

取代的杂环并环类化合物，其制法与医药上的用途

技术领域

- 5 本发明涉及医药技术领域，特别涉及一种取代的杂环并环类化合物，及其作为 KRAS 基因突变的选择性抑制剂的应用，以及由其制备的药物组合物。

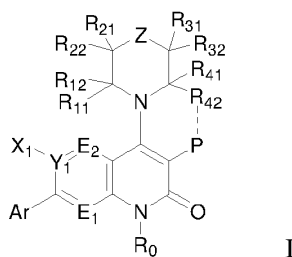
背景技术

- 肺癌是全球发病率最高的癌症，在中国肺癌发病率位居所有癌症中第一位，也是中国发病率和死亡率最高的癌症，根据 2016 年美国癌症协会公布的数据，世界上一年中约 180 万人罹患肺癌，其中接近 80% 的肺癌为非小细胞肺癌(NSCLC)。

- RAS 为一组紧密相关的单体球状蛋白质(21kDa 分子量)，其具有 188-189 个氨基酸且与鸟苷二磷酸 GDP 或鸟苷三磷酸 GTP 结合。RAS 亚家族成员包括 HRAS、KRAS 和 NRAS。RAS 起分子开关作用，当 RAS 含有所结合的 GDP 时，其处于休眠或关闭位置且“无活性”。当细胞暴露于某些促生长性刺激物时，RAS 经诱导而使其所结合的 GDP 15 转化为 GTP，当与 GTP 结合时，RAS“接通”且能够与其他下游靶蛋白质相互作用并活化这些蛋白质。RAS 蛋白自身使 GTP 水解而恢复为 GDP(从而使其自身转换为关闭状态)的固有能能力极低。需要外源性蛋白 GTP 酶活化蛋白(GAP) 将其恢复为关闭状态，GAP 与 RAS 相互作用极大地加速了 GTP 转化为 GDP。RAS 中的任何突变将影响 RAS 与 GAP 的相互作用，以及 GTP 转化为 GDP 的能力，这种突变将导致蛋白质活化时间的延长，20 从而延长细胞信号传导，继而导致细胞继续生长和分裂。由于这种信号传导引起细胞生长和分裂，因此过度活化的 RAS 信号传导最终可导致癌症。在肺癌中，约 32% 的肺癌中确认有 RAS 基因的突变，RAS(HRAS、NRAS 或 KRAS)基因的三种主要亚型中的任意一个突变可导致人肿瘤的发生。有报道指出，在 RAS 基因中突变频率最高的为 KRAS 基因，在 25-30% 肿瘤中检测到 KRAS 突变。与之相比较，NRAS 及 HRAS 家族成员中 25 发生致癌性突变的比率低得多(分别为 8% 及 3%)。最常见的 KRAS 突变发现于 P 环中的残基 G12 及 G13 上以及残基 Q61 上。G12C 突变为 KRAS 基因的频繁突变(甘氨酸-12 突变为半胱氨酸)。在约 13% 的癌症，约 43% 的肺癌及几乎 100% 的 MYH 相关息肉病(家族性结肠癌症候群)中已发现此突变。因此开发选择性抑制 KRAS 突变的抑制剂是一个较好的方向，为了提高对 KRAS 突变抑制活性的同时降低对野生型 KRAS 的抑制活性，30 开发活性更高，选择性更好，毒性更低的新型 RAS 突变体选择性抑制剂具有重要的意义。

发明内容

- 本发明提供了一种结构新颖的取代的杂环并环类化合物，其作为 KRAS 突变的选择性抑制剂，具有活性高，选择性好且毒副作用低等优点。
- 35 在一个方面，本发明提供一种如式(I)所示的化合物、或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或其前药：



I

式中，

Z 为 $\text{N-C(O)-CR}_3=\text{CR}_1\text{R}_2$ 或 $\text{N-C(O)-C}\equiv\text{CR}_4$;

- 5 R_1 、 R_2 各自独立地为氢、卤素、氰基、 NR^aR^b 、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基- C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基- NR^aR^b 、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-3 至 6 元杂环烷基或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基；其中，所述 3 至 6 元杂环烷基或所述 5 或 6 元单环杂芳基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；

R_3 为氢、卤素、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷氧基；

R_4 为氢、卤代 C_{1-3} 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-氰基或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基- C_{1-3} 烷氧基；

- 10 R_{11} 、 R_{12} 相同或不同，各自独立地为氢、卤素、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基；

- 15 R_{21} 、 R_{22} 相同或不同，各自独立地为氢、卤素、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基；

R_{31} 、 R_{32} 相同或不同，各自独立地为氢、卤素、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基；

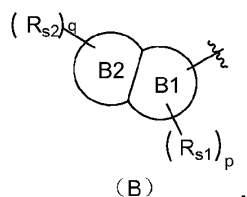
- 20 R_{41} 为氢、卤素、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基；

- 25 当 P 中的虚线为单键时， P 为 O、NH 或 NR^m ； R^m 为 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、-卤代 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-羟基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-氰基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- C_{3-6} 环烷基或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-3 元至 6 元杂环烷基； R_{42} 为 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基(羟基)-、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基(氰基)-、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基(C_{1-6} 烷基)-、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基(卤代 C_{1-6} 烷基)-、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基(C_{1-6} 烷基-羟基)-、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基(C_{1-6} 烷基-氰基)-、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基(C_{1-6} 烷氧基)-、或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基(卤代 C_{1-6} 烷氧基)-；

或当 P 中的虚线为无时， P 为氢、卤素； R_{42} 为氢、卤素、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基；

- 30 Y_1 为 C 时； X_1 为氢、卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、-取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、-取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、-取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、-O-取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、-O-取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、-O-取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、-NH-取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、-N(取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)₂、-NH-取代或未取代的 C_{3-6}

- 环烷基、-NH-取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、-NH(C=O)-取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、-NH(C=O)-C₃₋₆ 环烷基、-NH(SO₂)-取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、-NH(SO₂)-取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、-SO₂-取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、-SO₂-取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、-(C=O)-NR^jR^k、-(C=O)-O-取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、-(C=O)-O-取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基；其中，R^j、R^k 各自独立地为氢或 C₁₋₃ 烷基；或者 R^j、R^k 与相连的氮原子共同形成取代或未取代的 3 至 6 元含氮杂环烷基；所述 3 至 6 元杂环烷基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；所述 3 至 6 元含氮杂环烷基具有 3 至 6 个环原子且其中一个环原子为氮原子、其余环原子中的 0 个、1 个或 2 个环原子任选地为选自 N、O 和 S 的杂原子；所述的“取代”是指基团中的 1、2、3 或 4 个氢原子被各自独立地选自 S 组取代基所取代；
- 或 Y₁ 为 N 时，X₁ 为无；
- 所述 S 组取代基选自：羟基、卤素、硝基、氧代基、-C₁₋₆ 烷基、-卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、苄基、-(CH₂)_u-氰基、-(CH₂)_u-C₁₋₆ 烷氧基、-(CH₂)_u-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-(CH₂)_u-卤代 C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_u-3 至 6 元杂环烷基、-(CH₂)_u-5 或 6 元单环杂芳基、
- 15 -(CH₂)_u-C₃₋₈ 环烷基、-(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-C₃₋₈ 环烷基、-(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-C₁₋₆ 烷氧基、-(CH₂)_u-O-(CH₂)_vOH、-(CH₂)_u-SO₂C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_u-NR_{a0}R_{b0}、-(CH₂)_u-C(O)NR_{a0}R_{b0}、-(CH₂)_u-C(O)C₁₋₆ 烷基、-C(O)OC₁₋₆ 烷基、NR_{a0}C(O)-(CH₂)_u-NR_{a0}R_{b0}、NR_{a0}C(O)-(CH₂)_uOH、NR_{a0}C(O)-卤代 C₁₋₆ 烷基；其中，所述 3 至 6 元杂环烷基或所述 5 或 6 元单环杂芳基各自独立地具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；所述 3 至 6 元杂环烷基、5 或 6 元单环杂芳基任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、氰基、-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷氧基和 C₃₋₆ 环烷基的取代基取代；u、v 各自独立地为 0、1、2、3 或 4；R_{a0}、R_{b0} 各自独立地为氢或 C₁₋₃ 烷基；
- 20 E₁ 为 N 或 CR₅；其中，R₅ 为氢、卤素、氰基、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、-卤代 C₁₋₆ 烷基、-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₃₋₆ 环烷基、-NR^hRⁱ、-C₁₋₄ 烷基-羟基、-C₁₋₄ 烷基-氰基、-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷基或 -C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷氧基；
- 25 E₂ 为 N 或 CR₆；其中，R₆ 为氢、卤素、氰基、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、-卤代 C₁₋₆ 烷基、-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₃₋₆ 环烷基、-NR^hRⁱ、-C₁₋₄ 烷基-羟基、-C₁₋₄ 烷基-氰基、-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷基或 -C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷氧基；
- 条件是 Y₁、E₁、E₂ 不同时为 N；
- 30 Ar 为 C₆₋₁₀ 芳基、5 或 6 元单环杂芳基或 8 至 10 元双环杂芳基；其中，所述 5 或 6 元单环杂芳基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；所述 8 至 10 元双环杂芳基具有 1、2、3、4 或 5 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；且所述 C₆₋₁₀ 芳基、所述 5 或 6 元单环杂芳基或所述 8 至 10 元双环杂芳基为未取代的或被 1、2、3 或 4 个独立选自 R_{s1} 的基团取代；
- 35 或者
- Ar 为式(B)所示结构：



