶液或是混悬液。

本发明的组合物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“治疗有效量”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。

如本文所用,“治疗有效量”是指将引起个体的生物学或医学响应,例如降低或抑制酶或蛋白质活性或改善症状、缓解病症、减缓或延迟疾病进程或预防疾病等的本发明化合物的量。

如本文所用,“药学可接受的载体”是指无毒、惰性、固态、半固态的物质或液体灌装机、稀释剂、封装材料或辅助制剂或任何类型辅料,其与患者相兼容,最好为哺乳动物,更优选为人,其适合将活性试剂输送到目标靶点而不终止试剂的活性。

如本文所用,“患者”是指一种动物,最好为哺乳动物,更好的为人。术语“哺乳动物”是指温血脊椎类哺乳动物,包括如猫、狗、兔、熊、狐狸、狼、猴子、鹿、鼠、猪和人类。

如本文所用,“治疗”是指减轻、延缓进展、衰减、预防,或维持现有疾病或病症(例如癌症)。治疗还包括将疾病或病症的一个或多个症状治愈、预防其发展或减轻到某种程度。

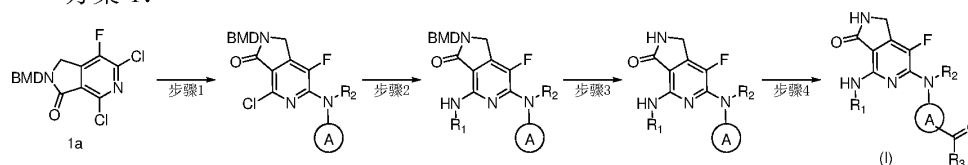
10 制备方法

本发明提供了式(I)化合物的制备方法,本发明中的化合物可以通过多种合成操作制备,这些化合物的示例性制备方法可以包括(但不限于)下文所述的流程。

较佳地,本发明式(I)化合物可以通过以下方案及实施例中的所述的示例性方法以及本领域技术人员所用的相关公开文献操作完成。

15 在具体操作过程中,可以根据需要对方法中的步骤进行扩展或合并。

方案 1:



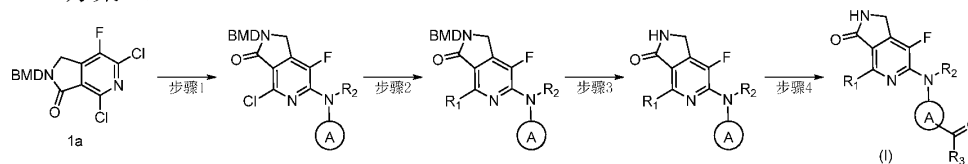
步骤 1: 化合物 1a 与相应的胺(伯胺或仲胺),在碱性条件下发生亲核取代反应。

20 步骤 2: 吡啶环上的氯与相应的胺,在碱性条件下,经钯催化剂催化发生 Buchwald 偶联反应。

步骤 3: 胺在酸性条件下脱去保护基。

步骤 4: 环 A 上的二级胺与酰氯在碱性条件下发生酰胺缩合反应。

方案 2:



25 步骤 1、步骤 3、步骤 4 同方案 1 的步骤 1、步骤 3、步骤 4。步骤 2: 吡啶环上的氯与相应的硼酸在碱性条件下经钯催化剂催化发生 Suzuki 偶联反应。

以上各步骤中的反应均是本领域技术人员已知的常规反应。如无特殊说明,合成路线中所使用的试剂和原料化合物均可市购得到,或本领域技术人员根据所设计的不同化合物结构参考已知方法制备得到。

30

与现有技术相比,本发明的主要优点在于:

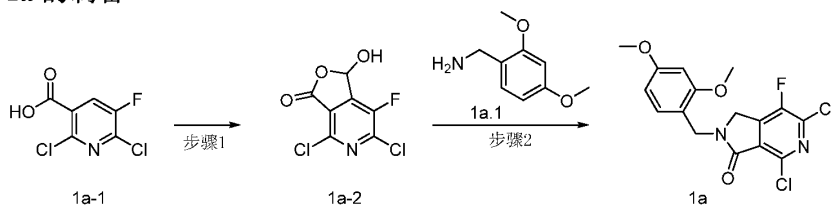
提供了一系列结构新颖的 4,6,7-三取代的 1,2-二氢吡咯并[3,4-c] 吡啶/嘧啶-3-酮衍生物对 BTK WT 酶以及 pBTK Y223 等细胞具有较高的抑制活性,并且对 EGFR WT 的抑制活性较弱,具有明显的选择抑制性,可用作治疗肿瘤的药物。

5 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则百分比和份数按重量计算。除非另行定义,本文所用的术语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外,任何与所记载内容相似或同等的方法及材料皆可应用于本发明中。

10 如本文所用,DMB 为 2,4-二甲氧基苄基,THF 为四氢呋喃,EA 为乙酸乙酯,PE 为石油醚,Ac₂O 为乙酸酐,NBS 为 N-溴代琥珀酰亚胺,DCM 为二氯甲烷,AIBN 为偶氮二异丁腈,Pd(dppf)Cl₂ 为 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯,TFA 为三氟乙酸,TBSCl 为叔丁基二甲氯硅烷,NCS 为 N-氯代丁二酰亚胺,DHP 为二氢四氢吡喃,LiAlH₄ 为氢化铝锂,PMB 为对甲氧基苄基,LiHMDS 为二(三甲基硅基)氨基锂,Pd₂(dba)₃ 为三(二亚苄基丙酮)二钯,RuPhos
15 为 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯,DMAP 为 4-二甲氨基吡啶,THP 为四氢四氢吡喃,n-BuLi 为正丁基锂,TMsOTf 为三氟甲磺酸三甲基硅酯,TEBAC 为三乙基苄基氯化铵,HATU 为 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯,DMF 为二甲基甲酰胺,DMSO 为二甲基亚砜,DIEA 为 N,N-二异丙基乙胺,BINAP 为(2R,3S)-2,2'-双二苯膦基-1,1'-联萘。

如本文所用,室温是指约为 20-25℃。

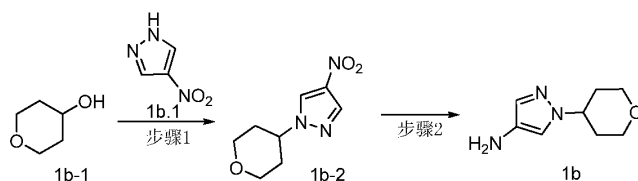
20 中间体 1a 的制备



步骤 1: 化合物 1a-1(6.0g, 30.0mmol)的 THF(80mL)溶液在-78℃下加入 n-BuLi(27mL, 66mmol)和 DIPA(6.6g, 66mmol), 混合物搅拌 1h 后加入 DMF(10mL)并升至室温继续搅拌 2h。LC-MS 跟踪至反应完全。向体系中加入 HCl(2N)调 pH 至 5-6, 乙酸乙酯萃取, 有机层经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, combiflash 纯化得 6.8g 化合物 1a-2。MS m/z(ESI): 238[M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 1a-2(6.8g, 30.0mmol)的 1,4-二氧六环(80mL)加入化合物 1a.1(15g, 90.0mmol)、醋酸(2mL)和 NaBH(OAc)₃(18.9g, 90.0mmol), 混合物于 50℃搅拌过夜。LC-MS 跟踪至反应完全。反应液减压蒸干, 加饱和食盐水洗涤, 经 DCM 萃取, 有机层干燥、浓缩, combiflash 纯化得 4.8g 化合物 1a。MS m/z(ESI): 371[M+H]⁺。

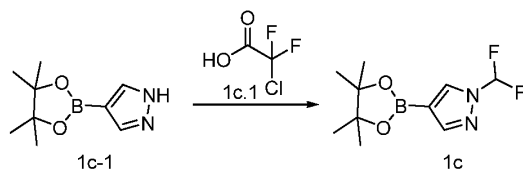
30 中间体 1b 的制备



步骤 1: 化合物 1b-1(1.63g, 16.0mmol)和化合物 1b.1(1.8g, 16.0mmol)的 THF(30mL)溶液加入三苯基膦(5.03g, 19.2mmol), 随后逐滴加入 DIAD(4.2g, 20.7mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液, 混合物室温搅拌 20h, LC-MS 跟踪至反应完全。混合物浓缩后经 combiflash 纯化得 4.2g 化合物 1b-2。MS m/z(ESI): 198[M+H]⁺。

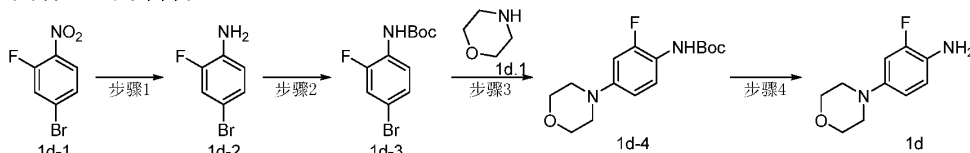
步骤 2: 化合物 1b-2(3.4g, 17.2mmol)的乙醇(50mL)溶液加入铁粉(4.8g, 86.3mmol)、氯化铵(4.6g, 86.3mmol)的水(20mL)溶液, 混合物于 90℃搅拌 2h, LC-MS 跟踪至反应完全。反应液过滤, 滤液浓缩化合物 1b 直接用于下一步反应。MS m/z(ESI): 168[M+H]⁺。

中间体 1c 的制备



化合物 1c-1(500mg, 2.58mmol)的乙腈(15mL)溶液加入化合物 1c.1(128mg, 0.52mmol)和 18-crown-6(470mg, 3.1mmol), 混合物于 90℃搅拌过夜。反应液过滤, 滤液减压蒸干得 400mg 黄色油状化合物即为 1c, 直接用于下一步反应。MS m/z(ESI): 244.0[M+H]⁺。

中间体 1d 的制备



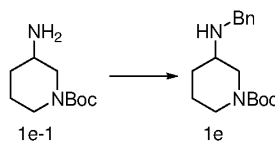
步骤 1: 制备方法同化合物 1b, 不同的是将化合物 1b 制法中的化合物 1b-2 换成化合物 1d-1。MS m/z(ESI): 191.9[M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 1d-2(1.5g, 7.9mmol)的乙酸乙酯(50mL)溶液加入(Boc)₂O(2.1g, 9.5mmol)和 DIPEA, 混合物于室温搅拌 3h, LC-MS 跟踪至反应完全。反应液浓缩得化合物 1d-3 直接用于下一步。MS m/z(ESI): 291[M+H]⁺。

步骤 3: 制备方法同化合物 1-5, 不同的是将化合物 1-5 制法中的化合物 1-4 与化合物 1.3 换成化合物 1d-3 与化合物 1d.1。MS m/z(ESI): 297[M+H]⁺。

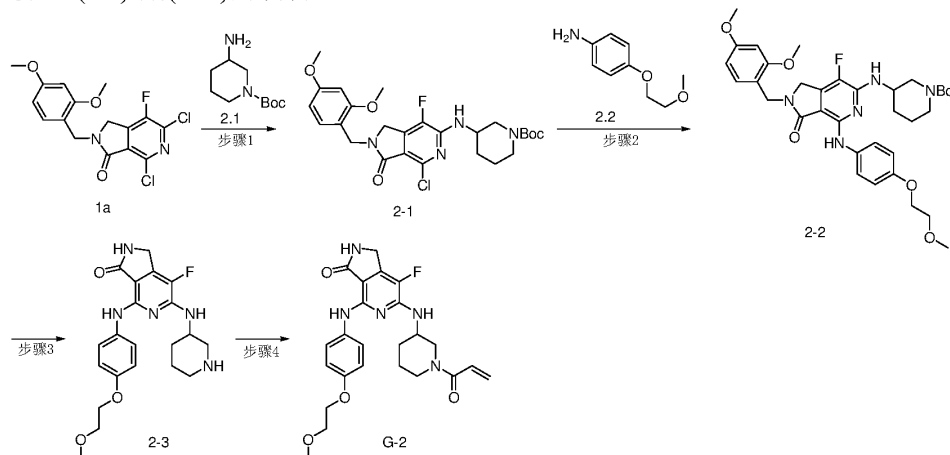
步骤 4: 制备方法同化合物 2-3, 不同的是将化合物 2-3 制法中的化合物 2-2 换成化合物 1d-4。MS m/z(ESI): 197[M+H]⁺。

中间体 1e 的制备



化合物 1e-1(2g, 10.0mmol)、苯甲醛(1.59g, 15mmol)、醋酸(10 mL)的 THF(50mL)溶液, 混合物搅拌 1h 后分批加入 NaBH_3CN (1.89g, 30mmol)并在室温下继续搅拌 1h。LC-MS 跟踪至反应完全。反应液饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 经 DCM 萃取, 有机层干燥、浓缩, combiflash 纯化得油状化合物 1e。MS m/z (ESI): 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5 **实施例 2** 6-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-7-氟-4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基)-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮(G-2)的制备



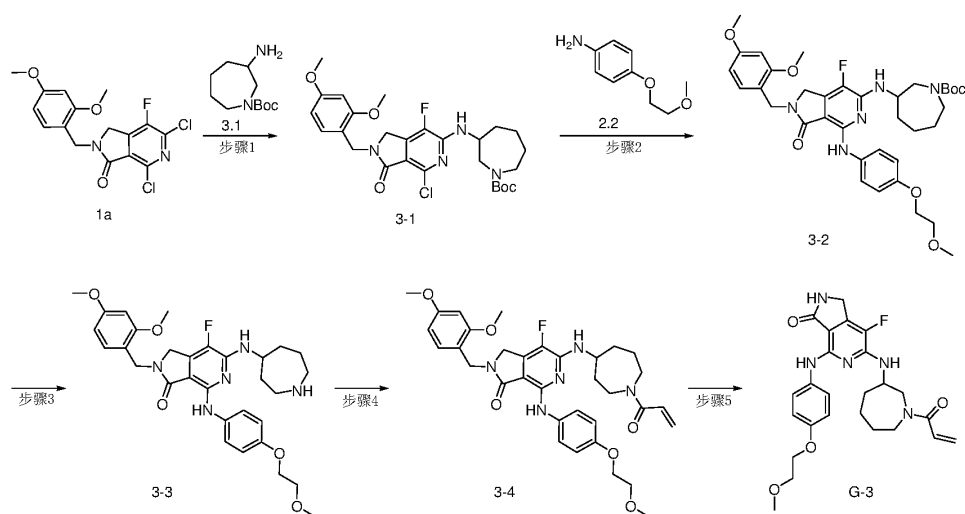
步骤 1: 化合物 1a(740mg, 2mmol)的 NMP(10 mL)溶液加入化合物 2.1(600mg, 3mmol)和 DIPEA(780mg, 6mmol), 混合物在氩气氛围下于 180℃微波反应 30min。LC-MS 跟踪至反应完全。反应液冷却至室温, 加 DCM 稀释, 分别经水与饱和食盐水洗涤, 有机层干燥、浓缩后
10 经 combiflash 纯化得 300mg 化合物 2-1。MS m/z (ESI): 535 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2: 化合物 2-1(250mg, 0.5mmol)、化合物 2.2(102mg, 0.6mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45mg, 0.05mmol)、Xantphos(54mg, 0.1mmol)、碳酸铯(326mg, 1mmol)的 1,4-二氧六环(15mL)溶液在氩气氛围下于 160℃微波反应 50min。LC-MS 跟踪至反应完全。反应液冷却至室温, 加 EA
15 稀释, 分别经水与饱和食盐水洗涤, 有机层干燥、浓缩后经 combiflash 纯化得 270mg 化合物 2-2。MS m/z (ESI): 666 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3: 化合物 2-2(270mg, 0.4mmol)的 TFA(5mL)溶液于 110℃微波反应 20min。LC-MS 跟踪至反应完全。反应液加饱和食盐水洗涤, 加饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 7-8, DCM 萃取, 有机层干燥后浓缩得 124mg 化合物 2-3 直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 4: 化合物 2-3(83mg, 0.2mmol)的 DCM(10mL)溶液在氩气氛围下分别加入丙烯酰氯(18mg, 0.2mmol)和 DIPEA(80mg, 0.6mmol)。混合物室温搅拌 2h。LC-MS 跟踪至反应完全。反应液经饱和食盐水洗涤, DCM 萃取, 有机层干燥、浓缩, 纯化得化合物 G-2。MS m/z (ESI): 470.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.54 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.00 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.05 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.77 (s, 1H), 1.69 (s, 1H), 1.46 (s, 1H)。
25

实施例 3 6-(1-丙烯酰基氮杂环庚烷-3-基氨基)-7-氟-4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基)-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮(G-3)的制备