其中, B1 环为苯环或 5 或 6 元单环杂芳基环; B2 环为一个稠合的 5 或 6 元单环杂环烷基环或稠合的 5 或 6 元单环环烷基环; 其中, 所述 5 或 6 元单环杂芳基环或所述稠合的 5 或 6 元单环杂环烷基环具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子;

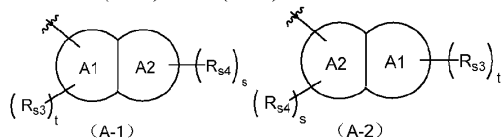
- 5 (Rs1)_p 表示 B1 环上的氢被 p 个 Rs1 取代, p 为 0、1、2 或 3, 每个 Rs1 相同或不同;
(Rs2)_q 表示 B2 环上的氢被 q 个 Rs2 取代, q 为 0、1、2 或 3, 每个 Rs2 相同或不同;

Rs1、Rs2 各自独立地为卤素、氰基、硝基、羟基、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、-卤代 C₁₋₆ 烷基、-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₃₋₆ 环烷基、-NR^eR^d、-C(O)NR^eR^f、-SO₂C₁₋₃ 烷基、-SO₂ 卤代 C₁₋₃ 烷基、-SO₂NR^eR^f、-C₁₋₄ 烷基-羟基、-C₁₋₄ 烷基-氰基、-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、
10 -C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-3 至 6 元杂环烷基、-C₁₋₄ 烷基-NR^eR^f、-C₁₋₄ 烷基-C(O)NR^eR^f、-C₁₋₄ 烷基-SO₂C₁₋₃ 烷基或 C₂₋₄ 炔基; 其中, 所述 3 至 6 元杂环烷基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子;

- R₀ 为 -C₁₋₆ 烷基、-C₃₋₆ 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 或 6 元单环杂芳基、
15 8 至 10 元双环杂芳基、7 至 11 元螺环烷基、-C₁₋₃ 烷基-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₃ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、-NR^e-C₆₋₁₀ 芳基、-O-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₃ 烷基-3 至 6 元杂环烷基、-C₁₋₃ 烷基-C₃₋₆ 环烷基, 其中, 所述 3 至 6 元杂环烷基、所述 5 或 6 元单环杂芳基或所述 8 至 10 元双环杂芳基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子; 且所述的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基、7 至 11 元螺环烷基为未取代的或被 1、2、3 或 4 个独立选自 R_{s3} 的基团取代; 所述的
20 的 -C₁₋₃ 烷基-为未取代的或被 1、2、3 或 4 个独立选自 C₁₋₃ 烷基取代;

或者

R₀ 为式(A-1)或式(A-2)所示结构:



- 其中, A1 环为苯环或 5 或 6 元单环杂芳基环; A2 环为一个稠合的 5 或 6 元单环杂
25 环烷基环或稠合的 5 或 6 元单环环烷基环; 其中, 所述 5 或 6 元单环杂芳基环或所述稠合的 5 或 6 元单环杂环烷基环具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子;

(Rs3)_t 表示 A1 环上的氢被 t 个 Rs3 取代, t 为 0、1、2 或 3, 每个 Rs3 相同或不同;

(Rs4)_s 表示 A2 环上的氢被 s 个 Rs4 取代, s 为 0、1、2 或 3, 每个 Rs4 相同或不同;

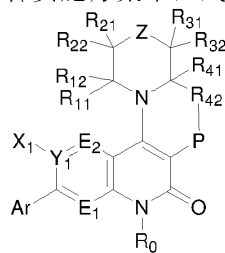
- Rs3、Rs4 各自独立地为卤素、氰基、羟基、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、-卤代 C₁₋₆ 烷基、
30 -卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₃₋₆ 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、-NR^hRⁱ、-C(O)NR^eR^f、-SO₂C₁₋₃ 烷基、-SO₂ 卤代 C₁₋₃ 烷基、-SO₂NR^eR^f、-C₁₋₃ 烷基-羟基、-C₁₋₃ 烷基-C₂₋₄ 炔基、-C₁₋₃ 烷基-氰基、-C₁₋₃ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₃ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₃ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₃ 烷基-3 至 6 元杂环烷基、-C₁₋₃ 烷基-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₃ 烷基-NR^eR^f、-C₁₋₃ 烷基-C(O)NR^eR^f、

-C₁₋₃ 烷基-SO₂C₁₋₃ 烷基或 C₂₋₄ 炔基；其中，所述 3 至 6 元杂环烷基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；且所述的 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₃ 烷基-、-C₃₋₆ 环烷基、3 至 6 元杂环烷基任选地被 1、2 或 3 个独立选自卤素、甲基、乙基、丙基（正丙基）、异丙基、三氟甲基、氨基、N(CH₃)₂、羟基、羧基的取代基取代；

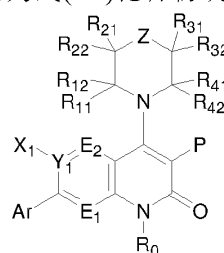
5 R^a、R^b、R^c、R^f、R^g 各自独立地为氢或 C₁₋₃ 烷基；

R^c、R^d、R^h、Rⁱ 各自独立地为氢、-C₁₋₃ 烷基、-C(O)C₁₋₃ 烷基或 -CO₂C₁₋₃ 烷基。

在本发明的一种实施方案中，式(I)所示的化合物为式(I-1)化合物或式(I-2)化合物；



I-1

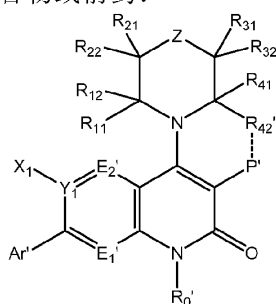


I-2

式 I-1 中，P 为 O、NH 或 NR^m；R^m 为 -C₁₋₆ 烷基、-卤代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基-羟基、
10 -C₁₋₆ 烷基-氰基、-C₁₋₆ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 烷基-C₃₋₆ 环烷基或 -C₁₋₆ 烷基-3 元至 6 元杂环烷基；R₄₂ 为 -(C=O)-、-C₁₋₃ 烷基-、-C₁₋₃ 烷基(羟基)-、-C₁₋₃ 烷基(氰基)-、-C₁₋₃ 烷基(C₁₋₆ 烷基)-、-C₁₋₃ 烷基(卤代 C₁₋₆ 烷基)-、-C₁₋₃ 烷基(C₁₋₆ 烷基-羟基)-、-C₁₋₃ 烷基(C₁₋₆ 烷基-氰基)-、-C₁₋₃ 烷基(C₁₋₆ 烷氧基)-、或 -C₁₋₃ 烷基(卤代 C₁₋₆ 烷氧基)-；
R₁₁、R₁₂、R₂₁、R₂₂、R₃₁、R₃₂、R₄₁、Z、R₀、Ar、E₁、E₂、X₁、Y₁ 定义同前；

15 式 I-2 中，P 为氢、卤素；R₄₂ 为氢、卤素、-C₁₋₃ 烷基、-卤代 C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷基-羟基、-C₁₋₃ 烷基-氰基、-C₁₋₃ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₃ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷氧基或 -C₁₋₃ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷氧基；R₁₁、R₁₂、R₂₁、R₂₂、R₃₁、R₃₂、R₄₁、Z、R₀、Ar、E₁、E₂、X₁、Y₁ 定义同前。

20 在另一个方面，本发明提供一种如式(IA)所示的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，溶剂合物或前药：



IA

式中，

Z 为 N-C(O)-CR₃=CR₁R₂ 或 N-C(O)-C≡CR₄；

25 R₁、R₂ 各自独立地为氢、卤素、氰基、NR^aR^b、-C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷基-羟基、-C₁₋₃ 烷基-氰基、-C₁₋₃ 烷基-C₁₋₃ 烷氧基、-C₁₋₃ 烷基-NR^aR^b、-C₁₋₃ 烷基-3 至 6 元杂环烷基或 -C₁₋₃ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基；其中，所述 3 至 6 元杂环烷基或所述 5 或 6

元单环杂芳基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；

R_3 为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷氧基；

R_4 为氢、卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基或 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-3} 烷氧基；

R_{11} 、 R_{12} 相同或不同，各自独立地为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基；

R_{21} 、 R_{22} 相同或不同，各自独立地为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基；

R_{31} 、 R_{32} 相同或不同，各自独立地为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基；

R_{41} 为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基；

15 当 P' 中的虚线为单键时， P' 为 O、NH 或 NR^m ； R^m 为-氘代 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基、-卤代 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-6}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-6} 环烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基-3 元至 6 元杂环烷基； R_{42}' 为 $-C_{1-3}$ 烷基- $(C=O)-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基-、 $-C_{1-3}$ 烷基(羟基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(氰基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(C_{1-6} 烷基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(卤代 C_{1-6} 烷基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(C_{1-6} 烷基-羟基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(C_{1-6} 烷基-氰基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(C_{1-6} 烷氧基)-、或 $-C_{1-3}$ 烷基(卤代 C_{1-6} 烷氧基)-；

20 或当 P' 中的虚线为无时， P' 为氢、卤素； R_{42}' 为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基；

Y_1 为 C 时； X_1 为氢、卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、-取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、
25 -取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、-取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、-O-取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、-O-取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、-O-取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、-NH-取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、-N(取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)₂、-NH-取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、-NH-取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、-NH(C=O)-取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、
30 -NH(C=O)- C_{3-6} 环烷基、-NH(SO₂)-取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、-NH(SO₂)-取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、-SO₂-取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、-SO₂-取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、
- $(C=O)-NR^jR^k-$ 、 $-(C=O)-O-$ 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、 $-(C=O)-O-$ 取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基；其中， R^j 、 R^k 各自独立地为氢或 C_{1-3} 烷基；或者 R^j 、 R^k 与相连的氮原子共同形成取代或未取代的 3 至 6 元含氮杂环烷基；所述 3 至 6 元杂环烷基具有 1、2 或 3 个选自 N、
35 O 和 S 的杂原子作为环原子；所述 3 至 6 元含氮杂环烷基具有 3 至 6 个环原子且其中一个环原子为氮原子、其余环原子中的 0 个、1 个或 2 个环原子任选地为选自 N、O 和 S 的杂原子；所述的“取代”是指基团中的 1、2、3 或 4 个氢原子被各自独立地选自 S 组取代基所取代；

或 Y_1 为 N 时， X_1 为无；

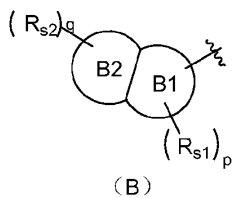
所述 S 组取代基选自：羟基、卤素、硝基、氧代基、-C₁₋₆ 烷基、-卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、苄基、-(CH₂)_u-氰基、-(CH₂)_u-C₁₋₆ 烷氧基、-(CH₂)_u-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-(CH₂)_u-卤代 C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_u-3 至 6 元杂环烷基、-(CH₂)_u-5 或 6 元单环杂芳基、-(CH₂)_u-C₃₋₈ 环烷基、-(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-C₃₋₈ 环烷基、-(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-C₁₋₆ 烷氧基、
 5 -(CH₂)_u-O-(CH₂)_vOH、-(CH₂)_u-SO₂C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_u-NR_{a0}R_{b0}、-(CH₂)_u-C(O)NR_{a0}R_{b0}、-(CH₂)_u-C(O)C₁₋₆ 烷基、-C(O)OC₁₋₆ 烷基、NR_{a0}C(O)-(CH₂)_u-NR_{a0}R_{b0}、NR_{a0}C(O)-(CH₂)_uOH、NR_{a0}C(O)-卤代 C₁₋₆ 烷基；其中，所述 3 至 6 元杂环烷基或所述 5 或 6 元单环杂芳基各自独立地具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；所述 3 至 6 元杂环烷基、5 或 6 元单环杂芳基任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、氰基、-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷氧基和 C₃₋₆ 环烷基的取代基取代；u、v 各自独立地为 0、1、2、3 或 4；R_{a0}、R_{b0} 各自独立地为氢或 C₁₋₃ 烷基；

E₁' 为 N 或 CR₅'；其中，R₅' 为氢、卤素、氰基、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、-卤代 C₁₋₆ 烷基、-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₃₋₆ 环烷基、-O-C₃₋₆ 环烷基、-NR^h_i、-C₁₋₄ 烷基-羟基、-C₁₋₄ 烷基-氰基、-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷基或 -C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷氧基；
 15 E₂' 为 N 或 CR₆'；其中，R₆' 为氢、卤素、氰基、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、-卤代 C₁₋₆ 烷基、-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₃₋₆ 环烷基、-O-C₃₋₆ 环烷基、-NR^h_i、-C₁₋₄ 烷基-羟基、-C₁₋₄ 烷基-氰基、-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷基或 -C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷氧基；

条件是 Y₁、E₁'、E₂' 不同时为 N；

Ar' 为 C₆₋₁₀ 芳基、5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基或吡啶酮基；其中，
 20 所述 5 或 6 元单环杂芳基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；所述 8 至 10 元双环杂芳基具有 1、2、3、4 或 5 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；且所述 C₆₋₁₀ 芳基、所述 5 或 6 元单环杂芳基、所述 8 至 10 元双环杂芳基和所述吡啶酮基为未取代的或被 1、2、3 或 4 个独立选自 R_{s1} 的基团取代；

或者 Ar' 为式 (B) 所示结构：



25 其中，B1 环为苯环或 5 或 6 元单环杂芳基环；B2 环为一个稠合的 5 或 6 元单环杂环烷基环或稠合的 5 或 6 元单环杂环烷基环；其中，所述 5 或 6 元单环杂芳基环或所述稠合的 5 或 6 元单环杂环烷基环具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；

(R_{s1})_p 表示 B1 环上的氢被 p 个 R_{s1} 取代，p 为 0、1、2 或 3，每个 R_{s1} 相同或不同；

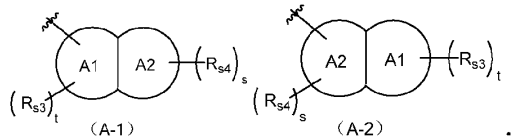
30 (R_{s2})_q 表示 B2 环上的氢被 q 个 R_{s2} 取代，q 为 0、1、2 或 3，每个 R_{s2} 相同或不同；

R_{s1}、R_{s2} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、羟基、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、-卤代 C₁₋₆ 烷基、-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₃₋₆ 环烷基、-NR^e_d、-C(O)NR^e_f、-SO₂C₁₋₃ 烷基、-SO₂ 卤代 C₁₋₃ 烷基、-SO₂NR^e_f、-C₁₋₄ 烷基-羟基、-C₁₋₄ 烷基-氰基、-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-3 至 6 元杂环烷基、-C₁₋₄ 烷基-NR^e_f、-C₁₋₄ 烷基-C(O)NR^e_f、-C₁₋₄ 烷基-SO₂C₁₋₃ 烷基或 C₂₋₄ 炔基；其中，所述 3
 35

至 6 元杂环烷基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；

- R_0' 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基、7 至 11 元螺环烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{6-10} 芳基、 $-C_{1-3}$ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、 $-NR^g-C_{6-10}$ 芳基、 $-O-C_{6-10}$ 芳基、 $-C_{1-3}$ 烷基-3 至 6 元杂环烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{3-6} 环烷基或吡啶酮基，其中，所述 3 至 6 元杂环烷基、所述 5 或 6 元单环杂芳基或所述 8 至 10 元双环杂芳基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；且所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基、7 至 11 元螺环烷基和吡啶酮基为未取代的或被 1、2、3 或 4 个独立选自 R_{s3} 的基团取代；所述的 $-C_{1-3}$ 烷基-为未取代的或被 1、2、3 或 4 个独立选自 C_{1-3} 烷基取代；

- 10 或者 R_0' 为式(A-1)或式(A-2)所示结构：



其中，A1 环为苯环或 5 或 6 元单环杂芳基环；A2 环为一个稠合的 5 或 6 元单环杂环烷基环或稠合的 5 或 6 元单环环烷基环；其中，所述 5 或 6 元单环杂芳基环或所述稠合的 5 或 6 元单环杂环烷基环具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；