步骤 1: 制备方法同化合物 2-1, 不同的是将化合物 2-1 制法中化合物 2.1 换成化合物 3.1。

MS m/z(ESI): 549.3[M+H]⁺。

步骤 2: 制备方法同化合物 2-2, 不同的是将化合物 2-2 制法中化合物 2-1 换成化合物 3-1。

5 MS m/z(ESI): 680.5[M+H]⁺。

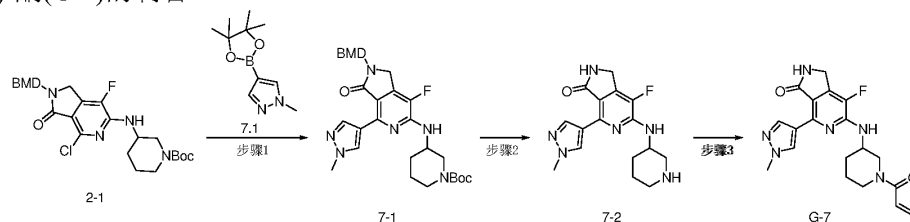
步骤 3: 化合物 3-2(83mg, 0.001mmol)的 DCM(5mL)溶液中加入 TFA(2mL)。混合物室温搅拌 1h。LC-MS 跟踪至反应完全。减压去除大部分 TFA, 加饱和碳酸氢钠溶液, 调 pH 至 7-8, DCM 萃取, 有机层合并后干燥、浓缩得化合物 3-3, 直接用于下一步反应。MS m/z(ESI): 580.3[M+H]⁺。

10 步骤 4: 制备方法同化合物 G-2, 不同的是将化合物 G-2 制法中化合物 2-3 换成化合物 3-3。MS m/z(ESI): 634.4[M+H]⁺。

步骤 5: 化合物 3-4(70mg, 0.11mmol)的 TFA(3mL)溶液加入 Et₃SiH(0.2mL), 混合物加热至 80℃搅拌 2h。LC-MS 跟踪至反应完全。减压去除大部分 TFA, 加饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 7-8, 乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 干燥、浓缩后经 Prep-HPLC 纯化得 4.5mg 化合物 G-3。

15 MS m/z(ESI): 484[M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.60 (s, 1H), 8.15 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.60-7.05 (m, 4H), 6.21 (dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 16.4 Hz, 0.5H), 6.08 (dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 16.4 Hz, 0.5H), 5.73 (dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 10.4 Hz, 0.5H), 5.44 (dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 10.4 Hz, 0.5H), 4.20-4.40 (m, 3H), 3.78-4.05 (m, 4H), 3.41-3.67 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 1.18-2.02 (m, 6H)。

20 **实施例 7** 6-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-7-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮(G-7)的制备

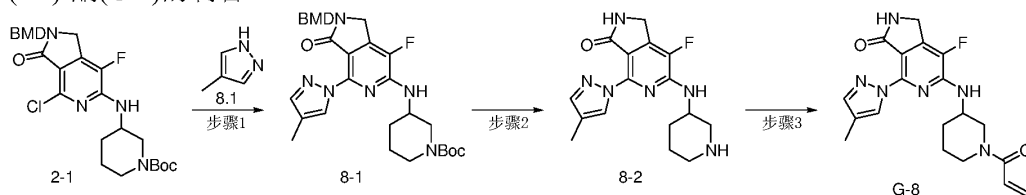


步骤 1: 化合物 2-1(150mg, 0.3mmol)、化合物 7.1(150mg, 0.5mmol)、Pd(dppf)Cl₂(25mg, 0.03mmol)、碳酸钾(130mg, 0.9mmol)的 1,4-二氧六环(10mL)和水(1 mL)溶液的混合物至氩气氛围下于 130℃微波反应 30min。LC-MS 跟踪至反应完全。减压蒸干溶剂, 残留物经 combiflash 纯化得 140mg 化合物 7-1。MS m/z(ESI): 581[M+H]⁺。

5 步骤 2: 化合物 7-1(140mg, 0.2mmol)的 TFA(3mL)溶液在 80℃搅拌 3h。LC-MS 跟踪至反应完全。反应液加饱和碳酸钠溶液调 pH 至 7, 经 DCM 萃取, 饱和食盐水洗涤, 有机层干燥浓缩得 100mg 化合物 7-2。MS m/z(ESI): 331[M+H]⁺。

步骤 3: 制备方法同化合物 G-2, 不同的是将 G-2 制法中化合物 2-3 换成化合物 7-2。经 Prep-HPLC 纯化得化合物 G-7。MS m/z(ESI): 385[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80
10 (d, *J* = 59.2 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 44.8, 35.1 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 81.8 Hz, 1H), 6.11 (t, *J* = 18.1 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 70.2, 10.0 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.27 – 4.06 (m, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.48 (s, 1H)。

15 实施例 8 6-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-7-氟-4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮(G-8)的制备

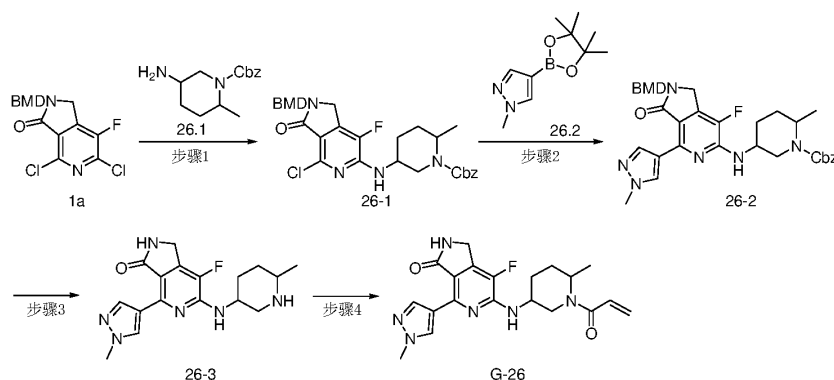


步骤 1: 制备方法同化合物 2-2, 不同的是将化合物 2-2 制法中化合物 2.2 换成化合物 8.1。MS m/z(ESI): 581[M+H]⁺。

20 步骤 2: 制备方法同化合物 2-3, 不同的是将化合物 2-3 制法中化合物 2-2 换成化合物 8-1。MS m/z(ESI): 331[M+H]⁺。

步骤 3: 制备方法同化合物 G-2, 不同的是将化合物 G-2 制法中化合物 2-3 换成化合物 8-2。MS m/z(ESI): 385.2[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.47 – 8.18 (m, 2H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.09 – 6.73 (m, 2H), 6.09 – 6.01 (m, 1H), 5.66 – 5.49 (m, 1H), 4.43 – 4.32 (m, 2H), 3.93 – 3.90 (m, 1H), 3.79 – 3.72 (m, 1H), 3.03 – 2.84 (m, 1H), 2.70 – 2.64 (m, 1H), 2.75 – 2.61 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.96–1.94 (m, 1H), 1.76 – 1.73 (m, 1H), 1.44 – 1.35 (m, 1H)。

25 实施例 26 6-(1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基氨基)-7-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮(G-26)的制备



步骤 1: 制备方法同化合物 2-1, 不同的是将化合物 2-1 制法中化合物 2.1 换成化合物 26.1。

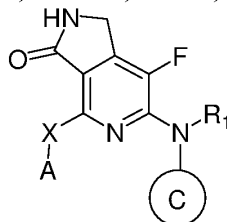
MS m/z (ESI): 583.3[M+H]⁺。

步骤 2: 制备方法同化合物 7-1, 不同的是将化合物 7-1 制法中化合物 2-1 换成化合物 26-1。

5 MS m/z (ESI): 629.3[M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 26-2(100mg, 0.159mmol)的 HBr/HOAc(4mL)溶液在 40℃ 搅拌 1h。LC-MS 跟踪至反应完全。减压蒸干溶剂, 残留物中加水与 DCM 萃取, 水层冷冻干燥得 85mg 黄色固体化合物即为 26-3。MS m/z (ESI): 345.2[M+H]⁺。

步骤 4: 制备方法同化合物 G-2, 不同的是将化合物 G-2 制法中化合物 2-3 换成化合物
10 26-3。MS m/z (ESI): 399.3[M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (d, *J* = 39.8 Hz, 1H), 8.46 – 8.23 (m, 2H), 7.13 – 6.99 (m, 1H), 6.85 (dd, *J* = 16.6, 10.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 16.4, 10.6 Hz, 1H), 6.21 – 6.04 (m, 1H), 5.69 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.05 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.98 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.58 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.00 – 1.54 (m, 4H), 1.20 (dd, *J* = 29.8, 6.6 Hz, 3H)。



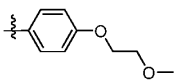
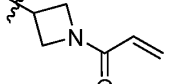
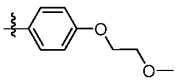
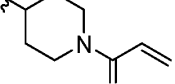
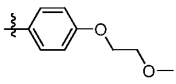
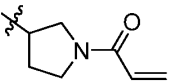
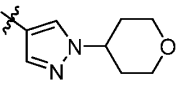
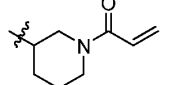
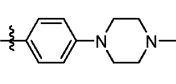
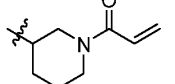
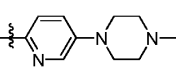
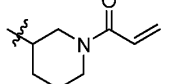
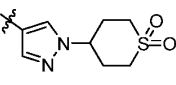
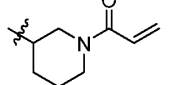
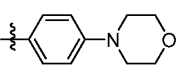
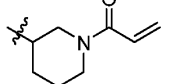
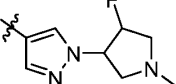
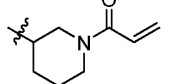
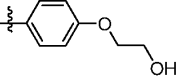
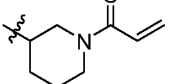
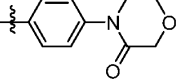
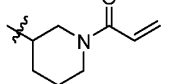
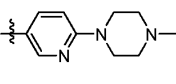
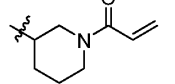
15

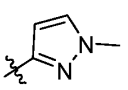
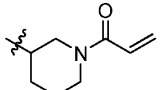
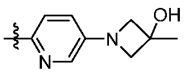
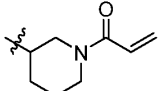
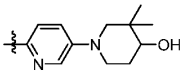
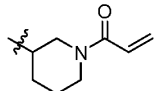
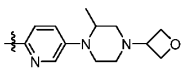
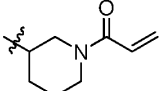
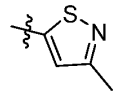
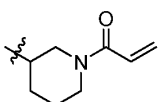
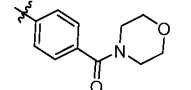
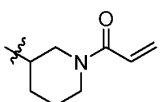
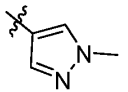
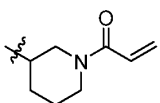
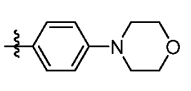
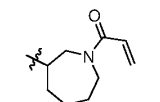
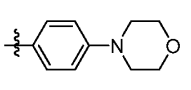
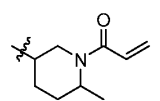
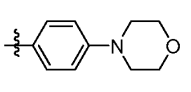
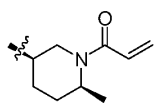
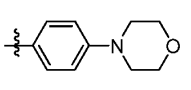
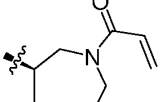
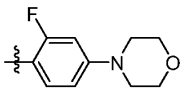
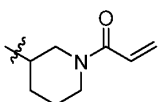
化合物 G-4、G-5、G-6, G-9 至 G-25、G-27、G-31 至 G-42 是以中间体 1a 和不同的胺为原料, 参照实施例 2 或实施例 3 的方法制备而成。

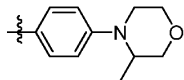
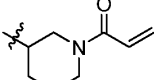
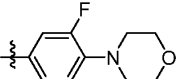
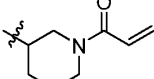
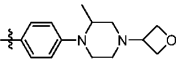
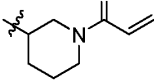
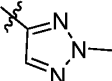
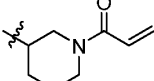
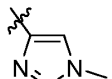
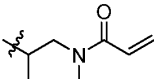
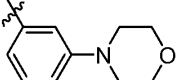
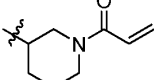
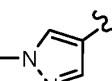
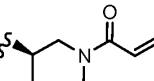
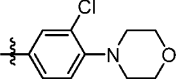
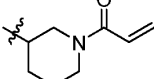
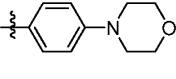
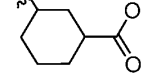
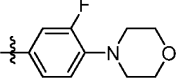
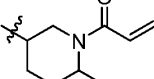
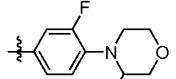
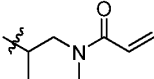
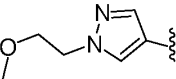
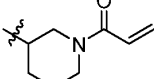
化合物 G-44 至 G-53、G-55 至 G-57 是以中间体 1a 或中间体 2-1 和不同的硼酸为原料, 参照实施例 7 或实施例 26 的方法制备而成。

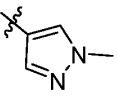
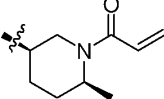
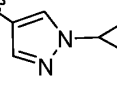
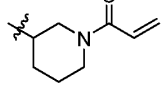
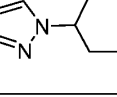
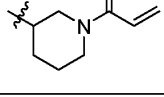
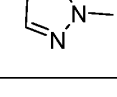
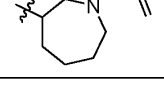
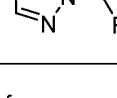
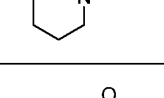
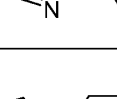
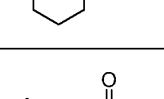
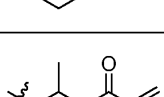
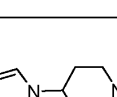
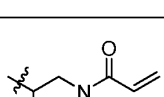
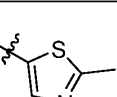
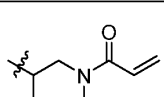
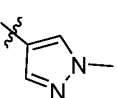
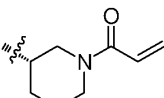
20 化合物 G-69 参照实施例 60 的方法制备而成。

实施例编号	化合物编号	X	R ₁	A	C	MS[M+H] ⁺
4	G-4	NH	H			484.2

5	G-5	NH	H			442.2
6	G-6	NH	H			470.2
9	G-9	NH	H			456.2
10	G-10	NH	H			470.2
11	G-11	NH	H			494.2
12	G-12	NH	H			495.2
13	G-13	NH	H			518.2
14	G-14	NH	H			481.2
15	G-15	NH	H			487.2
16	G-16	NH	H			456.2
17	G-17	NH	H			495.2
18	G-18	NH	H			495.2

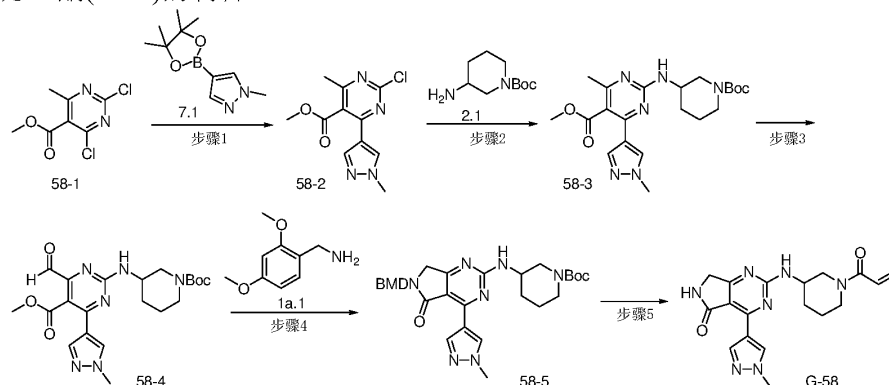
19	G-19	NH	H			400.2
20	G-20	NH	H			482.2
21	G-21	NH	H			524.2
22	G-22	NH	H			551.3
23	G-23	NH	H			417.1
24	G-24	NH	H			509.2
25	G-25	NH	H			400.2
27	G-27	NH	H			495.2
28	G-28	NH	H			495.2
29	G-29	NH	H			495.2
30	G-30	NH	H			495.2
31	G-31	NH	H			499.2

32	G-32	NH	H			495.2
33	G-33	NH	H			499.2
34	G-34	NH	H			550.3
35	G-35	NH	H			401.2
36	G-36	NH	H			401.2
37	G-37	NH	H			481.2
38	G-38	NH	H			400.2
39	G-39	NH	H			515.2
40	G-40	NH	H			470.2
41	G-41	NH	H			513.2
42	G-42	NH	H			513.2
43	G-43	一个键	H			429.2