- 15 $(R_{s3})_t$ 表示 A1 环上的氢被 t 个 R_{s3} 取代，t 为 0、1、2 或 3，每个 R_{s3} 相同或不同；

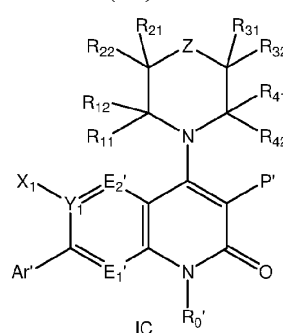
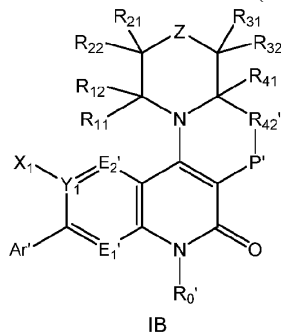
$(R_{s4})_s$ 表示 A2 环上的氢被 s 个 R_{s4} 取代，s 为 0、1、2 或 3，每个 R_{s4} 相同或不同；

- R_{s3} 、 R_{s4} 各自独立地为卤素、氰基、羟基、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-6} 烷基、-卤代 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、 $-NR^hR^i$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-SO_2C_{1-3}$ 烷基、 $-SO_2$ 卤代 C_{1-3} 烷基、 $-SO_2NR^eR^f$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{2-4} 炔基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-3 至 6 元杂环烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{3-6} 环烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基- $-NR^eR^f$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基- $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基- $-SO_2C_{1-3}$ 烷基或 C_{2-4} 炔基；其中，所述 3 至 6 元杂环烷基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；且所述的 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-、 $-C_{3-6}$ 环烷基、3 至 6 元杂环烷基任选地被 1、2 或 3 个独立选自卤素、甲基、乙基、丙基（正丙基）、异丙基、三氟甲基、氨基、 $N(CH_3)_2$ 、羟基、羧基的取代基取代；

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^f 、 R^g 各自独立地为氢或 C_{1-3} 烷基；

R^c 、 R^d 、 R^h 、 R^i 各自独立地为氢、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C(O)C_{1-3}$ 烷基或 $-CO_2C_{1-3}$ 烷基。

在本发明的一种实施方案中，式(IA)所示的化合物为式(IB)化合物或式(IC)化合物；



式 IB 中, P' 为 O、NH 或 NR^m; R^m 为-氘代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基、-卤代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基-羟基、-C₁₋₆ 烷基-氰基、-C₁₋₆ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 烷基-C₃₋₆ 环烷基或-C₁₋₆ 烷基-3 元至 6 元杂环烷基; R₄₂' 为-C₁₋₃ 烷基-(C=O)-、-(C=O)-、-C₁₋₃ 烷基-、-C₁₋₃ 烷基(羟基)-、-C₁₋₃ 烷基(氰基)-、-C₁₋₃ 烷基(C₁₋₆ 烷基)-、-C₁₋₃ 烷基(卤代 C₁₋₆ 烷基)-、-C₁₋₃ 烷基(C₁₋₆ 烷基-羟基)-、-C₁₋₃ 烷基(C₁₋₆ 烷基-氰基)-、-C₁₋₃ 烷基(C₁₋₆ 烷氧基)-、或-C₁₋₃ 烷基(卤代 C₁₋₆ 烷氧基)-; R₁₁、R₁₂、R₂₁、R₂₂、R₃₁、R₃₂、R₄₁、Z、R₀'、Ar'、E₁'、E₂'、X₁、Y₁ 定义同前;

式 IC 中, P' 为氢或卤素; R₄₂' 为氢、卤素、-C₁₋₃ 烷基、-卤代 C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷基-羟基、-C₁₋₃ 烷基-氰基、-C₁₋₃ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₃ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷基或-C₁₋₃ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷氧基; R₁₁、R₁₂、R₂₁、R₂₂、R₃₁、R₃₂、R₄₁、Z、R₀'、Ar'、E₁'、E₂'、X₁、Y₁ 定义同前。

在本发明的一种实施方案中, 式 IB 中, P' 为 O、NH 或 NR^m; R^m 为-氘代 C₁₋₆ 烷基或-C₁₋₆ 烷基; R₄₂' 为-C₁₋₃ 烷基-(C=O)-、-(C=O)-或-C₁₋₃ 烷基-。

在本发明的一种实施方案中, 式 IB 中, P' 为 O、NH 或 NR^m; R^m 为-氘代 C₁₋₃ 烷基或-C₁₋₃ 烷基; R₄₂' 为-C₁₋₃ 烷基-(C=O)-、-(C=O)-或-C₁₋₃ 烷基-。

在本发明的一种实施方案中, 式 IB 中, P' 为 O、NH 或 NR^m; R^m 为氘代甲基、氘代乙基、氘代正丙基、氘代异丙基、甲基、乙基、正丙基或异丙基; R₄₂' 为-CH₂-(C=O)-、-CH₂CH₂-(C=O)-、-(C=O)-、-CH₂-、-CH₂CH₂-或-CH₂CH₂CH₂-。

在本发明的一种实施方案中, 式 IB 中, P' 为 NH 或 NR^m; R^m 为-氘代 C₁₋₆ 烷基或-C₁₋₆ 烷基; R₄₂' 为-C₁₋₃ 烷基-(C=O)-或-(C=O)-。

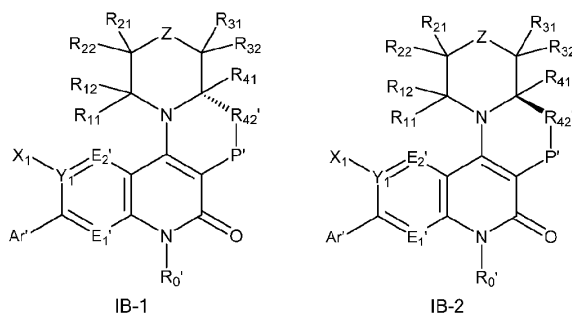
在本发明的一种实施方案中, 式 IB 中, P' 为 NH 或 NR^m; R^m 为-氘代 C₁₋₃ 烷基或-C₁₋₃ 烷基; R₄₂' 为-C₁₋₃ 烷基-(C=O)-或-(C=O)-。

在本发明的一种实施方案中, 式 IB 中, P' 为 NH 或 NR^m; R^m 为氘代甲基或甲基; R₄₂' 为-CH₂-(C=O)-、-CH₂CH₂-(C=O)-或-(C=O)-。

在本发明的一种实施方案中, 式 IB 中, P' 为 O; R₄₂' 为-C₁₋₃ 烷基-。

在本发明的一种实施方案中, 式 IB 中, P' 为 O; R₄₂' 为-CH₂-。

在本发明的一种实施方案中, 式 (IB) 所示的化合物为式 (IB-1) 化合物或式 (IB-2) 化合物;



式 (IB-1)、式 (IB-2) 中, R₂₁、R₂₂、R₁₁、R₁₂、R₃₁、R₃₂、R₄₁、R₄₂'、Z、P'、R₀'、Ar'、E₁'、E₂'、X₁、Y₁ 定义同前。

在本发明的一种实施方案中, 式 IB-1 中, P' 为 O、NH 或 NR^m; R^m 为-氘代 C₁₋₆ 烷

基或-C₁₋₆烷基；R_{42'}为-C₁₋₃烷基-(C=O)-、-(C=O)-或-C₁₋₃烷基-。

在本发明的一种实施方案中，式IB-1中，P'为NH或NR^m；R^m为-氘代C₁₋₆烷基或-C₁₋₆烷基；R_{42'}为-C₁₋₃烷基-(C=O)-或-(C=O)-。

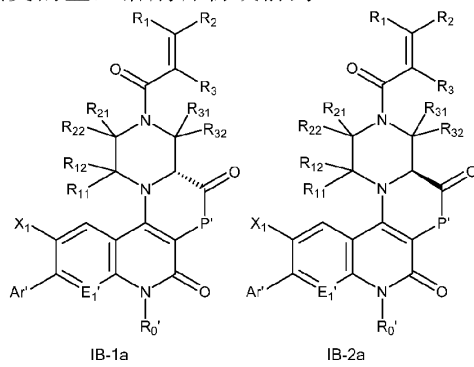
在本发明的一种实施方案中，式IB-1中，P'为NH或NR^m；R^m为-氘代C₁₋₃烷基或-C₁₋₃烷基；R_{42'}为-C₁₋₃烷基-(C=O)-或-(C=O)-。