44	G-44	一个键	H			429.2
45	G-45	一个键	H			411.2
46	G-46	一个键	H			455.2
47	G-47	一个键	H			399.2
48	G-48	一个键	H			421.2
49	G-49	一个键	H			399.2
50	G-50	一个键	H			448.2
51	G-51	一个键	H			399.2
52	G-52	一个键	H			468.2
53	G-53	一个键	H			402.1
54	G-54	一个键	H			385.1

55	G-55	一个键	H			382.2
56	G-56	一个键	H			345.2
57	G-57	一个键	H			489.2
69	G-69	一个键				439.2

实施例 58 2-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮(G-58)的制备



步骤 1: 制备方法同化合物 7-1, 不同的是将化合物 7-1 制法中化合物 2-1 换成化合物 58-1。

5 MS m/z (ESI): 267.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 制备方法同化合物 2-1, 不同的是将化合物 2-1 制法中化合物 1a 换成化合物 58-2。

MS m/z (ESI): 431.2 $[M+H]^+$ 。

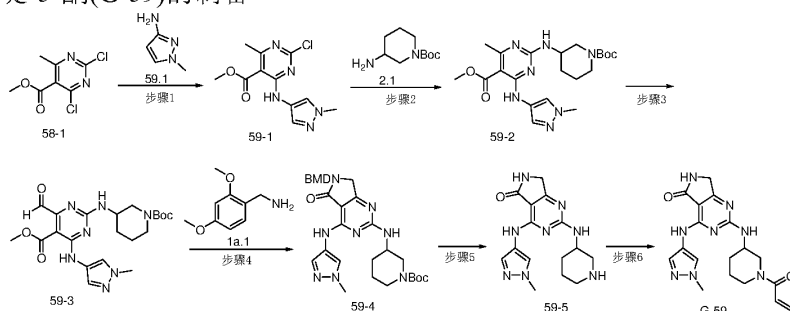
步骤 3: 化合物 58-3(335mg, 0.778mmol)、 SeO_2 (460mg, 4.146mmol)和 1,4-二氧六环(10mL)的混合物加热至 100℃过夜。LC-MS 跟踪至反应完全。反应液过滤、减压蒸干溶剂得 600mg 油状化合物即为 58-4, 直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 445.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 600mg 粗产品化合物 58-4、化合物 1a.1(80mg, 0.478mmol)、10mL 二氯甲烷和 5mL 甲醇的混合物室温搅拌 1h 后加入 $NaBH_3CN$ (100mg, 1.591mmol), 混合物室温搅拌 30min 后加热至 50℃继续搅拌 4h。LC-MS 跟踪至反应完全。向体系中加入水洗涤, DCM 萃取, 有机层干燥、浓缩, 经 Prep-HPLC 纯化得黄色油状化合物 58-5(60mg, 13.7%产率)。MS m/z (ESI): 564.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 制备方法同化合物 G-1, 不同的是将 G-1 制法中化合物 1-5 换成化合物 58-5。

MS m/z (ESI): 368.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.66 (dd, $J = 16.8, 10.6$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.89 (s, 4H), 2.00 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 1.79 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.66 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 1.48 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.24 (s, 1H).

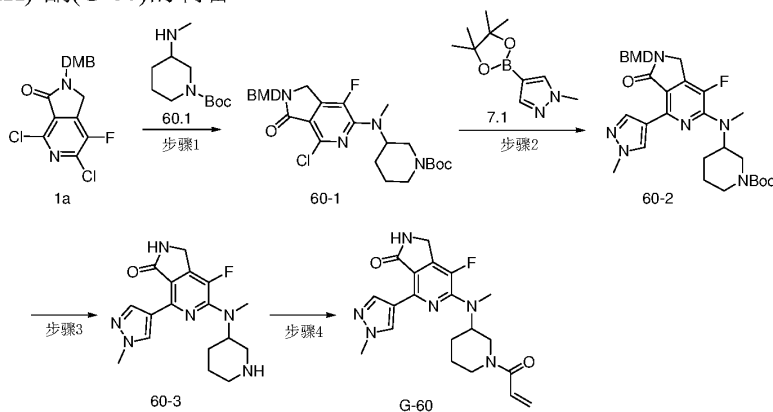
- 5 **实施例 59** 2-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮(G-59)的制备



步骤 1: 制备方法同化合物 2-1, 不同的是将化合物 2-1 制法中化合物 1a 与化合物 2.1 换成化合物 58-1 与 59.1。MS m/z (ESI): 460.2[M+H]⁺。

- 10 步骤 2 至步骤 6 的方法同实施例 G-58 的步骤 2 至步骤 5(实施例 59 中步骤 5 与步骤 6 在实施例 58 中合并为一步反应即步骤 5)。最后经 Prep-HPLC 纯化得白色固体化合物 G-59(90mg, 65.2%产率)。MS m/z (ESI): 383.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.69 – 8.44 (m, 1H), 8.32 – 8.02 (m, 1H), 8.07 – 7.91 (m, 1H), 7.86 – 7.40 (m, 2H), 6.94 – 6.38 (m, 1H), 6.22 – 5.92 (m, 1H), 5.79 – 5.34 (m, 1H), 4.53 (dd, $J = 69.7, 10.3$ Hz, 0.5H), 4.22 – 3.65 (m, 7.5H), 3.17 – 2.97 (m, 1H), 2.97 – 2.54 (m, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.70 – 1.35 (m, 2H).

实施例 60 6-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)(甲基)氨基)-7-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[3,4-c]嘧啶 3(2H)-酮(G-60)的制备

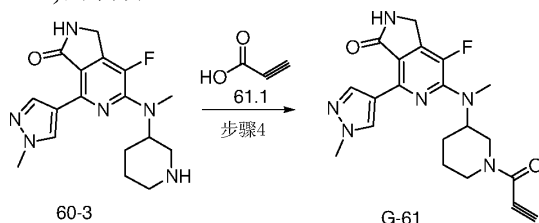


- 20 步骤 1: 制备方法同化合物 2-1, 不同的是将化合物 2-1 制法中化合物 1a 与化合物 2.1 换成化合物 58-1 与 60.1。MS m/z (ESI): 460.2[M+H]⁺。

步骤 2 至步骤 4 的方法同实施例 G-7 的步骤 1 至步骤 3。最后经 Prep-HPLC 纯化得白色固体化合物 G-60(35mg, 18.3%产率)。MS m/z (ESI): 399.2[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

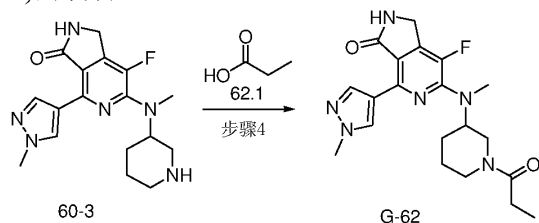
8.79-8.72 (m, 1H), 8.44 – 8.13 (m, 2H), 6.90 – 6.66 (m, 1H), 6.20 – 6.02 (m, 1H), 5.68-5.55 (m, 1H), 4.63-4.41 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.18-4.05 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.13 – 2.88 (m, 4H), 2.88 – 2.51 (m, 1H), 2.00 – 1.71 (m, 3H), 1.45 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H).

实施例 61 7-氟-6-(甲基(1-丙炔酰基哌啶-3-基)氨基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮(G-61)的制备



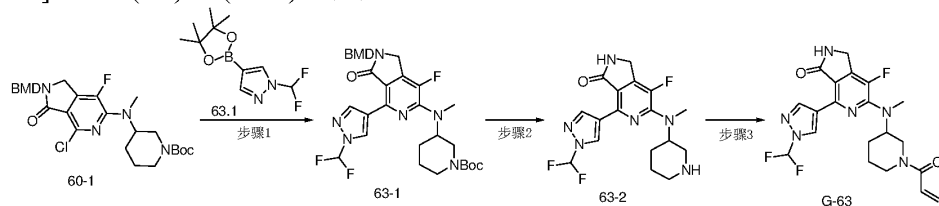
化合物 61.1(25mg, 0.35mmol)的 MeCN(10mL)溶液加入化合物 60-3(100mg, 0.29mmol)、HATU(168mg, 0.44mmol)和 DIPEA(75mg, 0.58mmol), 混合物室温搅拌 2h。LC-MS 跟踪至反应完全。减压去除大部分溶剂后经 Prep-HPLC 纯化得黄色固体化合物 G-61(2.58mg, 2.2%产率)。MS m/z (ESI): 397.1[M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.76(s, 1H), 8.37-8.27(m, 2H), 4.55-4.50(m, 1H), 4.41-4.20(m, 4H), 4.09-4.04(m, 0.5H), 3.85(s, 3H), 3.39-3.36(m, 0.5H), 3.14-3.10(m, 0.5H), 3.05-3.03(m, 3H), 2.88-2.86(m, 0.5H), 2.63-2.60(m, 0.5H), 2.04-1.84(m, 3H), 1.45-1.41(m, 1H).

实施例 62 7-氟-6-(甲基(1-丙酰哌啶-3-基)氨基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮(G-62)的制备



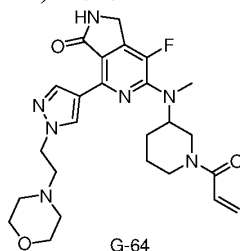
制备方法同化合物 G-61, 不同的是将化合物 G-61 制法中化合物 61.1 换成化合物 62.1。MS m/z (ESI): 401.2[M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.82-8.78(m, 1H), 8.39-8.21(m, 2H), 4.65-4.62(d, $J = 12$ Hz, 0.5H), 4.42-4.40(d, $J = 8$ Hz, 0.5H), 4.41(s, 2H), 4.24-4.22(m, 0.5H), 3.88-3.84(m, 0.5H), 3.88-3.84(m, 4H), 3.26-3.25(m, 0.5H), 3.08(m, 3H), 2.98-2.96(m, 0.5H), 2.72-2.70(m, 1H), 2.39-2.26(m, 2H), 1.91-1.76(m, 3H), 1.51-1.35(m, 1H), 1.05-0.91(m, 3H).

实施例 63 6-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)(甲基)氨基)-4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-7-氟-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮(G-63)的制备



化合物 G-63 的步骤 1 至步骤 3 同实施例 60 的步骤 2 至步骤 4。最后经 Prep-HPLC 纯化得化合物 G-63。MS m/z (ESI): 435.2[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.33 (d, J = 31.5 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 36.0 Hz, 2H), 7.82 (t, J = 35.8 Hz, 1H), 6.92 – 6.69 (m, 1H), 6.22 – 6.05 (m, 1H), 5.71 – 5.47 (m, 1H), 4.64 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.82 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.00 – 1.74 (m, 3H), 1.46 (d, J = 13.1 Hz, 1H).

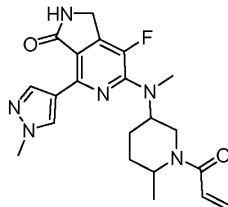
实施例 64 6-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)(甲基)氨基)-7-氟-4-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮(G-64)的制备



G-64

化合物 G-64 的制备方法同化合物 G-63。MS m/z (ESI): 498.3[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.20 (m, 4H), 3.53 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 3.09 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.96 – 2.91 (m, 3H), 2.74 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.41 (m, 4H), 1.88 (m, 3H), 1.51 (m, 1H).

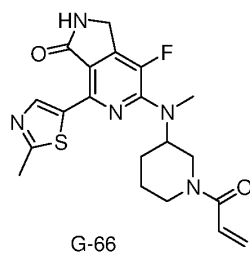
实施例 65 6-((1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)(甲基)氨基)-7-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮(G-65)的制备



G-65

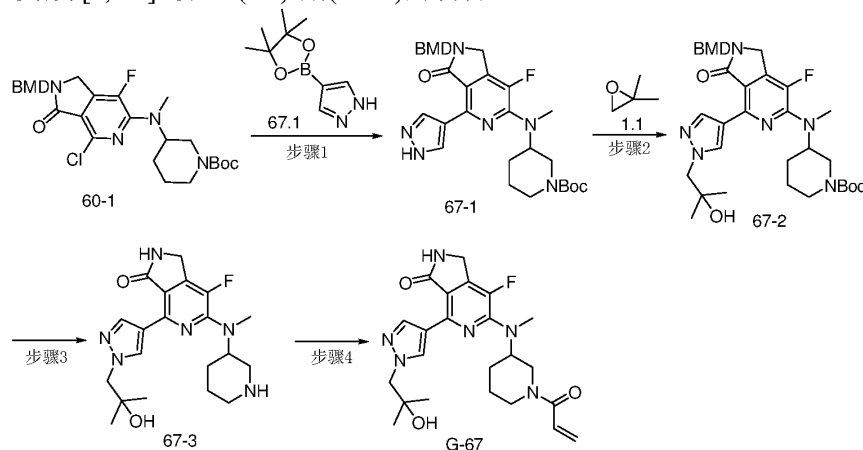
化合物 G-65 的制备方法同化合物 G-60。MS m/z (ESI): 413.2[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77-8.72(d, J = 20Hz, 1H), 8.36(m, 1H), 8.31(s, 0.5H), 8.18(s, 0.5H), 6.85-6.78(m, 1H), 6.04-6.03(m, 1H), 5.67-5.53(m, 1H), 4.78-4.76(m, 0.5H), 4.53-4.51(m, 0.5H), 4.33(s, 2H), 4.20-4.16(m, 0.5H), 4.06-4.03(m, 0.5H), 3.83(s, 3H), 3.27(m, 1H), 3.09(s, 3H), 2.89-2.86(m, 1H), 2.08-2.05(m, 1H), 1.71-1.67(m, 3H), 1.25-1.15(m, 3H).

实施例 66 6-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)(甲基)氨基)-7-氟-4-(2-甲基噁唑-5-基)-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮(G-66)的制备



化合物 G-66 的制备方法同化合物 G-63。MS m/z (ESI): 416.2[M+H]⁺。

实施例 67 6-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)(甲基)氨基)-7-氟-4-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮(G-67)的制备



5

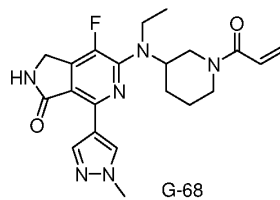
步骤 1: 制备方法同化合物 7-1, 不同的是将化合物 7-1 制法中化合物 2-1 和化合物 7.1 换成化合物 60-1 和化合物 67.1。MS m/z (ESI): 581[M+H]⁺。

步骤 2: 制备方法同化合物 1-2, 不同的是将化合物 1-2 制法中化合物 1-1 换成化合物 67-1。MS m/z (ESI): 652[M+H]⁺。

10 步骤 3 和步骤 4 同实施例 60 中步骤 3 与步骤 4。最后经 Prep-HPLC 纯化得 5mg 固体化合物 G-67。MS m/z (ESI): 457[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89-8.85 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35-8.19 (m, 1H), 6.86 (dd, J = 16.6, 10.6 Hz, 0.5H), 6.76 (dd, J = 16.6, 10.3 Hz, 0.5H), 6.13 (t, J = 15.7 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 12.4 Hz, 0.5H), 5.58 (d, J = 10.4 Hz, 0.5H), 4.71 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 11.3 Hz, 0.5H), 4.46 (d, J = 12.9 Hz, 0.5H), 4.36 (s, 2H), 4.22 - 4.10 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.02 (t, J = 12.8 Hz, 0.5H), 2.87 (t, J = 11.5 Hz, 0.5H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 3H), 1.52 - 1.38 (m, 1H), 1.08 (s, 6H)。

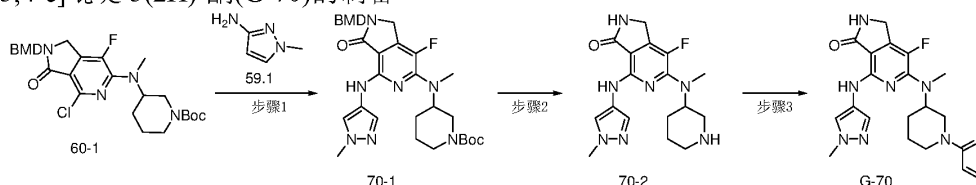
15

实施例 68 6-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)(乙基)氨基)-7-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶 3(2H)-酮(G-68)的制备



化合物 G-68 的制备方法同化合物 G-60。MS m/z (ESI): 413.2[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.67 (dd, $J = 16.7, 10.5$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.23 (d, $J = 12.6$ Hz, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.41 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.01 (s, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 1H), 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

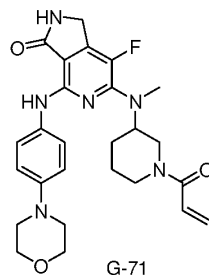
实施例 70 6-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)(甲基)氨基)-7-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮(G-70)的制备



步骤 1: 化合物:70-1 的制备方法同化合物 2-2, 不同的是将化合物 2-2 制法中化合物 2-1 与化合物 2.2 换成化合物 60-1 与化合物 59.1。MS m/z (ESI): 610[M+H]⁺。

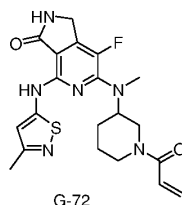
步骤 2 至步骤 3 同实施例 60 中步骤 3 与步骤 4。最后经 Prep-HPLC 纯化得化合物 G-70(7mg, 产率 20%)。MS m/z (ESI): 414.2[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 – 8.21 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.79 (ddd, $J = 28.5, 16.5, 10.3$ Hz, 1H), 6.65-6.55(m, 1H), 6.14 – 5.92 (m, 2H), 5.66 (s, 1H), 5.55-5.45(m, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 1H), 4.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.05 (dd, $J = 37.3, 13.7$ Hz, 3H), 3.70 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 3.05 – 2.91 (m, 3H), 2.87 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 1.74 (dd, $J = 65.5, 13.3$ Hz, 4H), 1.43 (s, 1H)。

实施例 71 6-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)(甲基)氨基)-7-氟-4-(4-吗啉代)-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮(G-71)的制备



化合物 G-71 的制备方法同化合物 G-70。MS m/z (ESI): 495.2[M+H]⁺。

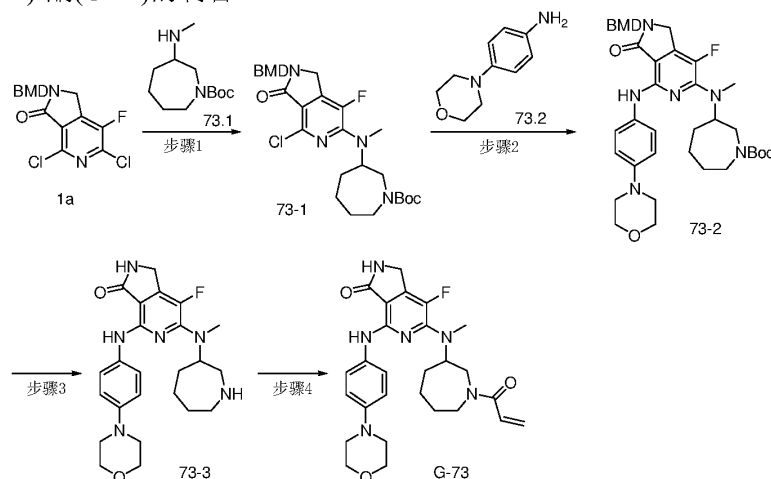
实施例 72 6-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)(甲基)氨基)-7-氟-4-(3-甲基异噻唑-5-基氨基)-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮(G-72)的制备



化合物 G-72 的制备方法同化合物 G-70。MS m/z (ESI): 431.2[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz,

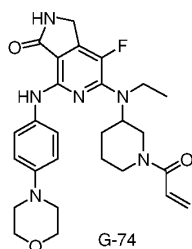
DMSO- d_6): δ 9.78(s, 1H), 8.37(s, 1H), 6.90(s, 1H), 6.83-6.68(m, 1H), 6.07-6.00(m, 1H), 5.65-5.55(m, 1H), 4.44-4.43(m, 1H), 4.38(s, 2H), 4.27-4.20(m, 1H), 4.05-4.01(m, 1H), 3.39-3.36(m, 0.5H), 3.11(s, 3H), 2.95-2.88(m, 1H), 2.48-2.46(m, 0.5H), 2.23(s, 3H), 1.91-1.82(m, 3H), 1.49-1.40(m, 1H).

5 **实施例 73** 6-((1-丙烯酰基氮杂环庚烷-3-基)(甲基)氨基)-7-氟-4-(4-吗啉代)-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮(G-73)的制备



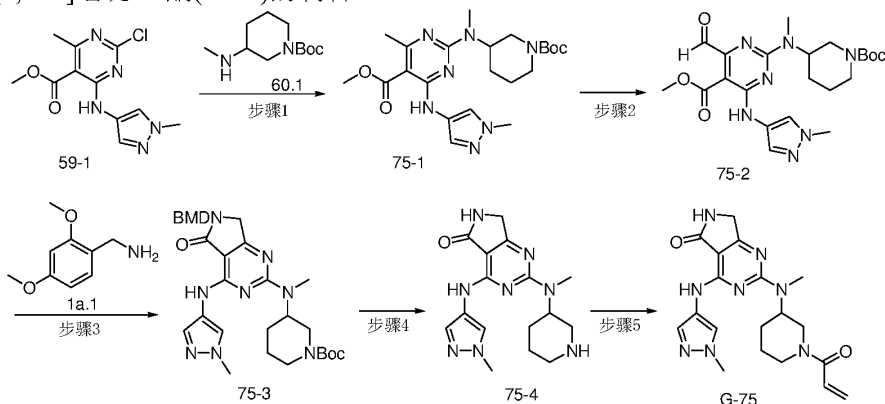
化合物 G-73 的制备方法中步骤 1 至步骤 4 同化合物 G-2。MS m/z (ESI): 509.3[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 19.2, 9.0 Hz, 2H), 6.88 – 6.77 (m, 2H), 6.76 – 6.57 (m, 1H), 6.16-6.01 (m, 1H), 5.67 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 0.5H), 5.51 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 0.5H), 4.47 – 4.37 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.92 – 3.65 (m, 5H), 3.60 – 3.38 (m, 2H), 3.27 – 3.15 (m, 1H), 2.99-2.96 (m, 7H), 1.90 – 1.63 (m, 4H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.27-1.16 (m, 1H).

15 **实施例 74** 6-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)(乙基)氨基)-7-氟-4-(4-吗啉代)-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮(G-74)的制备



20 化合物 G-74 的制备方法同化合物 G-73。MS m/z (ESI): 509.3[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44-8.37 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 6.91 – 6.72 (m, 2.5H), 6.66 – 6.49 (m, 0.5H), 6.11 (d, J = 17.3 Hz, 0.5H), 5.96 (d, J = 17.3 Hz, 0.5H), 5.68 (d, J = 10.9 Hz, 0.5H), 5.47 (d, J = 10.9 Hz, 0.5H), 4.52 – 4.24 (m, 4H), 3.99 (dd, J = 34.1, 12.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 4H), 3.50 (s, 3H), 2.96 (s, 4H), 2.83 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.37 (s, 1H), 1.13 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

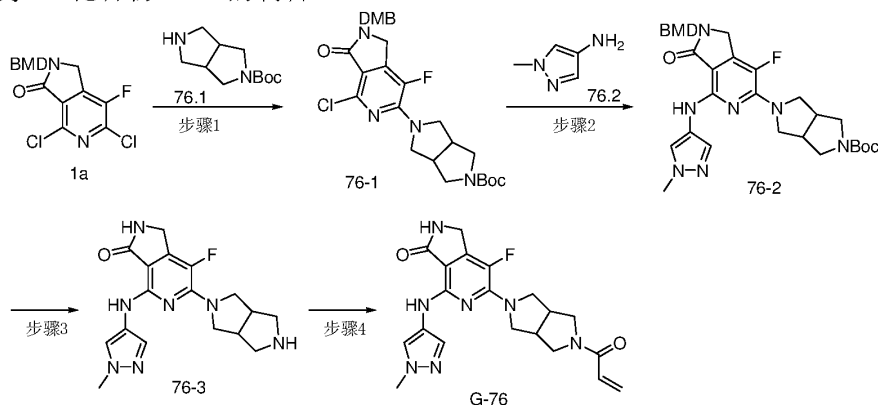
实施例 75 2-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)(甲基)氨基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-D]嘧啶-5-酮(G-75)的制备



化合物 G-75 的制备方法中步骤 1 至步骤 5 同化合物 G-59 中步骤 2 至步骤 6。MS m/z(ESI):

5 397.2[M+H]⁺。

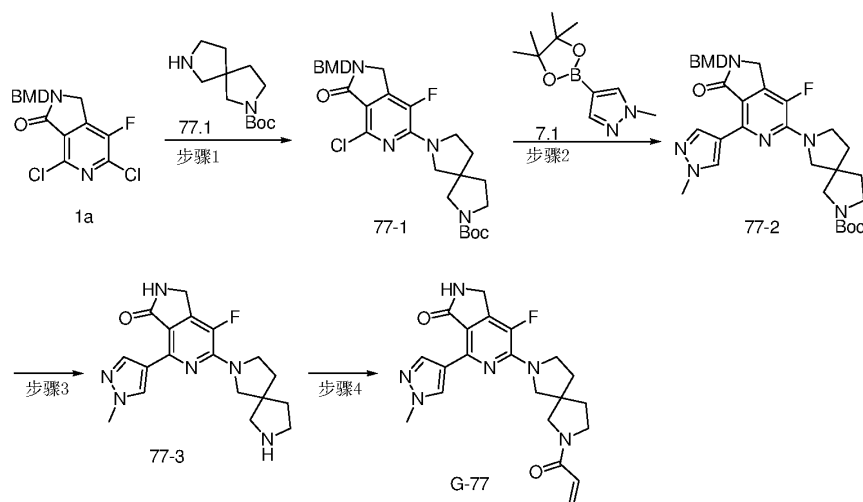
实施例 76 化合物 G-76 的制备



化合物 G-76 的制备方法中步骤 1 至步骤 4 同化合物 G-2 中步骤 1 至步骤 4。MS m/z(ESI):

412[M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.60 (s, 1H),
 10 6.54 (dd, *J* = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 10.3, 2.3 Hz, 1H),
 4.29 (s, 2H), 3.93 – 3.85 (m, 2H), 3.81 (dd, *J* = 10.7, 7.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.66 (dd, *J* = 12.6,
 7.5 Hz, 1H), 3.57 – 3.51 (m, 3H), 3.35 (dd, *J* = 12.8, 4.9 Hz, 1H), 3.08 – 3.02 (m, 1H), 2.98 – 2.92
 (m, 1H).

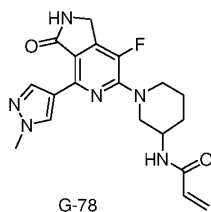
实施例 77 化合物 G-77 的制备



步骤 1 的制备方法同化合物 2-1, 不同的是将化合物 2-1 制法中化合物 2.1 换成化合物 77.1。MS m/z (ESI): 561[M+H]⁺。

步骤 2 至步骤 4 同化合物 G-7 中步骤 1 至步骤 3。MS m/z (ESI): 411.3[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.59 (ddd, $J = 16.8, 13.7, 10.3$ Hz, 1H), 6.14 (ddd, $J = 16.8, 6.4, 2.4$ Hz, 1H), 5.66 (ddd, $J = 14.6, 10.3, 2.4$ Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 – 3.74 (m, 2H), 3.72 – 3.42 (m, 6H), 2.06 – 1.86 (m, 4H)。

实施例 78 N-(1-(7-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-6-基)哌啶-3-基)丙烯酰胺(G-78)的制备

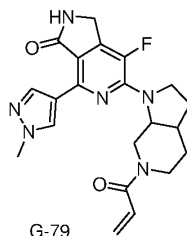


10

化合物 G-78 的制备方法同化合物 G-77。MS m/z (ESI): 385.2[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.89 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.10-8.14 (m, 1H), 6.25 (dd, $J_1 = 10.0$ Hz, $J_2 = 17.2$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 17.2$ Hz, 1H), 5.60 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 10.0$ Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.12-4.20 (m, 1H), 3.90-4.01 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.15-3.28 (m, 1H), 2.95-3.06 (m, 1H), 1.76-1.96 (m, 2H), 1.48-1.63 (m, 2H)。

15

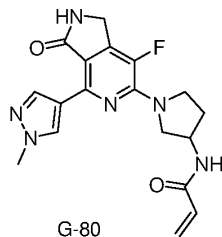
实施例 79 化合物 G-79 的制备



化合物 G-79 的制备方法同化合物 G-77。MS m/z (ESI): 411.2[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz,

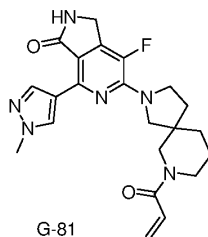
DMSO- d_6): δ 8.93(s, 0.5H), 8.78(s, 0.5H), 8.50(s, 0.5H), 8.34-8.24(m, 1.5H), 6.84-6.78(m, 0.5H), 6.45-6.41(m, 0.5H), 6.18-6.12(m, 1H), 5.69-5.47(m, 1H), 4.80-4.76(m, 1.5H), 4.32(s, 2H), 4.23-4.20(m, 1H), 4.02-3.98(m, 0.5H), 4.00-3.96(m, 4H), 3.67-3.52(m, 2H), 2.79-2.63(m, 0.5H), 2.13-1.6(m, 4H).

5 实施例 80 化合物 G-80 的制备



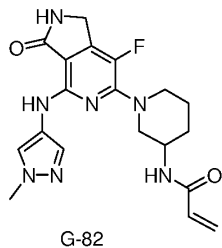
化合物 G-80 的制备方法同化合物 G-77。MS m/z (ESI): 371.2[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 6.27 – 6.20 (m, 1H), 6.16 – 6.09 (m, 1H), 5.61 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.88 (m, 4H), 3.79 (m, 2H), 3.60 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.20 – 2.14 (m, 1H), 1.92 (d, J = 5.7 Hz, 1H).

10 实施例 81 化合物 G-81 的制备



化合物 G-81 的制备方法同化合物 G-77。MS m/z (ESI): 425.2[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 6.80 (ddd, J = 39.1, 16.5, 10.8 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 41.7, 11.1 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.78 – 1.63 (m, 3H), 1.58 (s, 2H).

实施例 82 N-(1-(7-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-6-基)哌啶-3-基)丙烯酰胺(G-82)的制备

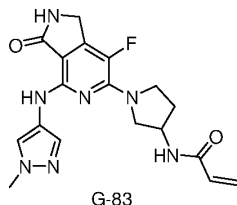


20

化合物 G-82 的制备方法同化合物 G-76。MS m/z (ESI): 400.2[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 17.1, 2.3 Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 10.1,

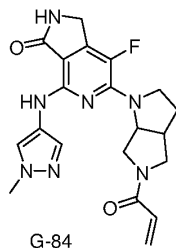
2.3 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.14 (dd, $J = 12.6, 3.9$ Hz, 1H), 3.95 – 3.79 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.15 – 3.04 (m, 1H), 2.91 (dd, $J = 12.6, 9.5$ Hz, 1H), 1.90 (dd, $J = 12.6, 4.2$ Hz, 1H), 1.84 – 1.75 (m, 1H), 1.58 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 1.48 (ddd, $J = 21.1, 12.2, 8.8$ Hz, 2H).

实施例 83 N-(1-(7-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-6-基)吡咯烷-3-基)丙烯酰胺(G-83)的制备



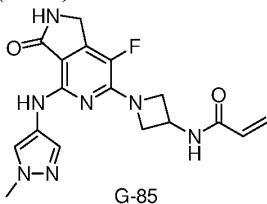
化合物 G-83 的制备方法同化合物 G-76。MS m/z (ESI): 386.2[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J = 17.1, 10.0$ Hz, 1H), 6.08 (dd, $J = 17.1, 2.4$ Hz, 1H), 5.56 (dd, $J = 9.9, 2.4$ Hz, 1H), 4.41 – 4.33 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.76 (s, 4H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 2.13 (dt, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 1H), 3.26(s, 1H), 1.89 (dq, $J = 12.1, 6.2$ Hz, 1H).

实施例 84 化合物 G-84 的制备



化合物 G-84 的制备方法同化合物 G-76。MS m/z (ESI): 412.2[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 4.67 (d, $J = 30.3$ Hz, 1H), 4.38 – 4.27 (m, 2H), 3.86 – 3.70 (m, 5H), 3.69 – 3.44 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.15 – 2.92 (m, 1H), 2.12 – 1.97 (m, 1H), 1.92 – 1.73 (m, 1H).

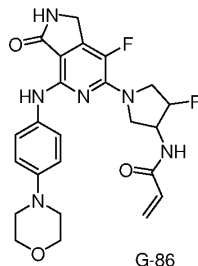
实施例 85 N-(1-(7-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-6-基)氮杂环丁烷-3-基)丙烯酰胺(G-85)的制备



化合物 G-85 的制备方法同化合物 G-76。MS m/z (ESI): 372.2[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.14 (qd, $J = 17.1, 6.1$ Hz, 2H), 5.62 (dd, $J = 9.7, 2.5$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 12.9, 5.6$ Hz, 1H), 4.45 (t, $J =$

7.5 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.07 – 3.93 (m, 2H), 3.76 (s, 3H).