在本发明的一种实施方案中，式IB-1中，P'为NH或NR^m；R^m为氘代甲基或甲基；R_{42'}为-CH₂-(C=O)-、-CH₂CH₂-(C=O)-或-(C=O)-。

在本发明的一种实施方案中，式IB-1中，P'为O；R_{42'}为-C₁₋₃烷基-。

在本发明的一种实施方案中，式IB-1中，P'为O；R_{42'}为-CH₂-。

在另一个方面，本发明提供一种式(IB-1a)或式(IB-2a)所示化合物，或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，溶剂合物或前药：



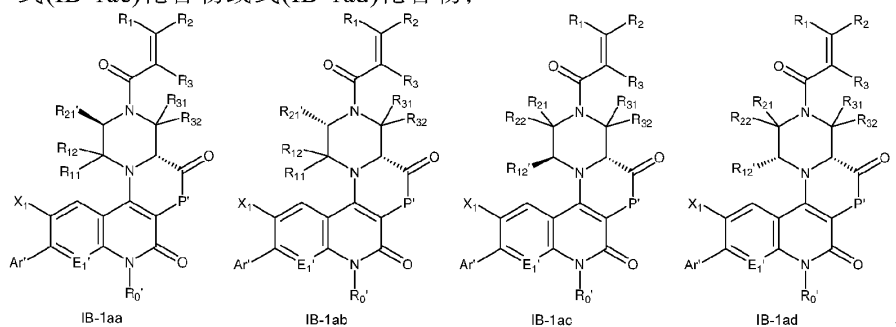
其中R₁、R₂、R₃、R₂₁、R₂₂、R₁₂、R₁₁、R₃₁、R₃₂、P'、R_{0'}、Ar'、E_{1'}、X₁定义同前。

在本发明的一种实施方案中，式IB-1a中，P'为NH或NR^m；R^m为-氘代C₁₋₆烷基或-C₁₋₆烷基。

在本发明的一种实施方案中，式IB-1a中，P'为NH或NR^m；R^m为-氘代C₁₋₃烷基或-C₁₋₃烷基。

在本发明的一种实施方案中，式IB-1a中，P'为NH或NR^m；R^m为氘代甲基或甲基。

在本发明的一种实施方案中，式(IB-1a)所示的化合物为式(IB-1aa)化合物、式(IB-1ab)化合物、式(IB-1ac)化合物或式(IB-1ad)化合物；

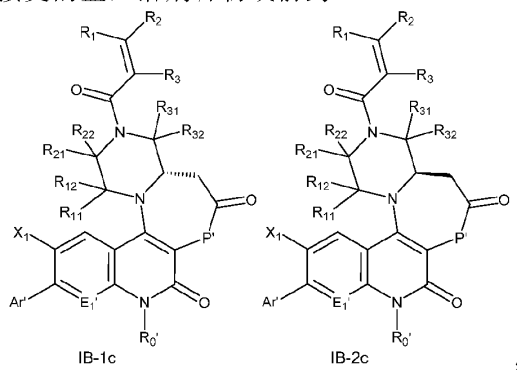


其中式(IB-1aa)、式(IB-1ab)中，R_{21'}独立为卤素、-C₁₋₃烷基、-卤代C₁₋₃烷基、-C₁₋₃烷基-羟基、-C₁₋₃烷基-氰基、-C₁₋₃烷基-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃烷基-卤代C₁₋₆烷基或-C₁₋₃烷

基-卤代 C_{1-6} 烷氧基; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{12} 、 R_{11} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 P' 、 R_0' 、 Ar' 、 E_1' 、 X_1 定义同前;

式(IB-1ac)、式(IB-1ad)中, R_{12}' 独立为卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 P' 、 R_0' 、 Ar' 、 E_1' 、 X_1 定义同前。

- 5 在另一个方面, 本发明提供一种式(IB-1c)或式(IB-2c)所示化合物, 或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式, 或其药学上可接受的盐, 溶剂合物或前药:



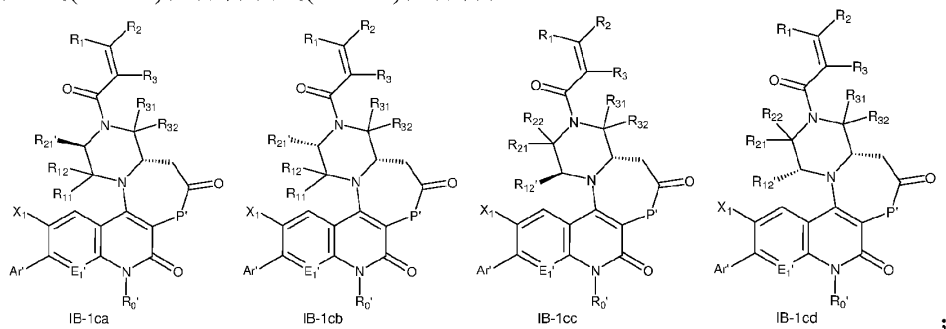
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{12} 、 R_{11} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 P' 、 R_0' 、 Ar' 、 E_1' 、 X_1 定义同前。

- 10 在本发明的一种实施方案中, 式 IB-1c 中, P' 为 NH 或 NR^m ; R^m 为-氘代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基。

在本发明的一种实施方案中, 式 IB-1c 中, P' 为 NH 或 NR^m ; R^m 为-氘代 C_{1-3} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基。

在本发明的一种实施方案中, 式 IB-1c 中, P' 为 NH 或 NR^m ; R^m 为氘代甲基或甲基。

- 15 在本发明的一种实施方案中, 式(IB-1c)所示的化合物为式(IB-1ca)化合物、式(IB-1cb)化合物、式(IB-1cc)化合物或式(IB-1cd)化合物;



其中式(IB-1ca)、式(IB-1cb)中, R_{21}' 独立为卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{12} 、 R_{11} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 P' 、 R_0' 、 Ar' 、 E_1' 、 X_1 定义同前;

式(IB-1cc)、式(IB-1cd)中, R_{12}' 独立为卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 P' 、 R_0' 、 Ar' 、 E_1' 、 X_1 定义同前。

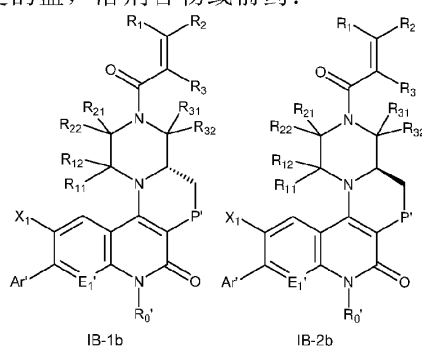
在本发明的一种实施方案中, 式 IB-1a、式 IB-1c、式 IB-2a 和式 IB-2c 中, P' 独立

为 NH 或 NR^m ; R^m 为-氘代 C_{1-6} 烷基或- C_{1-6} 烷基。

在本发明的一种实施方案中, 式 IB-1a、式 IB-1c、式 IB-2a 和式 IB-2c 中, P' 独立为 NH 或 NR^m ; R^m 为-氘代 C_{1-3} 烷基或- C_{1-3} 烷基。

在本发明的一种实施方案中, 式 IB-1a、式 IB-1c、式 IB-2a 和式 IB-2c 中, P' 独立为 NH 或 NR^m ; R^m 为氘代甲基、氘代乙基、氘代正丙基、氘代异丙基、甲基、乙基、正丙基或异丙基。

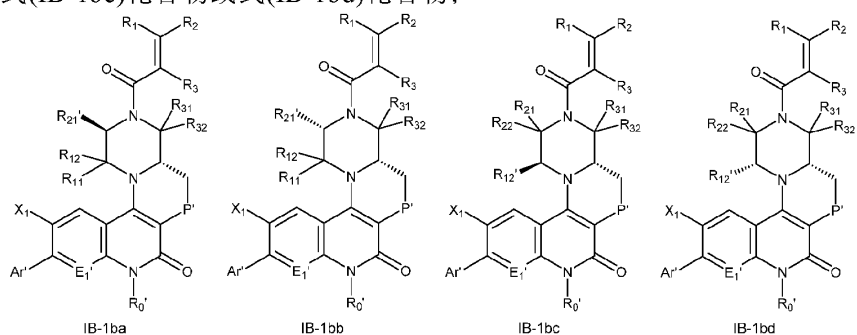
在另一个方面, 本发明提供一种式 (IB-1b) 或式 (IB-2b) 所示化合物, 或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式, 或其药学上可接受的盐, 溶剂合物或前药:



10

其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{12} 、 R_{11} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 P' 、 R_0' 、 Ar' 、 E_1' 、 X_1 定义同前。

在本发明的一种实施方案中, 式 (IB-1b) 所示的化合物为式 (IB-1ba) 化合物、式 (IB-1bb) 化合物、式 (IB-1bc) 化合物或式 (IB-1bd) 化合物:



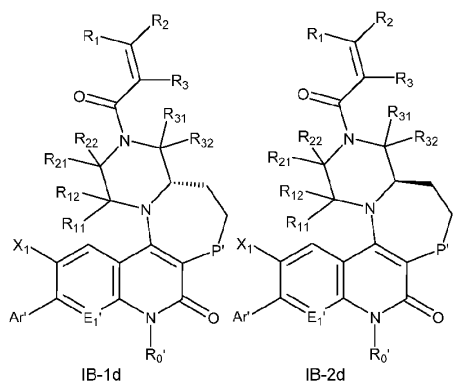
15

其中式 (IB-1ba)、式 (IB-1bb) 中, R_{21}' 独立为卤素、- C_{1-3} 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、- C_{1-3} 烷基-羟基、- C_{1-3} 烷基-氰基、- C_{1-3} 烷基- C_{1-6} 烷氧基、- C_{1-3} 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或- C_{1-3} 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{12} 、 R_{11} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 P' 、 R_0' 、 Ar' 、 E_1' 、 X_1 定义同前;

式 (IB-1bc)、式 (IB-1bd) 中, R_{12}' 独立为卤素、- C_{1-3} 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、- C_{1-3} 烷基-羟基、- C_{1-3} 烷基-氰基、- C_{1-3} 烷基- C_{1-6} 烷氧基、- C_{1-3} 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或- C_{1-3} 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 P' 、 R_0' 、 Ar' 、 E_1' 、 X_1 定义同前。

20

在另一个方面, 本发明提供一种式 (IB-1d) 或式 (IB-2d) 所示化合物, 或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式, 或其药学上可接受的盐, 溶剂合物或前药:



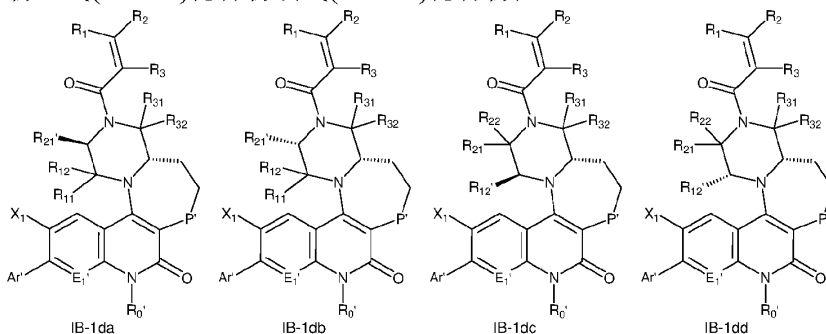
IB-1d

IB-2d

;

其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{12} 、 R_{11} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 P' 、 R_0' 、 Ar' 、 E_1' 、 X_1 定义同前。

在本发明的一种实施方案中, 式(IB-1d)所示的化合物为式(IB-1da)化合物、式(IB-1db)化合物、式(IB-1dc)化合物或式(IB-1dd)化合物;



IB-1da

IB-1db

IB-1dc

IB-1dd

;

其中式(IB-1da)、式(IB-1db)中, R_{21}' 独立为卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{12} 、 R_{11} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 P' 、 R_0' 、 Ar' 、 E_1' 、 X_1 定义同前;

式(IB-1dc)、式(IB-1dd)中, R_{12}' 独立为卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 P' 、 R_0' 、 Ar' 、 E_1' 、 X_1 定义同前。

在本发明的一种实施方案中, 式 IB-1b、式 IB-1d、式 IB-2b、式 IB-2d 中, P' 独立为 O。

在本发明的一种实施方案中, R_{21}' 、 R_{12}' 各自独立为 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基或 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基。

在本发明的一种实施方案中, R_{21}' 、 R_{12}' 各自独立为 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-CH_2$ -羟基、 $-CH_2$ -氰基或 $-CH_2$ - C_{1-3} 烷氧基。

在本发明的一种实施方案中, R_{21}' 、 R_{12}' 各自独立为甲基、乙基、正丙基或异丙基。

在本发明的一种实施方案中, X_1 为氢、卤素、-取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、-取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、或-O-取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 所述的“取代”是指基团中的 1、2、3 或 4 个氢原子被各自独立地选自 S 组取代基所取代。

在本发明的一种实施方案中, X_1 为氢、卤素、未取代的 C_{1-3} 烷基、未取代的 C_{3-6} 环烷基或-O-未取代的 C_{1-3} 烷基。

在本发明的一种实施方案中, X_1 为氢、氟、氯、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基。

在本发明的一种实施方案中, X_1 为氟、氯或环丙基。

在本发明的一种实施方案中, Y_1 为 C; E_1' 为 N 或 CR_5' ; E_2' 为 CR_6' ; R_5' 、 R_6' 各自定义同前。

在本发明的一种实施方案中, Y_1 为 C; E_1' 为 CR_5' ; E_2' 为 N; R_5' 定义同前。

在本发明的一种实施方案中, Y_1 为 C; E_1' 为 N 或 CR_5' ; E_2' 为 CH; R_5' 定义同前。

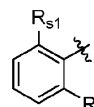
在本发明的一种实施方案中, Y_1 为 C; E_1' 为 N 或 CF; E_2' 为 CH。

在本发明的一种实施方案中, Ar' 为苯基、5 或 6 元单环杂芳基或吡啶酮基; 且所述苯基、5 或 6 元单环杂芳基和吡啶酮基为未取代的或被 1、2、3 或 4 个独立选自下述基团取代: 卤素、氰基、羟基、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-NR^cR^d$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- NR^eR^f ; 其中 R^e 、 R^f 各自独立地为氢或 C_{1-3} 烷基; R^c 、 R^d 各自独立地为氢、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C(O)C_{1-3}$ 烷基或 $-CO_2C_{1-3}$ 烷基。

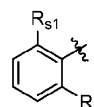
在本发明的一种实施方案中, Ar' 为苯基或吡啶酮基; 且所述苯基和吡啶酮基为未取代的或被 1、2、3 或 4 个独立选自下述基团取代: 氟、氯、溴、氰基、羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-NH_2$ 、 $-CH_2-NHCH_3$ 、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 。

在本发明的一种实施方案中, Ar' 为苯基; 所述苯基被 1 个选自 R_{s1} 的基团取代; R_{s1} 为卤素、氰基、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-6} 烷基、-卤代 C_{1-6} 烷氧基或 $-C_{3-6}$ 环烷基。

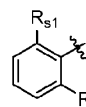
在本发明的一种实施方案中, Ar' 选自如下结构:



在本发明的一种实施方案中, Ar' 选自如下结构:



在本发明的一种实施方案中, Ar' 选自如下结构:

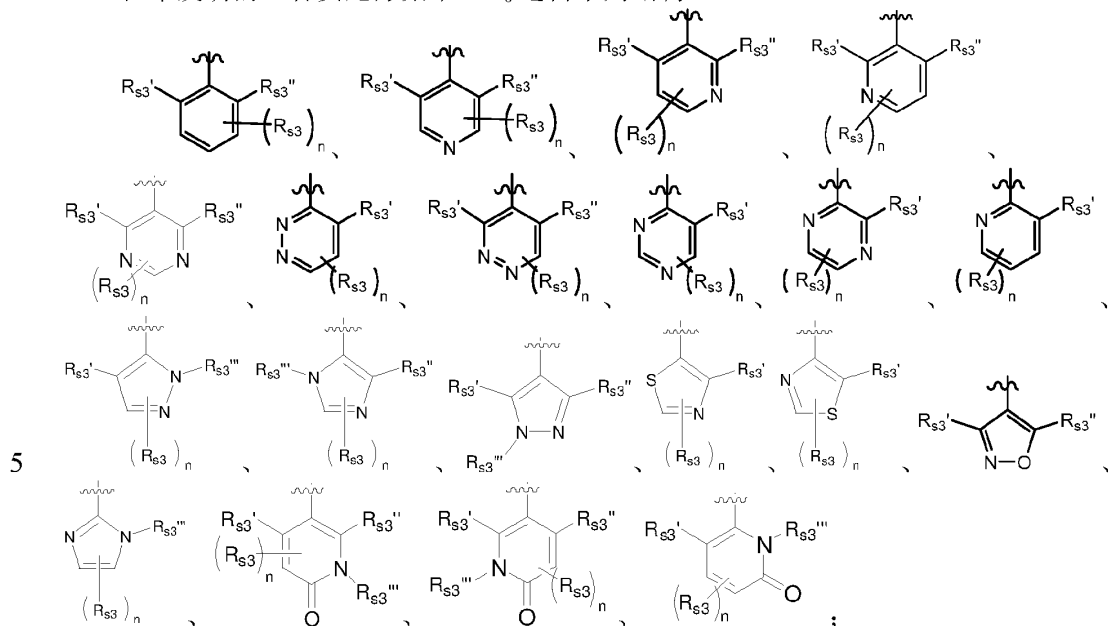


在本发明的一种实施方案中, R_0' 为苯基、5 或 6 元单环杂芳基或吡啶酮基, 其中, 所述 5 或 6 元单环杂芳基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子; 且所述的苯基、5 或 6 元单环杂芳基和吡啶酮基为未取代的或被 1、2、3 或 4 个独立选自 R_{s3} 的基团取代。