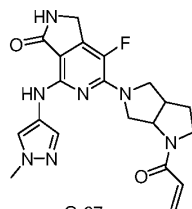
实施例 86 N-(4-氟-1-(7-氟-4-(4-吗啉代)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-6-基)吡咯烷-3-基)丙烯酸酰胺(G-86)的制备



G-86

5 化合物 G-86 的制备方法同化合物 G-76。MS m/z (ESI): 485.2[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.15 – 6.12 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 5.19 (s, 0.5H), 5.07 (s, 0.5H), 4.50 – 4.40 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.02 – 3.64 (m, 9H), 3.05 – 2.96 (m, 4H).

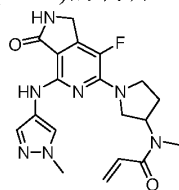
实施例 87 化合物 G-87 的制备



G-87

10 化合物 G-87 的制备方法同化合物 G-76。MS m/z (ESI): 412.2[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 10.3, 2.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.92 – 3.87 (m, 2H), 3.81 (dd, J = 10.7, 7.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.66 (dd, J = 12.8, 7.6 Hz, 1H), 3.57 – 3.51 (m, 3H),
15 3.35 (dd, J = 12.8, 5.0 Hz, 1H), 3.07 – 3.02 (m, 1H), 2.97 – 2.92 (m, 1H).

实施例 88 N-(1-(7-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-6-基)吡咯烷-3-基)-N-甲基丙烯酸酰胺(G-88)的制备

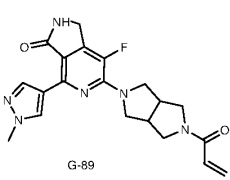
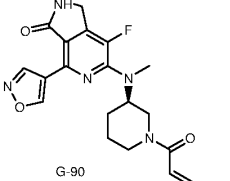
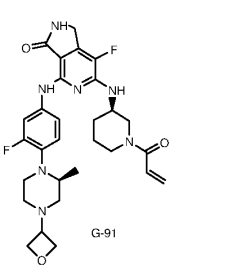
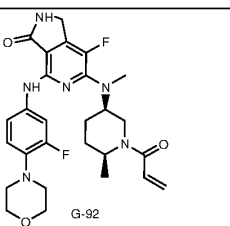
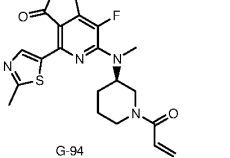
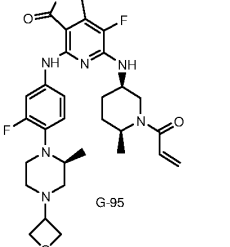


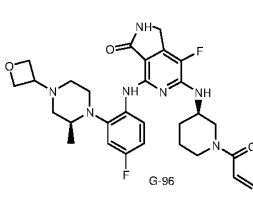
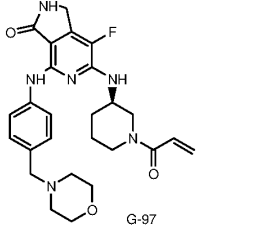
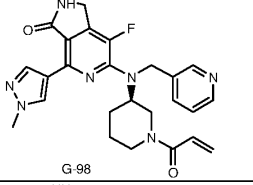
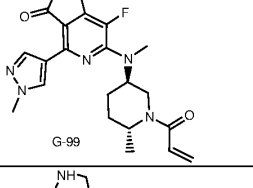
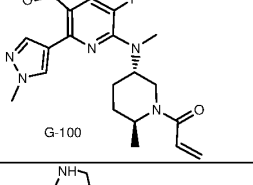
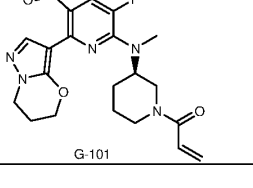
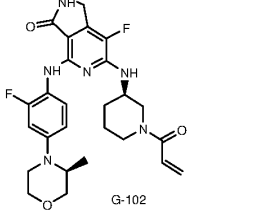
G-88

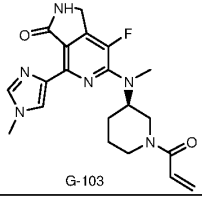
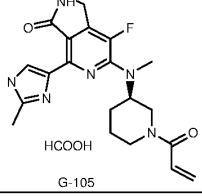
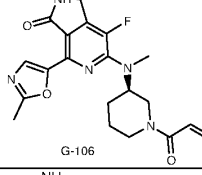
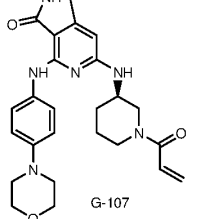
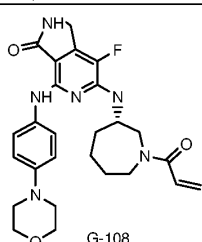
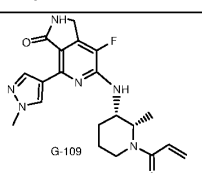
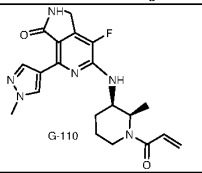
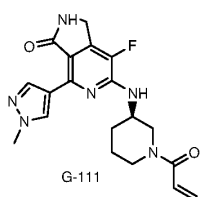
20 化合物 G-88 的制备方法同化合物 G-76。MS m/z (ESI): 400.2[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.88-6.73 (m, 1H), 6.10 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.70 – 3.51 (m, 2H), 2.97-2.81 (m, 2H), 2.10 (s, 2H).

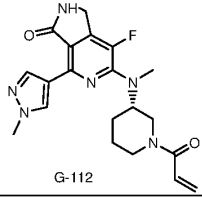
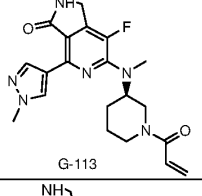
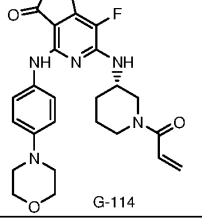
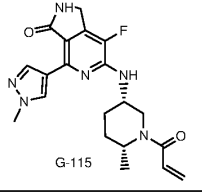
实施例 89 至实施例 102

化合物 G-89 至 G-102 可参照上述实施例中的方法进行制备。

编号	结构	¹ H NMR 或 MS
实施例 89		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 2H), 6.54 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (dd, <i>J</i> = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.63 (dd, <i>J</i> = 10.3, 2.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.94 – 3.87 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 – 3.77 (m, 1H), 3.65 (dd, <i>J</i> = 12.7, 7.6 Hz, 1H), 3.60 – 3.50 (m, 3H), 3.35 (dd, <i>J</i> = 12.7, 4.9 Hz, 1H), 3.04 (dd, <i>J</i> = 12.2, 4.9 Hz, 1H), 2.95 (dd, <i>J</i> = 12.1, 5.0 Hz, 1H). MS: 397.1 [M+H] ⁺
实施例 90		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.13-6.10 (m, 1H), 5.68-5.55 (m, 1H), 4.67 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.04-4.02 (m, 1H), 3.75-3.55 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H), 1.95-1.71 (m, 3H), 1.46-1.20 (m, 1H). MS (ESI) 386.2 [M+H] ⁺
实施例 91		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.78 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 25.8, 14.1 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 26.6 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.89 – 6.80 (m, 0.5H), 6.59 – 6.51 (m, 0.5H), 6.11 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 0.5H), 5.96 (d, <i>J</i> = 16.7 Hz, 0.5H), 5.70 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 0.5H), 5.38 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 0.5H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 10.9, 6.5 Hz, 2H), 4.45 (dt, <i>J</i> = 14.3, 6.1 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.1 – 3.89 (m, 2H), 3.43 (dd, <i>J</i> = 12.7, 6.2 Hz, 1H), 3.27 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 3.15 – 2.95 (m, 2H), 2.90 – 2.63 (m, 3H), 2.57 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 2.27 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 2.07 (s, 1H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.82 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 1.62 (s, 1H), 1.45 (s, 1H), 0.84 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H). M ⁺ = 568.2 [M+1] ⁺
实施例 92		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.60 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.16 – 3.02 (m, 6H), 2.96 (s, 4H), 2.09 (s, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H). MS: 527.3 [M+H] ⁺
实施例 94		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.22 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 6.85-6.72 (m, 1H), 6.10-6.06 (m, 1H), 5.66-5.58 (m, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.03-2.89 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.99-1.79 (m, 4H), 1.46-1.40 (m, 1H). MS (ESI) 416.1 [M+H] ⁺
实施例 95		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.78 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 32.4, 14.7 Hz, 1H), 7.23 – 7.09 (m, 2H), 7.02 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.89 – 6.79 (m, 0.5H), 6.61 – 6.52 (m, 0.5H), 6.10 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 0.5H), 5.94 (d, <i>J</i> = 18.5 Hz, 0.5H), 5.68 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 0.5H), 5.40 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 0.5H), 4.79 (brs, 1H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 10.9, 6.4 Hz, 2H), 4.50 – 4.41 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.94-3.82 (m, 2H), 3.42 (dt, <i>J</i> = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.12-2.91 (m, 2H), 2.80 – 2.65 (m, 2H), 2.57 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.98 – 1.81 (m, 3H), 1.68 (s, 2H), 1.26 – 1.10 (m, 3H), 0.83 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H). M ⁺ = 582.3 [M+1] ⁺

实施例 96	 G-96	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.97 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.9 – 6.78 (m, 0.5H), 6.76 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.49 – 6.43 (m, 0.5H), 6.09 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 0.5H), 5.94 (s, 0.5H), 5.70 (s, 0.5H), 5.32 (s, 0.5H), 4.54 (dd, <i>J</i> = 11.6, 6.3 Hz, 2H), 4.45 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.2 (s, 2H), 4.02 - 3.86 (m, 3H), 3.44 – 3.40 (m, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 2.79 – 2.67 (m, 4H), 2.61 (d, <i>J</i> = 19.8 Hz, 2H), 2.02 (s, 2H), 1.78 (s, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.47 (s, 1H), 0.69 (s, 3H). M ⁺ = 568.2 [M+1] ⁺ .
实施例 97	 G-97	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.75 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 15.9, 10.3 Hz, 0.5H), 6.52 (dd, <i>J</i> = 16.1, 10.5 Hz, 0.5H), 6.14 (d, <i>J</i> = 16.6 Hz, 0.5H), 5.95 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 0.5H), 5.70 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 0.5H), 5.35 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 0.5H), 4.51 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 0.5H), 4.34 (s, 2H), 4.21 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 0.5H), 4.06 – 3.91 (m, 2H), 3.56 – 3.49 (m, 4H), 3.32 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.28 (s, 4H), 2.00 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.40 (m, 1H). MS: 495.2 [M+H] ⁺
实施例 98	 G-98	MS (ESI) 476.2 [M+H] ⁺
实施例 99	 G-99	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.78(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.27(s, 1H), 6.76-6.69(m, 1H), 6.13-6.08(m, 1H), 5.64-5.61(m, 1H), 4.68-4.67(m, 1H), 4.33(s, 2H), 4.24-4.17(m, 2H), 3.86(s, 3H), 3.48-3.44(m, 1H), 2.94(s, 3H), 1.92-1.86(m, 2H), 1.62-1.59(m, 1H), 1.46-1.37(m, 1H), 1.15-1.13(d, <i>J</i> = 5.6Hz, 3H). MS (ESI) 413.3 [M+H] ⁺
实施例 100	 G-100	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.78(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.27(s, 1H), 6.76-6.70(m, 1H), 6.12-6.08(m, 1H), 5.64-5.61(m, 1H), 4.70-4.67(m, 1H), 4.33(s, 2H), 4.26-4.16(m, 2H), 3.86(s, 3H), 3.48-3.44(m, 1H), 2.94(d, <i>J</i> = 4Hz, 3H), 1.94-1.86(m, 2H), 1.62-1.56(m, 1H), 1.37-1.30(m, 1H), 1.15-1.13(d, <i>J</i> = 5.6Hz, 3H). MS (ESI) 413.3 [M+H] ⁺
实施例 101	 G-101	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.66 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.6 Hz, 1H), 6.02 (d, <i>J</i> = 16.9 Hz, 1H), 5.52 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.37 – 4.11 (m, 6H), 4.06 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.09 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 3H), 2.78 (s, 2H), 2.23 – 2.10 (m, 2H), 1.94 – 1.78 (m, 3H), 1.48 (s, 1H). MS: 441.2 [M+H] ⁺
实施例 102	 G-102	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.26 – 8.09 (m, 2H), 7.06 – 6.95 (m, 1H), 6.92 – 6.78 (m, 1.5H), 6.54 – 6.49 (m, 1.5H), 6.16 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz, 0.5H), 5.99 (d, <i>J</i> = 16.7 Hz, 0.5H), 5.72 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 0.5H), 5.43 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 0.5H), 4.55 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 0.5H), 4.37 (s, 2H), 4.17 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 0.5H), 3.99 (t, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 3.87 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H), 3.75 – 3.66 (m, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 1H), 3.54 (dd, <i>J</i> = 11.0, 3.1 Hz, 1H), 3.16 – 2.98 (m, 2H), 2.93 (dd, <i>J</i> = 16.8, 6.1 Hz, 1H), 2.80 (s, 0.5H), 2.68 (dd, <i>J</i> = 13.0, 9.3 Hz, 0.5H), 1.99 (s, 1H), 1.84 – 1.75 (m, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 1.48 – 1.36 (m, 1H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H). M ⁺ = 513.3 [M+1] ⁺ .

实施例 103	 G-103	MS (ESI) 399.2 [M+H] ⁺
实施例 105	 HCOOH G-105	MS (ESI) 399.2 [M+H] ⁺
实施例 106	 G-106	MS (ESI) 400.2 [M+H] ⁺
实施例 107	 G-107	MS (ESI) 463.2 [M+H] ⁺
实施例 108	 G-108	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 7.61 – 7.44 (m, 2H), 6.99 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.91 – 6.84 (m, 2.5H), 6.84 – 6.76 (m, 0.5H), 6.69 (dd, <i>J</i> = 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.28 – 6.17 (m, 1H), 6.16 – 6.04 (m, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.3, 2.5 Hz, 0.5H), 5.44 (dd, <i>J</i> = 10.3, 2.6 Hz, 0.5H), 4.39-4.32 (m, 3H), 3.89-2.81 (m, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 4H), 3.63 (s, 1H), 3.56 – 3.44 (m, 1H), 3.18 (dd, <i>J</i> = 13.9, 7.4 Hz, 1H), 3.05 – 2.95 (m, 4H), 1.80-1.91(m, 0.5), 1.79 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 3H), 1.65 – 1.46 (m, 1.5H), 1.37 (s, 1H). MS:495.3 [M+H] ⁺
实施例 109	 G-109	¹ H NMR (400 MHz, T = 80°C, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.75 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.69 (dd, <i>J</i> ₁ = 10.4 Hz, <i>J</i> ₂ = 16.8 Hz, 1H), 6.57 (brs, 1H), 6.09 (dd, <i>J</i> ₁ = 2.0 Hz, <i>J</i> ₂ = 16.8 Hz, 1H), 5.59 (dd, <i>J</i> ₁ = 2.0 Hz, <i>J</i> ₂ = 10.4 Hz, 1H), 5.01-5.27 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.99-4.16 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.84-1.99 (m, 1H), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.44-1.60 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
实施例 110	 G-110	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.92 (s, 0.6H), 8.73 (s, 0.4H), 8.49 (s, 0.6H), 8.20-8.32 (m, 1.4H), 7.02-7.21 (m, 1H), 6.60-6.90 (m, 1H), 6.10-6.20 (m, 1H), 5.50-5.73 (m, 2H), 4.62-4.71 (m, 0.6H), 4.36 (s, 2H), 4.07-4.18 (m, 0.4H), 3.78-4.01 (m, 4H), 1.41-2.03 (m, 4H), 0.93-1.29 (m, 3H).
实施例 111	 G-111	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.87 (s, 0.5H), 8.72 (s, 0.5H), 8.43 (s, 0.5H), 8.26 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.04 – 6.91 (m, 1H), 6.83 (m, 0.5H), 6.63 (m, 0.5H), 6.11 (t, <i>J</i> = 17.7 Hz, 2H), 5.67 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 0.5H), 5.50 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 0.5H), 4.83 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 0.5H), 4.33 (s, 2H), 4.20 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 0.5H), 4.10 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 0.5H), 3.99 (m, 1H), 3.85 (m, 0.5H), 3.84 (s, 3H), 3.26 (s, 0.5H), 3.02 (t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 2.76 (t, <i>J</i> = 11.3 Hz, 0.5H), 2.51 (m, 0.5H), 1.97 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.48 (m, 1H). MS: 385.3 [M+H] ⁺

实施例 112	 G-112	^1H NMR (400 MHz, T = 80°C, DMSO- d_6): δ 8.72 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.72 (dd, $J_1 = 10.8$ Hz, $J_2 = 16.0$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 16.0$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.13-4.25 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.10 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 2.75-2.94 (m, 3H), 1.79-1.99 (m, 3H), 1.45-1.58 (m, 1H).
实施例 113	 G-113	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.72-8.85 (m, 1H), 8.18-8.42 (m, 2H), 6.69-6.91 (m, 1H), 6.07-6.20 (m, 1H), 5.55-5.74 (m, 1H), 4.41-4.71 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.01-4.28 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.06-3.12 (m, 3H), 2.80-3.06 (m, 2H), 1.77-2.01 (m, 3H), 1.41-1.55 (m, 1H).
实施例 114	 G-114	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.58-8.54(d, $J = 16$ Hz, 1H), 8.16-8.14(m, 1H), 7.52-7.50(m, 2H), 7.00-6.80(m, 3.5H), 6.55-6.53(m, 0.5H), 6.20-6.16(d, $J = 6$ Hz, 0.5H), 6.02-6.00(d, $J = 6$ Hz, 0.5H), 5.74-5.72(m, 0.5H), 5.44-5.42(m, 0.5H), 4.58-4.54(m, 0.5H), 4.36(s, 2H), 4.25-4.23(m, 0.5H), 4.10-4.03(m, 2H), 3.73-3.71(m, 4H), 3.05-3.03(m, 0.5H), 3.00-2.98(m, 4H), 2.88-2.86(m, 0.5H), 2.68-2.66(m, 1H), 2.01-1.99(m, 1H) 1.80-1.78(m, 1H), 1.68-1.66(m, 1H), 1.48-1.45(m, 1H). MS (ESI) 481.3 [M+H] $^+$
实施例 115	 G-115	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (d, $J = 39.8$ Hz, 1H), 8.46 – 8.23 (m, 2H), 7.13 – 6.99 (m, 1H), 6.85 (dd, $J = 16.6$, 10.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 16.4$, 10.6 Hz, 1H), 6.21 – 6.04 (m, 1H), 5.69 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.05 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.98 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.58 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.00 – 1.54 (m, 4H), 1.20 (dd, $J = 29.8$, 6.6 Hz, 3H). MS:399.3 [M+H] $^+$.

化合物	^1H NMR 或 MS
G-4	^1H NMR (400 MHz, T = 80°C, DMSO- d_6): δ 8.58 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J_1 = 10.4$ Hz, $J_2 = 16.8$ Hz, 1H), 6.48 (brs, 1H), 6.10 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 16.8$ Hz, 1H), 5.62 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 10.4$ Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.98-4.10 (m, 3H), 3.60-3.75 (m, 4H), 3.42-3.54 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.76-2.00 (m, 3H), 1.54-1.74 (m, 2H).
G-5	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.65 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.34 (dd, $J_1 = 10.0$ Hz, $J_2 = 16.8$ Hz, 1H), 6.11 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 16.8$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 10.0$ Hz, 1H), 4.64-4.72 (m, 1H), 4.50-4.57 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.21-4.28 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 4.03-4.08 (m, 2H), 3.94-4.00 (m, 1H), 3.61-3.67 (m, 2H), 3.33 (s, 3H).
G-6	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (d, $J = 59.2$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J = 44.8$, 35.1 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 81.8$ Hz, 1H), 6.11 (t, $J = 18.1$ Hz, 1H), 5.59 (dd, $J = 70.2$, 10.0 Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.27 – 4.06 (m, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.48 (s, 1H).MS:470.2 [M+H] $^+$
G-9	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.55 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.28 (dd, $J = 18.0$, 5.7 Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 9.0$, 5.1 Hz, 2H), 6.64 – 6.44 (m, 1H), 6.10 (ddd, $J = 16.9$, 5.3, 2.5 Hz, 1H), 5.63 (ddd, $J = 15.1$, 10.3, 2.4 Hz, 1H), 4.46 (ddd, $J = 16.2$, 11.2, 5.7 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.00 (dd, $J = 9.0$, 4.0 Hz, 2H), 3.89 (dd, $J = 10.5$, 6.4 Hz, 1H), 3.70 – 3.45 (m, 5H), 3.27 (d, $J = 3.9$ Hz, 3H), 2.23 – 1.99 (m, 2H).MS: 456.2 [M+H] $^+$
G-10	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 19.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 25.8$ Hz, 1H), 6.97-6.81 (m, 1.5H), 6.52-6.45 (m, 0.5H), 6.11 (d, $J = 14.7$ Hz, 0.5H), 5.95 (d, $J = 16.4$ Hz, 0.5H), 5.70 (d, $J = 10.5$ Hz, 0.5H), 5.41 (d, $J = 10.3$ Hz, 0.5H), 4.57 (d, $J = 10.4$ Hz, 0.5H), 4.32 (s, 2H), 4.27 – 4.09 (m, 1.5H), 4.01-3.83 (m, 4H), 3.45 – 3.31 (m, 2H), 3.10 – 2.88 (m, 1H), 2.74 – 2.52 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.93 – 1.72 (m, 4H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.48-1.35 (m, 1H).MS: 470.3 [M+H] $^+$
G-11	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 – 8.44 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.02 – 6.71 (m, 3H), 6.48 (dd, $J = 16.6$, 10.5 Hz, 0.5H), 6.14 (d, $J = 16.4$ Hz, 0.5H), 5.96 (d, $J = 16.7$ Hz, 0.5H), 5.69 (d, $J = 10.3$ Hz, 0.5H), 5.44 (dd, $J = 57.8$, 9.4 Hz, 1H), 4.52 (d, $J =$

	11.1 Hz, 0.5H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (d, $J = 13.0$ Hz, 0.5H), 4.05 – 3.77 (m, 2H), 3.13 – 3.02 (m, 0.5H), 3.04 – 2.87 (m, 4H), 2.82 – 2.69 (m, 0.5H), 2.69 – 2.59 (m, 0.5H), 2.46 – 2.30 (m, 4.5H), 2.24 (s, 3H), 1.97 (s, 1H), 1.77 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H). $M^+ = 494.4[M+1]^+$.
G-12	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.06 (m, 1H), 8.15-7.95 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.86 (m, 0.5H), 6.59 – 6.50 (m, 0.5H), 6.14 (d, $J = 15.6$ Hz, 0.5H), 5.98 (d, $J = 16.1$ Hz, 0.5H), 5.70 (d, $J = 10.4$ Hz, 0.5H), 5.38 (d, $J = 9.4$ Hz, 0.5H), 4.58 (d, $J = 11.9$ Hz, 0.5H), 4.34 (s, 2H), 4.17 (s, 0.5H), 3.99 (m, 2H), 3.10 (m, 0.5H), 3.01 (s, 5H), 2.78 (s, 0.5H), 2.64 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.45 – 2.36 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.78 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.71 – 1.59 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H). MS: 495.3 $[M+H]^+$.
G-13	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.43 (s, 0.6H), 8.39 (s, 0.4H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 0.6H), 7.96 (s, 0.4H), 7.66 (s, 0.4H), 7.60 (s, 0.6H), 6.86-7.04 (m, 1.5H), 6.44-6.56 (m, 0.5H), 6.12 (d, $J = 17.2$ Hz, 0.6H), 5.98 (d, $J = 17.2$ Hz, 0.4H), 5.72 (d, $J = 10.0$ Hz, 0.6H), 5.44 (d, $J = 10.0$ Hz, 0.4H), 4.54-4.62 (m, 1H), 4.38-4.48 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.17-4.27 (m, 1H), 3.90-4.10 (m, 2H), 2.95-3.22 (m, 3H), 2.58-2.83 (m, 2H), 2.18-2.40 (m, 4H), 1.97-2.07 (m, 1H), 1.45-1.88 (m, 3H).
G-14	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.54-8.51 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.82-6.80 (m, 0.5H), 6.79-6.76 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.50-6.47 (m, 0.5H), 6.16-6.11 (m, 0.5H), 5.99-5.95 (m, 0.5H), 5.70-5.68 (J, d=11 Hz, 0.5H), 5.40-5.38 (J, d=11 Hz, 0.5H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.42-4.38 (m, 0.5H), 4.32 (s, 2H), 4.19-4.16 (m, 0.5H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.69 (t, $J = 4$ Hz, 4H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.96-2.94 (m, 4H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.43-1.38 (m, 1H). MS (ESI) 481.3 $[M+H]^+$.
G-15	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.38-8.45 (m, 1H), 7.97-8.13 (m, 2H), 7.53-7.61 (m, 1H), 6.80-6.99 (m, 1.5H), 6.41-6.55 (m, 0.5H), 5.90-6.18 (m, 1H), 5.36-5.74 (m, 1H), 4.75-5.29 (m, 3H), 4.42-4.54 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.88-4.08 (m, 2H), 2.60-3.17 (m, 5H), 1.43-2.08 (m, 4H).
G-16	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.54 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.89-6.82 (m, 0.5H), 6.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.50-6.47 (m, 0.5H), 6.16-6.11 (m, 0.5H), 5.99-5.95 (m, 0.5H), 5.70-5.68 (J, d=11 Hz, 0.5H), 5.40-5.38 (J, d=11 Hz, 0.5H), 4.82-4.78 (m, 1H), 4.54-4.50 (d, $J = 20$ Hz, 0.5H), 4.32 (s, 2H), 4.19-4.16 (d, $J = 20$ Hz, 0.5H), 3.94-3.85 (m, 4H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.43-1.38 (m, 1H). MS (ESI) 456.2 $[M+H]^+$.
G-17	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.82 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 16.7, 10.7$ Hz, 0.5H), 6.54 (dd, $J = 16.7, 10.3$ Hz, 0.5H), 6.12 (d, $J = 15.7$ Hz, 0.5H), 5.97 (d, $J = 16.7$ Hz, 0.5H), 5.68 (d, $J = 10.9$ Hz, 0.5H), 5.39 (d, $J = 10.4$ Hz, 0.5H), 4.52 (d, $J = 10.6$ Hz, 0.5H), 4.35 (s, 2H), 4.25 – 4.09 (m, 2.5H), 4.05 – 3.82 (m, 4H), 3.62 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.15 – 2.96 (m, 1H), 2.80 – 2.62 (m, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.78 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.62 (s, 1H), 1.43 (s, 1H). $M^+ = 495.3[M+1]^+$.
G-18	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.10 (s, 0.5H), 9.04 (s, 0.5H), 8.17-8.14 (m, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 0.5H), 6.85-6.82 (m, 0.5H), 6.56-6.52 (m, 0.5H), 6.18-6.16 (d, $J = 12$ Hz, 0.5H), 6.00-5.96 (d, $J = 16$ Hz, 0.5H), 5.71-5.68 (d, $J = 12$ Hz, 0.5H), 5.39-5.36 (d, $J = 12$ Hz, 0.5H), 4.60-4.57 (d, $J = 12$ Hz, 0.5H), 4.44 (s, 2H), 4.35-4.33 (m, 0.5H), 4.21-4.00 (m, 2H), 3.31 (m, 4H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.63-2.60 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.77-1.75 (m, 1H), 1.66-1.62 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 1H). MS (ESI) 495.3 $[M+H]^+$.
G-19	^1H NMR (400 MHz, T = 80°C, DMSO- d_6): δ 8.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.55-6.60 (m, 1H), 6.42-6.54 (m, 2H), 6.01 (d, $J = 16$ Hz, 0.4H), 5.53 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.90 – 4.18 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.07-3.19 (m, 2H), 1.97-2.09 (m, 1H), 1.60-1.86 (m, 2H), 1.38-1.54 (m, 1H).
G-20	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.03 (d, $J = 21.6$ Hz, 1H), 8.30 – 7.98 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.91-6.85 (m, 1H), 6.78 (s, 0.5H), 6.59 (s, 0.5H), 6.19 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.76 (m, 0.5H), 5.51 (s, 1H), 5.45 (s, 0.5H), 4.61 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.19 (m, 0.5H), 4.02 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.56 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.24 – 3.12 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.45 (m, 1H). MS: 482.2 $[M+H]^+$.
G-21	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.06 (d, $J = 24.2$ Hz, 1H), 8.26 – 8.01 (m, 1.5H), 7.89 (d, $J = 9.1$ Hz, 0.5H), 7.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.95-6.88 (m, 0.5H), 6.64 – 6.51 (m, 0.5H), 6.19 (d, $J = 17.5$ Hz, 0.5H), 6.01 (d, $J = 16.4$ Hz, 0.5H), 5.73 (d, $J = 12.3$ Hz, 0.5H), 5.40 (d, $J = 10.7$ Hz, 0.5H), 4.75-4.63 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.25-3.88 (m, 3H), 4.09 – 3.76 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.75 – 2.58 (m, 2H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 2H), 1.93 – 1.48 (m, 6H), 0.92 (d, $J = 3.8$ Hz, 6H). MS: 524.2 $[M+H]^+$.
G-22	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.12 (m, 1H), 8.30 – 8.03 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.95 – 6.84 (m, 0.5H), 6.67 – 6.53 (m, 0.5H), 6.17 (d, $J = 16.7$ Hz, 0.5H), 6.02 (d, $J = 13.5$ Hz,