在本发明的一种实施方案中, R_0' 为苯基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或吡啶酮基, 且所述的苯基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和吡啶酮基为未

取代的或被 1、2、3 或 4 个独立选自 R_{s3} 的基团取代。

在本发明的一种实施方案中， R_0 选自下列结构：



在上述各结构中， R_{s3}' 相同或不同，各自独立选自氢、卤素、氰基、羟基、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-6} 烷基、-卤代 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-NR^hR^i$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基和 $-C_{1-3}$ 烷基- $-NR^eR^f$ ；且所述的 $-C_{3-6}$ 环烷基任选地被 1、2 或 3 个独立选自卤素、甲基、乙基、丙基（正丙基）、异丙基、三氟甲基、氨基、 $N(CH_3)_2$ 、羟基、羧基的取代基取代；其中 R^e 、 R^f 各自独立地为氢或 C_{1-3} 烷基； R^h 、 R^i 各自独立地为氢、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C(O)C_{1-3}$ 烷基或 $-CO_2C_{1-3}$ 烷基；

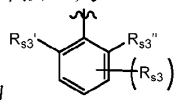
在上述各结构中， R_{s3}'' 相同或不同，各自独立选自氢、卤素、氰基、羟基、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-6} 烷基、-卤代 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-NR^hR^i$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基和 $-C_{1-3}$ 烷基- $-NR^eR^f$ ；且所述的 $-C_{3-6}$ 环烷基任选地被 1、2 或 3 个独立选自卤素、甲基、乙基、丙基（正丙基）、异丙基、三氟甲基、氨基、 $N(CH_3)_2$ 、羟基、羧基的取代基取代；其中 R^e 、 R^f 各自独立地为氢或 C_{1-3} 烷基； R^h 、 R^i 各自独立地为氢、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C(O)C_{1-3}$ 烷基或 $-CO_2C_{1-3}$ 烷基；

在上述各结构中， R_{s3}''' 相同或不同，各自独立选自氢、 $-C_{1-6}$ 烷基、-卤代 C_{1-6} 烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基- $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基-羟基和 $-C_{1-4}$ 烷基- $-NR^eR^f$ ；且所述的 $-C_{3-6}$ 环烷基任选地被 1、2 或 3 个独立选自卤素、甲基、乙基、丙基（正丙基）、异丙基、三氟甲基、氨基、 $N(CH_3)_2$ 、羟基、羧基的取代基取代；其中 R^e 、 R^f 各自独立地为氢或 C_{1-3} 烷基；

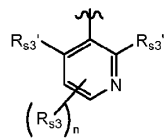
在上述各结构中， R_{s3} 相同或不同，各自独立选自卤素、氰基、羟基、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-6} 烷基、-卤代 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、 $-NR^hR^i$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-SO_2C_{1-3}$ 烷基、 $-SO_2$ 卤代 C_{1-3} 烷基、 $-SO_2NR^eR^f$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基- $-C_{2-4}$ 炔基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-3 至 6 元杂环烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基- $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-

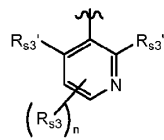
- NR^eR^f、-C₁₋₃烷基-C(O)NR^eR^f、-C₁₋₃烷基-SO₂C₁₋₃烷基或 C₂₋₄炔基；其中，所述 3 至 6 元杂环烷基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；且所述的 C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃烷基-、-C₃₋₆环烷基、3 至 6 元杂环烷基任选地被 1、2 或 3 个独立选自卤素、甲基、乙基、丙基（正丙基）、异丙基、三氟甲基、氨基、N(CH₃)₂、羟基、羧基的取代基取代；其中 R^h、Rⁱ 各自独立地为氢、-C₁₋₃烷基、-C(O)C₁₋₃烷基或 -CO₂C₁₋₃烷基；R^e、R^f 各自独立地为氢或 C₁₋₃烷基；

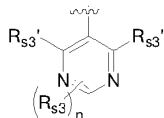
上述各结构中，n 相同或不同，各自独立为 0、1、2 或 3。

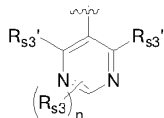


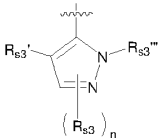
- 在本发明的一种实施方案中，R₀'为 -C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、-卤代 C₁₋₆烷基、-卤代 C₁₋₆烷氧基、-C₃₋₆环烷基、-NR^hRⁱ、-C(O)NR^eR^f、-C₁₋₃烷基-羟基和 -C₁₋₃烷基-NR^eR^f；且所述的 -C₃₋₆环烷基任选地被 1、2 或 3 个独立选自卤素、甲基、乙基、丙基（正丙基）、异丙基、三氟甲基、氨基、N(CH₃)₂、羟基、羧基的取代基取代；其中 R^e、R^f 各自独立地为氢或 C₁₋₃烷基；R^h、Rⁱ 各自独立地为氢、-C₁₋₃烷基、-C(O)C₁₋₃烷基或 -CO₂C₁₋₃烷基；R_{s3''}为异丙基；n 为 0。在一实施方案中，所述 R_{s3''}在所述苯环平面的下方。