	0.5H), 5.74 (d, $J = 10.6$ Hz, 0.5H), 5.48 – 5.35 (m, 0.5H), 4.63 (s, 0.5H), 4.57 (td, $J = 6.4, 2.9$ Hz, 2H), 4.48 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.23 (s, 0.5H), 4.13 – 3.88 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.43 – 3.38 (m, 1H), 3.19 – 2.89 (m, 3H), 2.81 (s, 0.5H), 2.63 (m, 1.5H), 2.42 – 2.24 (m, 2H), 2.16 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.82 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.08 – 0.80 (m, 3H).MS:551.3 [M+H] ⁺ .
G-23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.85(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.28-7.26(d, $J = 4$ Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 6.90-6.86(m, 0.5H), 6.68-6.66(m, 0.5H), 6.12-5.98(m, 1H), 5.72-5.69(d, $J = 6$ Hz, 0.5H), 5.53-5.51(d, $J = 4$ Hz, 0.5H), 4.42(s, 2H), 4.27-4.23(m, 2H), 4.05-4.02(m, 1H), 3.28-3.22(m, 0.5H), 3.13-3.08(m, 0.5H), 2.95-2.90(m, 0.5H), 2.86-2.79(m, 0.5H), 2.26(s, 3H), 2.21-2.18(m, 1H), 1.83-1.80(m, 1H), 1.51-1.27(m, 2H).MS (ESI) 417.2 [M+H] ⁺
G-24	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.92(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.70-7.66(m, 2H), 7.28-7.26(m, 2H), 7.12-7.10(m, 1H), 6.88-6.84(m, 0.5H), 6.51-6.47(m, 0.5H), 5.70-5.68(d, $J = 6$ Hz, 0.5H), 5.38-5.36(d, $J = 6$ Hz, 0.5H), 4.58-4.56(d, $J = 6$ Hz, 0.5H), 4.36(s, 2H), 4.23-4.21(d, $J = 6$ Hz, 0.5H), 4.05-3.98(m, 2H), 3.57-3.55(m, 4H), 3.50-3.44(m, 4H), 3.02-3.00(m, 1H), 2.70-2.64(m, 1H), 2.03-1.99(m, 1H), 1.78-1.76(m, 1H), 1.70-1.65(m, 1H), 1.45-1.41(m, 1H).MS (ESI) 509.3 [M+H] ⁺
G-25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.04 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.08 – 3.97 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 2.09 – 2.01 (m, 1H), 1.88 – 1.65 (m, 2H), 1.58 – 1.44 (m, 1H).M ⁺ = 400.1 [M+1] ⁺ .
G-27	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 7.61 – 7.44 (m, 2H), 6.99 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.91 – 6.84 (m, 2.5H), 6.84 – 6.76 (m, 0.5H), 6.69 (dd, $J = 16.6, 10.4$ Hz, 1H), 6.28 – 6.17 (m, 1H), 6.16 – 6.04 (m, 1H), 5.74 (dd, $J = 10.3, 2.5$ Hz, 0.5H), 5.44 (dd, $J = 10.3, 2.6$ Hz, 0.5H), 4.39-4.32 (m, 3H), 3.89-2.81 (m, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 4H), 3.63 (s, 1H), 3.56 – 3.44 (m, 1H), 3.18 (dd, $J = 13.9, 7.4$ Hz, 1H), 3.05 – 2.95 (m, 4H), 1.80-1.91(m, 0.5), 1.79 (d, $J = 11.3$ Hz, 3H), 1.65 – 1.46 (m, 1.5H), 1.37 (s, 1H).MS:495.3 [M+H] ⁺
G-28	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.93 – 6.73 (m, 1.5H), 6.54 (s, 0.5H), 6.23 – 5.93-5.87 (m, 1H), 5.73 (s, 0.5H), 5.43 (s, 0.5H), 4.80 (s, 0.5H), 4.58 (s, 0.5H), 4.36 (s, 2H), 3.85-3.80 (m, 4H), 3.28-3.22(m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.59-2.50(m, 4H), 1.75 (d, $J = 61.6$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 28.0$ Hz, 2H).MS:495.3 [M+H] ⁺ .
G-31	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.28-8.16 (m, 2H), 7.08 – 6.99 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 14.3$ Hz, 1.5H), 6.58 (d, $J = 9.1$ Hz, 1.5H), 6.18-5.98 (m, 1H), 5.72 (d, $J = 10.4$ Hz, 0.5H), 5.42 (d, $J = 10.6$ Hz, 0.5H), 4.55 (d, $J = 12.4$ Hz, 0.5H), 4.37 (s, 2H), 4.17 (d, $J = 12.6$ Hz, 0.5H), 3.99 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.71 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.03-2.98 (m, 5H), 2.66-2.85(m, 1H), 2.00(s, 1H), 1.79 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.65 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.43 (s, 1H).MS:499.3 [M+H] ⁺
G-32	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.91 – 6.80 (m, 0.5H), 6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.57 – 6.50 (m, 0.5H), 6.13 (d, $J = 17.5$ Hz, 0.5H), 5.97 (d, $J = 16.4$ Hz, 0.5H), 5.69 (d, $J = 11.3$ Hz, 0.5H), 5.39 (d, $J = 10.3$ Hz, 0.5H), 4.52 (d, $J = 13.3$ Hz, 0.5H), 4.32 (s, 2H), 4.17 (d, $J = 13.3$ Hz, 0.5H), 4.04 – 3.84 (m, 2H), 3.83 – 3.67 (m, 2H), 3.57 – 3.52 (m, 3H), 3.07-2.86 (m, 3H), 2.76-2.61 (m, 1H), 1.99 – 1.94 (m, 1H), 1.80 – 1.75 (m, 1H), 1.66 – 1.60 (m, 1H), 1.45 – 1.35 (m, 1H), 0.87 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).MS: 495.3 [M+H] ⁺
G-33	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (dd, $J = 29.9, 14.8$ Hz, 1H), 7.25 - 7.10 (m, 2H), 6.91 – 6.82 (m, 1.5H), 6.53 (dd, $J = 16.3, 10.4$ Hz, 0.5H), 6.12 (d, $J = 16.1$ Hz, 0.5H), 5.96 (d, $J = 16.1$ Hz, 0.5H), 5.70 (d, $J = 9.1$ Hz, 0.5H), 5.38 (d, $J = 9.3$ Hz, 0.5H), 4.55 - 4.47 (m, 0.5H), 4.37 (s, 2H), 4.3 – 4.22 (m, 0.5H), 4.18 - 4.02 (m, 1H), 3.97 – 3.85 (m, 1H), 3.72 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 3.12 – 3.00 (m, 1H), 2.90 (d, $J = 2.8$ Hz, 4H), 2.79 – 2.69 (m, 1H), 2.08 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 1.82 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.69 – 1.52 (m, 1H), 1.51 – 1.39 (m, 1H).M ⁺ = 499.3 [M+1] ⁺ .
G-34	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 – 8.51 (m, 1H), 8.13 – 8.11 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 16.6, 10.6$ Hz, 0.5H), 6.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.58 – 6.51 (m, 0.5H), 6.17 (d, $J = 16.7$ Hz, 0.5H), 5.99 (d, $J = 16.8$ Hz, 0.5H), 5.73 (d, $J = 11.9$ Hz, 0.5H), 5.41 (d, $J = 10.4$ Hz, 0.5H), 4.56 (td, $J = 6.5, 2.8$ Hz, 2H), 4.48 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.20 (d, $J = 11.8$ Hz, 0.5H), 4.08 – 3.89 (m, 2.5H), 3.71 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 12.6, 6.2$ Hz, 1H), 3.12 – 2.98 (m, 2H), 2.92 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.83 - 2.61 (m, 2H), 2.37 (s, 1H), 2.29 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.80 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.74 – 1.59 (m, 1H), 1.42 (dd, $J = 24.6, 11.8$ Hz, 1H), 0.95 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).M ⁺ = 550.3 [M+1] ⁺ .
G-35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 21.2$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.85 – 6.78 (m, 0.5H), 6.51 – 6.47 (m, 0.5H), 6.02 (dd, $J = 50.3, 16.4$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 9.4$ Hz, 0.5H), 5.41 (d, $J = 9.4$ Hz, 0.5H), 4.45 – 4.36 (m, 2.5H), 4.17 – 4.14 (m, 0.5H), 4.02 – 3.89 (m, 5H), 3.17 – 2.96 (m, 1H), 2.81 – 2.73 (m, 1H), 2.01 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.80 – 1.77 (m, 1H), 1.67

	– 1.59 (m, 1H), 1.46 – 1.37 (m, 1H).MS: 401.2 [M+H] ⁺
G-36	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.87 (d, <i>J</i> = 22.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (s, 0.5H), 7.85 (s, 0.5H), 7.14 – 6.97 (m, 1H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.5 Hz, 0.5H), 6.45 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.4 Hz, 0.5H), 6.14 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.1 Hz, 0.5H), 5.99 (d, <i>J</i> = 16.6 Hz, 0.5H), 5.70 (dd, <i>J</i> = 10.5, 2.1 Hz, 0.5H), 5.32 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 0.5H), 4.76 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.22 – 3.97 (m, 2H), 3.93 – 3.88 (m, 3H), 3.09 – 2.90 (m, 1H), 2.84 – 2.69 (m, 0.5H), 2.47 – 2.41 (m, 0.5H), 2.02 – 1.93 (m, 1H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.56 – 1.49 (m, 1H).MS: 401.2 [M+H] ⁺
G-37	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.27 – 6.75 (m, 5H), 6.59 – 6.34 (m, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> = 16.9 Hz, 0.5H), 5.90 (d, <i>J</i> = 16.7 Hz, 0.5H), 5.66 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 0.5H), 5.30 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 0.5H), 4.49 – 4.15 (m, 3H), 4.02 – 3.93 (m, 2H), 3.72 – 3.54 (m, 4H), 3.41 (s, 1H), 3.01 (s, 4H), 2.76 – 2.66 (m, 1H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.79 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 1.70 – 1.56 (m, 1H), 1.43 – 1.32 (m, 1H).MS: 481.2 [M+H] ⁺
G-38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.32 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (s, 0.5H), 7.75 (s, 0.5H), 7.47 (d, <i>J</i> = 32.0 Hz, 1H), 6.98 – 6.87 (m, 1H), 6.86 – 6.79 (m, 0.5H), 6.51–6.46 (m, 0.5H), 6.11 (dd, <i>J</i> = 16.8, 1.8 Hz, 0.5H), 5.97 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 0.5H), 5.71 – 5.62 (m, 0.5H), 5.38 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 0.5H), 4.62 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 0.5H), 4.31 (s, 2H), 4.20 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 0.5H), 4.07 – 3.87 (m, 2H), 3.66 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.73 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 0.5H), 2.61 – 2.52 (m, 0.5H), 1.98 (s, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.46 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H).MS: 400.1 [M+H] ⁺
G-39	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (s, 0.5H), 8.02 (s, 0.5H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 0.5H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 0.5H), 7.03 (M, 2H), 6.82 (m, 0.5H), 6.45 (m, 0.5H), 6.08 (d, <i>J</i> = 16.9 Hz, 0.5H), 5.90 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 0.5H), 5.66 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 0.5H), 5.31 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 0.5H), 4.46 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 0.5H), 4.34 (s, 2H), 4.23 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 0.5H), 3.99 (m, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 2.83 (m, 4H), 2.77 – 2.62 (m, 1H), 2.11–2.01 (m, 1H), 1.77–1.69 (m, 1H), 1.66 – 1.41 (m, 2H).MS: 515.3 [M+H] ⁺
G-40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.55–7.53 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 6.95–6.86 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.85–3.80 (m, 1H), 3.71–3.69 (m, 4H), 3.00–2.98 (m, 4H), 2.33–2.30 (m, 1H), 2.21–2.20 (m, 1H), 1.80–1.77 (m, 3H), 1.40–1.20 (m, 4H).MS (ESI) 469.3 [M+H] ⁺
G-41	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.70 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83–7.65 (m, 1H), 7.31–7.05 (m, 2H), 6.79–6.65 (m, 1H), 6.61–6.50 (m, 1H), 6.12–5.97 (dd, 1H), 5.67–5.38 (dd, 1H), 4.79–4.46 (m, 1H), 4.41 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 3.72–3.71 (m, 2H), 3.70 (s, 4H), 3.06–2.89 (m, 0.5H), 2.88 (m, 4H), 2.75 – 2.62 (m, 0.5H), 1.86 – 1.67 (m, 4H), 1.22–1.13 (m, 3H).MS: 513.3 [M+H] ⁺
G-42	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.77–8.74 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78–7.66 (m, 1H), 7.12–7.00 (m, 3H), 6.85–6.79 (m, 0.5H), 6.55–6.49 (m, 0.5H), 6.11–6.07 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 0.5H), 5.95–5.91 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 0.5H), 5.68–5.66 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 0.5H), 5.37–5.34 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 0.5H), 4.48–4.45 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 0.5H), 4.35 (s, 2H), 4.28–4.22 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 0.5H), 4.00–3.89 (m, 2H), 3.62–3.54 (m, 3H), 3.07–2.91 (m, 4H), 2.66–2.64 (m, 2H), 2.08–2.04 (m, 1H), 1.79–1.77 (m, 1H), 1.63–1.59 (m, 1H), 1.45–1.42 (m, 1H).MS (ESI) 513.2 [M+H] ⁺
G-43	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.94 (s, 1H), 8.80 (s, 0.5H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.03–7.01 (m, 1H), 6.85–6.82 (m, 1H), 6.66–6.63 (m, 1H), 6.18–6.08 (m, 2H), 5.72 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 5.54–5.51 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 4.90–4.87 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.21–4.19 (m, 2H), 3.91–3.88 (m, 1H), 3.753–3.70 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.06–3.02 (m, 2H), 2.82–2.78 (m, 1H), 2.03–2.00 (m, 1H), 1.52–1.48 (m, 3H), 1.30–1.25 (m, 1H).MS (ESI) 429.2 [M+H] ⁺
G-44	¹ H NMR (400 MHz, T = 80°C, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.59–6.75 (m, 2H), 6.06 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 5.57 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 4.49–4.65 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.90–4.06 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.60–1.95 (m, 4H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).
G-45	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.90 (s, 0.5H), 8.83 (s, 0.5H), 8.50 (s, 0.5H), 8.30 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 0.5H), 7.03 (m, 1H), 6.87 (m, 0.5H), 6.66 (m, 0.5H), 6.25 – 6.07 (m, 1H), 5.76 – 5.68 (m, 0.5H), 5.53 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 0.5H), 4.93 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.23 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 0.5H), 4.13 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 0.5H), 4.04 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 3.87 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 0.5H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.79 (t, <i>J</i> = 11.3 Hz, 0.5H), 2.44 (m, 0.5H), 1.99 (s, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.50 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 1.12 – 0.92 (m, 4H).MS: 411.2 [M+H] ⁺
G-46	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.92 (s, 0.5H), 8.82 (s, 0.5H), 8.55 (s, 0.5H), 8.27 – 8.24 (m, 1.5H), 7.02 – 6.99 (m, 1H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 16.5, 10.4 Hz, 0.5H), 6.62 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.3 Hz, 0.5H), 6.19 (d, <i>J</i> = 16.6 Hz, 0.5H), 6.06 (d, <i>J</i> = 16.7 Hz, 0.5H), 5.69 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 0.5H), 5.46 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 0.5H), 4.95 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 0.5H), 4.46 – 4.28 (m, 2.5H), 4.24 – 3.97 (m, 2H), 3.93 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 3.44 (td, <i>J</i> = 11.5, 3.4 Hz, 2H), 3.05 – 2.96 (m, 1H), 2.83 – 2.70 (m, 0.5H), 2.42 – 2.32 (m, 0.5H), 2.03 – 1.90 (m, 5H), 1.79 – 1.67 (m, 2H), 1.51 – 1.45 (m, 2H).MS: 455.3 [M+H] ⁺
G-47	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.87 (s, 0.5H), 8.74 (s, 0.5H), 8.37–8.22 (m, 1H), 7.25–7.02 (m, 2H),

	6.92-6.77 (m, 1H), 6.23-6.11 (m, 1H), 5.72 (dd, $J = 10.3, 2.4$ Hz, 0.5H), 5.41 (dd, $J = 10.3, 2.5$ Hz, 0.5H), 4.35 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.10 (dd, $J = 13.4, 5.7$ Hz, 1H), 3.96 – 3.80 (m, 3H), 3.75 – 3.63 (m, 1H), 3.59-3.43 (m, 2H), 3.19 – 3.07 (m, 1H), 2.01 – 1.54 (m, 3H), 1.36-1.34 (m, 1H), 1.28 – 0.79 (m, 2H).MS: 399.3 [M+H] ⁺
G-48	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.47(s, 0.5H), 9.31(s, 0.5H), 8.75(s, 0.5H), 8.55(s, 0.5H), 8.44(s, 1H), 8.07-7.74(m, 1H), 7.17(m, 1H), 6.87-6.83(m, 0.5H), 6.25-6.20(m, 0.5H), 6.20-6.08(m, 1H), 5.73-5.70(m, 0.5H), 5.50-5.48(m, 0.5H), 4.91-4.88(m, 0.5H), 4.41(s, 2H), 4.23-4.02(m, 2H), 3.91(s, 1H), 3.03-3.01(m, 0.5H), 2.60-2.56(m, 0.5H), 2.03-2.00(m, 1H), 1.55-1.50(m, 2H), 1.53-1.50(m, 1H). MS (ESI) 421.1 [M+H] ⁺
G-49	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.93(s, 0.5H), 8.79(s, 0.5H), 8.50(s, 0.5H), 8.29-8.27(m, 1.5H), 7.04-7.00(m, 1H), 6.90-6.84(m, 0.5H), 6.68-6.63(m, 0.5H), 5.72-5.69(d, $J = 6$ Hz, 0.5H), 5.53-5.51(d, $J = 4$ Hz, 0.5H), 4.92-4.89(d, $J = 6$ Hz, 0.5H), 4.36(s, 2H), 4.15-4.02(m, 4H), 3.90-3.86(m, 0.5H), 3.08-3.05(m, 1H), 2.79-2.77(m, 1H), 2.03-2.00(m, 1H), 1.79-1.70(m, 2H), 1.42-1.24(m, 4H).MS (ESI) 399.2 [M+H] ⁺
G-50	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.58 (d, $J = 20.2$ Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.69 – 8.63 (m, 2H), 8.44 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 6.1$ Hz, 1.5H), 7.84 (d, $J = 5.6$ Hz, 0.5H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 6.96 (dd, $J = 16.6, 10.5$ Hz, 0.5H), 6.67 (dd, $J = 16.6, 10.4$ Hz, 0.5H), 6.32 (dd, $J = 16.6, 2.1$ Hz, 0.5H), 6.05 (d, $J = 16.8$ Hz, 0.5H), 5.84 (dd, $J = 10.4, 2.1$ Hz, 0.5H), 5.20 (d, $J = 16.8$ Hz, 0.5H), 4.42 (s, 2H), 4.29 – 4.02 (m, 1H), 3.92 – 3.84 (m, 1H), 3.06 (t, $J = 12.4$ Hz, 1.5H), 2.90 – 2.73 (m, 0.5H), 2.43 – 2.27 (m, 1H), 2.02 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 1.89 – 1.68 (m, 2H), 1.64 – 1.44 (m, 1H).MS: 448.2 [M+H] ⁺
G-51	¹ H NMR (400 MHz, T = 80°C, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.75 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.69 (dd, $J_1 = 10.4$ Hz, $J_2 = 16.8$ Hz, 1H), 6.57 (brs, 1H), 6.09 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 16.8$ Hz, 1H), 5.59 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 10.4$ Hz, 1H), 5.01-5.27 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.99-4.16 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.84-1.99 (m, 1H), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.44-1.60 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).
G-52	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.91 (s, 0.5H), 8.80 (s, 0.5H), 8.52 (s, 0.5H), 8.25 – 8.23 (m, 1.5H), 7.00 – 6.97 (m, 1H), 6.84 (dd, $J = 16.6, 10.5$ Hz, 0.5H), 6.62 (dd, $J = 16.7, 10.3$ Hz, 0.5H), 6.22 (d, $J = 16.5$ Hz, 0.5H), 6.06 (d, $J = 16.1$ Hz, 0.5H), 5.69 (d, $J = 12.3$ Hz, 0.5H), 5.47 (d, $J = 9.2$ Hz, 0.5H), 4.92 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.24 – 3.96 (m, 3H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 3.09 – 2.94 (m, 1H), 2.81 – 2.78 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.08 – 1.89 (m, 7H), 1.79 – 1.67 (m, 2H), 1.51 – 1.42 (m, 1H).MS: 468.2 [M+H] ⁺
G-53	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.22(s, 1H), 8.44(s, 1H), 7.25-7.22(m, 1H), 6.85-6.83(m, 0.5H), 6.65-6.63(m, 0.5H), 6.10-6.05(m, 1H), 5.66-5.64(m, 0.5H), 5.55-5.52(m, 0.5H), 4.37(s, 2H), 4.08-4.07(m, 0.5H), 4.06-4.04(m, 0.5H), 3.95-3.88(m, 1H), 3.09-3.06(m, 1H), 2.82-2.78(m, 1H), 2.58(s, 3H), 2.01-1.98(m, 1H), 1.77-1.72(m, 2H), 1.43(m, 1H). MS (ESI) 402.1 [M+H] ⁺
G-54	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.87 (s, 0.5H), 8.72 (s, 0.5H), 8.43 (s, 0.5H), 8.26 (s, 0.5H), 8.23 (s, 1H), 7.03 – 6.93 (m, 1H), 6.83 (m, 0.5H), 6.63(m, 0.5H), 6.11 (t, $J = 17.7$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 11.6$ Hz, 0.5H), 5.50 (d, $J = 10.5$ Hz, 0.5H), 4.83 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.20 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.26 (s, 1H), 3.02 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.76 (t, $J = 12.1$ Hz, 0.5H), 2.53 (s, 0.5H), 1.97 (s, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.47 (m, 1H).MS: 385.3 [M+H] ⁺
G-55	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.64 – 8.60 (m, 1H), 8.31 – 8.26 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 – 7.82 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.13 – 5.91 (m, 1H), 5.69 – 5.22 (m, 1H), 4.48 – 4.19 (m, 3.5H), 4.00 – 3.79 (m, 1.5 H), 3.06 – 2.60 (m, 2H), 1.97 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 1.76-1.60 (m, 2H), 1.49 – 1.31 (m, 1H).
G-56	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.79-8.77(d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.27-8.25(m, 2H), 6.42-6.40(m, 1H), 4.35(s, 2H), 4.12-4.10(m, 1H), 3.17-3.16(d, $J = 4$ Hz, 1H), 1.69-1.57(m, 6H), 1.57-1.40(m, 2H).
G-57	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.91 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 16.6, 10.4$ Hz, 1H), 6.11 (dd, $J = 31.6, 16.6$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.19 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 28.6, 13.5$ Hz, 1H), 3.01 (q, $J = 13.1, 11.9$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.14 – 1.93 (m, 8H), 1.82 – 1.62 (m, 2H), 1.47 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H).MS:489.3 [M+H] ⁺
G-69	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.71 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.72 (dd, $J = 16.7, 10.5$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.41 – 4.15 (m, 4H), 4.15 – 4.03 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.40 – 3.13 (m, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.05 – 1.93 (m, 1H), 1.84 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 1.73 – 1.60 (m, 1H), 0.98 (s, 1H), 0.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 0.29 (s, 2H).MS:439.1 [M+H] ⁺ .

生物测试

测试例一 Lantha screening 激酶反应实验方法

化合物预先溶解在 100% DMSO 中。室温溶解 10mM 的药物储存液，经 8 vol% DMSO 溶液梯度稀释至终浓度 10-0.005 μ M。384 孔板(Corning 3676)每孔中加入 2.5 μ l 的待测物溶液以及 2.5 μ l 经反应缓冲液稀释的激酶(Invitrogen PV3363)，再加入 5 μ l 的反应缓冲液稀释 5 Fluososcei-PolyGT (Invitrogen PV3610)底物与 ATP (Invitrogen PV3227)的混合物启动反应。其中空白孔(Blank)用反应缓冲液代替激酶，激酶孔(Enzyme)不加入任何药物。在 25℃摇床避光反应 60 分钟后。加入 10 μ l Detection Solution (Invitrogen PV3528 与 EDTA 的混合液，用 TR-FRET 稀释缓冲液进行稀释，EDTA 工作浓度为 5mM，Lanthascreening Tb PY20 antibody 工作浓度为 0.2nM)，于室温摇床反应 30 分钟。在 VictorX5 荧光酶标仪(PerkinElmer)上读板，
10 测定激发波长为 340 nm、发射波长为 500 nm 和 520 nm 的光吸收。

抑制率计算方法(参照 Invitrogen, PV3363 的说明书)如下：

1.Emission rate (ER): Coumarin Emission (520nm)/Fluorescein Emission (500nm)

2. 抑制率(IR): $(ER_{\text{kinase}} - ER_{\text{test compound}}) / (ER_{\text{kinase}} - ER_{\text{blank}}) \times 100\%$ 。用 XLFIT 5.0 软件(英国 IDBS 公司)拟合计算半数抑制浓度 IC50。结果如表 1 所示：

15

表 1 化合物对 BTK WT 的抑制活性

化合物	BTK WT IC50(nM)	化合物	BTK WT IC50(nM)	化合物	BTK WT IC50(nM)
G-2	3	G-3	2	G-4	7
G-5	48	G-7	35	G-9	7
G-10	3	G-11	1	G-12	21
G-13	3	G-14	3	G-15	3
G-16	2	G-17	2	G-18	41
G-21	59	G-22	66	G-23	5
G-24	5	G-25	2	G-26	27
G-27	5	G-28	5	G-31	7
G-32	5	G-33	5	G-34	5
G-37	18	G-38	2	G-39	2
G-41	2	G-42	5	G-44	77
G-45	69	G-47	75	G-51	62
G-53	51	G-54	15	G-58	80
G-59	13	G-60	9	G-61	16
G-63	25	G-64	62	G-65	7
G-66	15	G-70	5	G-71	5
G-72	5	G-73	5	G-74	7
G-75	6	G-76	0.8	G-77	51
G-84	89	G-85	32	G-86	1
G-87	1	G-88	17	G-89	5
G-91	5	G-92	8	G-94	20
G-95	5	G-97	5	G-99	18
G-102	5	G-105	8	G-107	5
G-109	62	G-111	69	G-112	18
G-113	5	G-114	34		

测试例二 细胞内 β BTK Y223 磷酸化检测 HTRF 实验方法

化合物预先溶解在 100% DMSO 中。室温溶解 10mM 的药物储存液，经 5 vol% DMSO 溶液梯度稀释至终浓度 3-0.0014 μ M。将 Ramos 细胞以 4×10^5 /孔的密度种到 96 孔板中，每孔 45 μ l 含 10%(V/V)FBS 的 1640 培养基，每孔中加入 5 μ l 的稀释好的待测物溶液，37 $^{\circ}$ C、5%(V/V)CO₂ 培养 1 小时。加入 10 μ l 过钒酸钠稀释液(无血清的 1640 稀释)，阴性对照孔加入 10 μ l 无血清培养基，25 $^{\circ}$ C 摇床孵育 30 分钟。每孔加入 20 μ l 裂解液(4x 裂解液：封闭母液 25:1)，25 $^{\circ}$ C 摇床孵育 30 分钟。振荡器 800rpm 震荡 1 分钟，取 16 μ l 细胞裂解液加入 384 孔板(Greiner 784075)中，加入 4 μ l 预先混合的抗体溶液(Phospho-BTK d2 抗体和 Phospho-BTK Cryptate 抗体使用检测液稀释 20 倍)，25 $^{\circ}$ C 摇床孵育过夜。在 VictorX5 荧光酶标仪(PerkinElmer)上读板，测定激发波长为 317 nm、发射波长为 500 nm 和 520 nm 的光吸收(参照 Cisbio, 63ADK017PEH 的说明书)。用 XLFIT 5.0 软件(英国 IDBS 公司)拟合计算半数抑制浓度 IC₅₀。结果如表 2 所示：

表 2 化合物对 β BTK Y223 细胞的抑制活性

化合物	β BTK Y223 IC ₅₀ (nM)	化合物	β BTK Y223 IC ₅₀ (nM)	化合物	β BTK Y223 IC ₅₀ (nM)
G-2	5	G-3	11	G-4	23
G-5	59	G-6	29	G-7	11
G-10	7	G-11	2	G-12	80
G-13	45	G-14	3	G-15	5
G-17	16	G-25	2	G-26	47
G-27	11	G-28	10	G-31	11
G-35	35	G-37	12	G-39	3
G-41	3	G-44	107	G-45	109
G-48	62	G-51	80	G-59	16
G-60	24	G-63	50	G-71	3
G-72	4	G-76	2	G-85	43
G-86	5	G-87	4	G-88	56

从表 1 和表 2 可以看出，本发明代表性化合物对酶和细胞具有较高的抑制活性。

测试例三 对野生型 EGFR 激酶的活性抑制测试

以下 z-lyte 测试方法中所用试剂均可购自 Invitrogen。

利用 z-lyte 方法测定待测物对野生型 EGFR 激酶(Invitrogen, PV3872)的抑制活性。

10 uL 野生型 EGFR 激酶反应体系中各组分的工作浓度为：10 μ M ATP，0.8 ng/ μ L 野生型 EGFR 激酶(Invitrogen, PV3872)，2 μ M Tyr04 底物 (Invitrogen, PV3193)。加入待测物后 DMSO 的终浓度为 2 %。

室温溶解 10 mM 的药物储存液经 4 % DMSO 的水梯度稀释至终浓度 10 -0.005 μ M。每孔中加入 2.5 μ L 的待测物溶液以及 5 μ L 经反应缓冲液稀释的野生型 EGFR 激酶与 Tyr04 底物的混合物，再加入 2.5 μ L 的 ATP 启动反应。其中 C1 孔用反应缓冲液代替 ATP，C2 孔不加入任何药物，C3 孔按说明书描述加入磷酸化的底物。在 25 度摇床避光反应 60 分钟后。加入 5 μ L Development Reagent B(Invitrogen，用 TR-FRET 稀释缓冲液进行稀释)，于室温摇床反应 60

分钟。在 VictorX5 荧光酶标仪(PerkinElmer)上读板,测定激发波长为 405 nm、发射波长为 450 nm 和 520 nm 的光吸收(例如, C3_{520nm} 表示 C3 孔在 520 nm 的读值)。

抑制率计算方法(参照 Invitrogen, PV3193 的说明书)如下:

- 1、ER=Coumarin Emission (450nm)/Fluorescein Emission (520nm)
- 5 2、磷酸化率= $(1-((ER \times C3_{520nm}-C3_{450nm})/((C1_{450nm}-C3_{450nm})+ER \times (C3_{520nm}-C1_{520nm})))) \times 100\%$
- 3、抑制率 (IR)=(1-(测试化合物的磷酸化率)/(C2 的磷酸化率)) × 100%
- 用 XLFIT 5.0 软件(英国 IDBS 公司)拟合计算半数抑制浓度 IC₅₀。

表 3 化合物对 EGFR WT 的抑制活性

化合物	EGFR WT IC50(nM)	化合物	EGFR WT IC50(nM)	化合物	EGFR WT IC50(nM)
G-2	1618	G-3	2289	G-4	2374
G-5	1908	G-7	3949	G-9	1009
G-10	1743	G-11	4250	G-12	3852
G-13	1601	G-14	4132	G-15	1216
G-16	2746	G-17	1504	G-18	1602
G-21	8308	G-22	9011	G-23	1795
G-24	1786	G-25	1094	G-26	6694
G-27	3690	G-28	2297	G-31	7932
G-32	5341	G-33	7171	G-34	3169
G-37	3856	G-38	1293	G-39	6309
G-41	2276	G-42	5192	G-44	>10000
G-45	8302	G-47	>10000	G-51	6817
G-54	>10000	G-53	7445	G-58	>10000
G-59	1016	G-60	>10000	G-61	1002
G-63	>10000	G-64	>10000	G-65	>10000
G-66	>10000	G-70	>10000	G-71	1588
G-72	1663	G-73	1564	G-74	1372
G-75	1631	G-76	1365	G-77	>10000
G-84	>10000	G-85	1124	G-86	1185
G-87	1478	G-88	1051	G-109	6817
G-111	>10000	G-112	>10000	G-113	6166
G-114	4132				

从表 3 可以看出,本发明代表性化合物对野生型 EGFR 激酶具有较低的抑制活性。因此

10 本发明示例化合物对 BTK WT 激酶具有选择抑制活性。

测试例四 小鼠体内试验

实验动物: ICR 小鼠, 体重 28-30g, 雄性, 共 12 只, 从斯莱克实验室动物有限公司购买。
于给药前一晚禁食, 给药后 4h 自由饮食。

给药及血样采集: 通过灌胃口服给药 (PO), 给药剂量为 30 mg/kg, 给药体积 10 mL/kg,

15 6 只小鼠进行该实验。一种给药途径 6 只小鼠, 每三只小鼠为一个时间点, 与另外三只小鼠交替时间点采集血样。分别于给药后 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 以及 24 hr 采集 8 个时间点的血样。采集的时候手动控制好动物, 通过小鼠眼底静脉丛采集大约 80 μL 的血液到含 K₂EDTA 的管中。血液样本放在湿冰上, 在 15 分钟内, 通过离心(8000rpm, 4 min, 4℃), 获

得血浆样品，将血浆样品储存在-20℃直至分析。于实验当天配制好化合物。

溶媒辅料信息：DMSO(品牌：Sigma, 批号：SHBD2446V)；2-羟丙基-β-环糊精(品牌：Sigma, 批号：BCBN8227V)，醋酸（品牌：国药集团，批号：20150616），醋酸钠（品牌：GENERAL-REAGENT，批号：P1246037）

5 制备 3 mg/mL 的 PO 给药溶液：溶媒为 5% DMSO 和 95% PH4.5（醋酸醋酸钠）的 20% 2-羟丙基-β-环糊精的溶液，称量 6.47 mg 待测化合物于一个干净的 EP 管中，加 0.108 ml DMSO，涡旋混匀 2-3min，加 2.049 ml PH4.5（醋酸醋酸钠）的 20% 2-羟丙基-β-环糊精的溶液，涡旋 1-2min，超声 1-2min，溶液呈澄清透明状态。

分析方法：采用液相色谱-串联质谱法(型号：Triple Quad™ 4000)分析血浆样品。

10 标曲的配制：配制待测化合物在 ICR 小鼠血浆基质中线性范围为 1.00-3000 ng/mL 的标准曲线，同时配制浓度为 3，500，2400 ng/mL 的低中高浓度的质控样品。

生物样品的处理：将冻存的血浆样品放置冰上解冻，待样品解冻后，放置涡旋仪上涡旋 5min。取 20 μL 血浆样品加至 96 孔板中，再加入 200 μL 含内标地塞米松(品牌：NIFDC，批号：1N2V-DPGY，配制浓度 2000 ng/mL)的乙腈(品牌：默克，批号：1854029643)沉淀蛋白，

15 涡旋混合 5 min，然后在 3700 rpm，4℃离心 15 min，提取上清同样条件下二次离心，最后 2 μL 上清溶液进 LC-MS/MS 分析。本发明部分实施例化合物在相同给药方式下，小鼠体内的药代动力学性质参数如表 4 所示：

表 4 化合物在小鼠体内药代动力学参数

化合物编号	T _{max} (hr)	最高血药浓 C _{max} (ng/mL)	半衰期 T _{1/2} (hr)	曲线下面积 AUC(hr*ng/mL)	口服相对生物利 用度 F (%)
G-7	0.08	1833.3	1.55	1328	25.38
G-14	0.08	1240.0	2.47	1072	13.7
G-23	0.08	878.7	3.25	645	14
G-26	0.08	2403.7	2.12	1288	13.12
G-31	0.25	1237.0	1.72	1839	28.2
G-32	0.50	837.7	1.21	1463	14.7
G-33	0.08	964.0	1.19	1193	15.6
G-34	0.08	1990.0	1.44	1869	28.6
G-37	0.25	672.2	3.26	1723	NA
G-39	0.08	1501.0	2.30	1182	15.2
G-42	0.25	945.0	1.73	1266	12.3
G-60	0.08	351.7	10.57	109	3
G-71	0.08	532.7	11.32	606	7.4
G-72	0.25	10.7	11.32	107	NA
G-91	0.25	2910.0	4.70	3152	21.3
G-111	0.08	3486.7	5.93	2179	79.72
G-114	0.08	1240.0	2.47	1072	13.7

NA 表示为测试。

20 从表 4 可以看出，本发明示例化合物的药代吸收好，具有明显的药代吸收效果，同时表现出良好的生物利用度。研究发现，当与哌啶环连接的氮原子上有取代基时（如甲基），化合物在小鼠体内的药效与未有取代基时相比，有明显的下降（如化合物 G-7 和 G-60，化合物

G-14 和 G-71, 化合物 G-23 和 G-72)。

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。

5