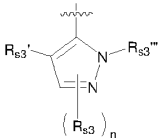


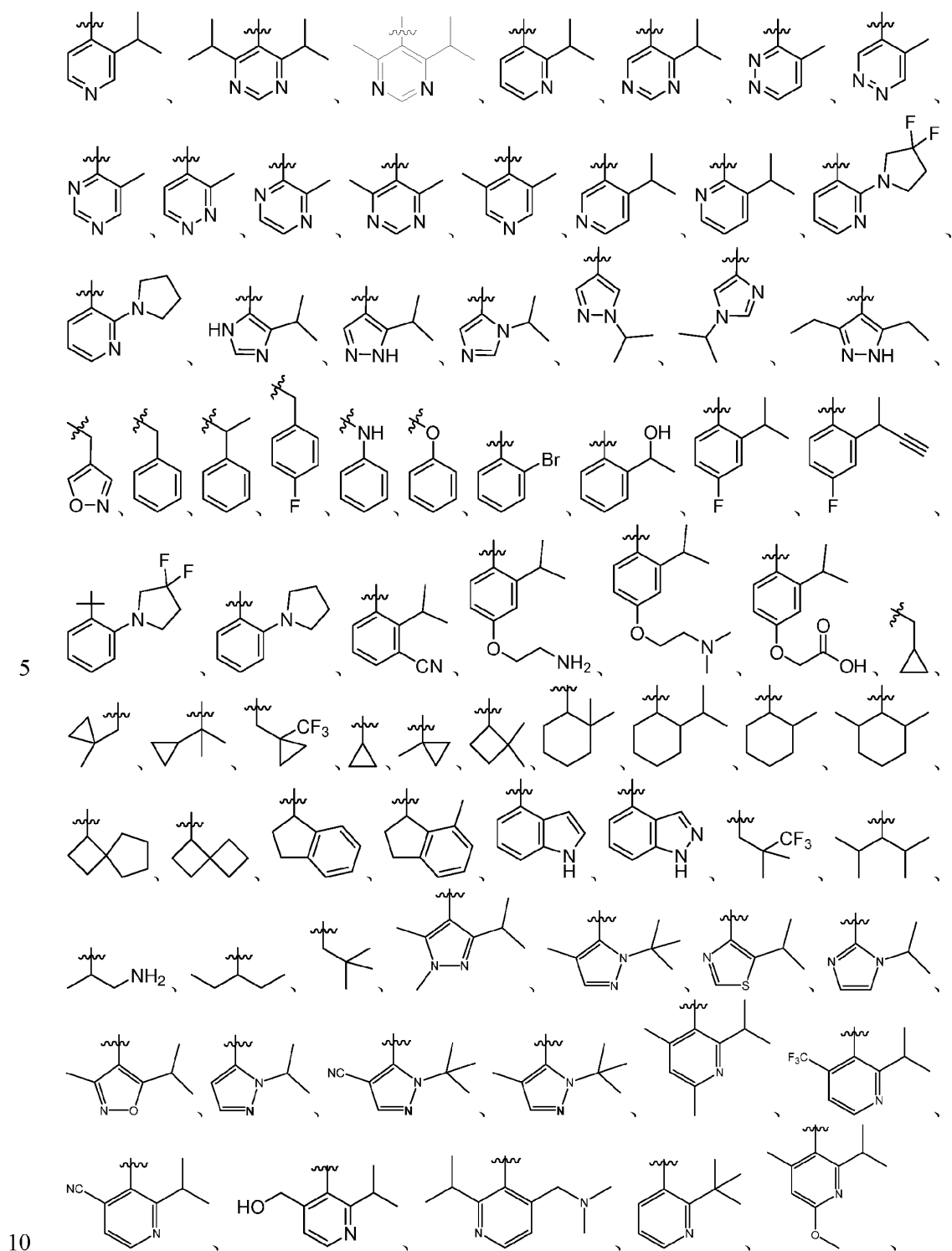
- 在本发明的一种实施方案中，R₀'选自下列结构： ；R_{s3'}为氢、卤素、氰基、羟基、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、-卤代 C₁₋₆烷基、-卤代 C₁₋₆烷氧基、-C₃₋₆环烷基、-NR^hRⁱ、-C(O)NR^eR^f、-C₁₋₃烷基-羟基和 -C₁₋₃烷基-NR^eR^f；且所述的 -C₃₋₆环烷基任选地被 1、2 或 3 个独立选自卤素、甲基、乙基、丙基（正丙基）、异丙基、三氟甲基、氨基、N(CH₃)₂、羟基、羧基的取代基取代；其中 R^e、R^f 各自独立地为氢或 C₁₋₃烷基；R^h、Rⁱ 各自独立地为氢、-C₁₋₃烷基、-C(O)C₁₋₃烷基或 -CO₂C₁₋₃烷基；R_{s3''}为异丙基；R_{s3}为 -C₁₋₆烷基；n 为 0 或 1。在一实施方案中，所述 R_{s3''}在所述吡啶环平面的下方。

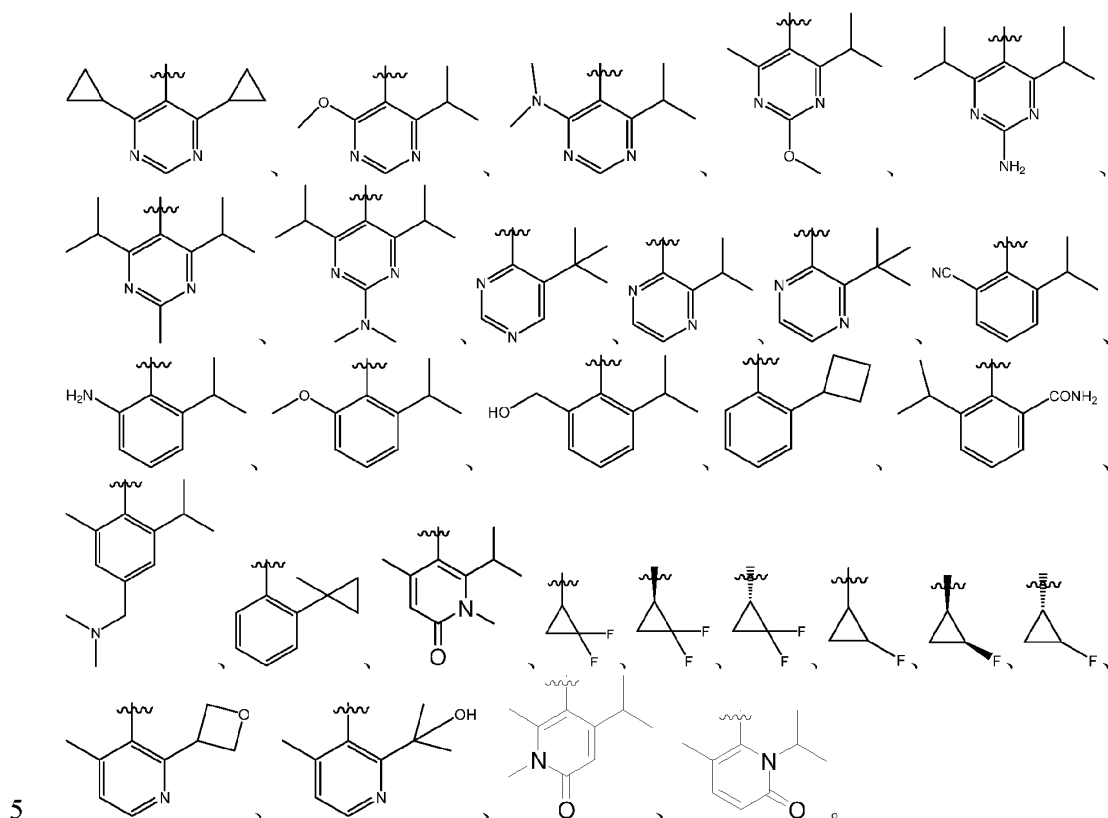


- 在本发明的一种实施方案中，R₀'选自下列结构： ；R_{s3'}为氢、卤素、氰基、羟基、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、-卤代 C₁₋₆烷基、-卤代 C₁₋₆烷氧基、-C₃₋₆环烷基、-NR^hRⁱ、-C(O)NR^eR^f、-C₁₋₃烷基-羟基和 -C₁₋₃烷基-NR^eR^f；且所述的 -C₃₋₆环烷基任选地被 1、2 或 3 个独立选自卤素、甲基、乙基、丙基（正丙基）、异丙基、三氟甲基、氨基、N(CH₃)₂、羟基、羧基的取代基取代；其中 R^e、R^f 各自独立地为氢或 C₁₋₃烷基；R^h、Rⁱ 各自独立地为氢、-C₁₋₃烷基、-C(O)C₁₋₃烷基或 -CO₂C₁₋₃烷基；R_{s3''}为异丙基；n 为 0。在一实施方案中，所述 R_{s3''}在所述嘧啶环平面的下方。

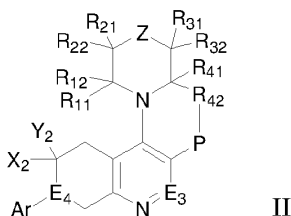


- 在本发明的一种实施方案中，R₀'选自下列结构： ；R_{s3'}为氢、卤素、氰基、羟基、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、-卤代 C₁₋₆烷基、-卤代 C₁₋₆烷氧基、-C₃₋₆环烷基、





在另一个方面，本发明提供一种式(II)所示的化合物、或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或其前药，



10 式中，

Z 为 $N-C(O)-CR_3=CR_1R_2$ 或 $N-C(O)-C\equiv CR_4$;

R_1 、 R_2 各自独立地为氢、卤素、氰基、 NR^aR^b 、 $-C_{1-3}$ 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-3} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基- NR^aR^b 、 $-C_{1-3}$ 烷基-3 至 6 元杂环烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基；其中，所述 3 至 6 元杂环烷基或所述 5 或 6 元单环杂芳基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；

R_3 为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷氧基；

R_4 为氢、卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基或 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-3} 烷氧基；

R_{11} 、 R_{12} 相同或不同，各自独立地为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基；

R_{21} 、 R_{22} 相同或不同, 各自独立地为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基;

5 R_{31} 、 R_{32} 相同或不同, 各自独立地为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基;

R_{41} 为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基;

10 P 为 O、NH 或 NR^m ; R^m 为 $-C_{1-6}$ 烷基、-卤代 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-6}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-6} 环烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基-3 元至 6 元杂环烷基;

R_{42} 为 $-(C=O)-$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基(羟基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(氰基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(C_{1-6} 烷基)、 $-C_{1-3}$ 烷基(卤代 C_{1-6} 烷基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(C_{1-6} 烷基-羟基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(C_{1-6} 烷基-氰基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(C_{1-6} 烷氧基)-、或 $-C_{1-3}$ 烷基(卤代 C_{1-6} 烷氧基)-;

15 X_2 、 Y_2 相同或不同, 各自独立地为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基;

20 或 X_2 、 Y_2 与其相邻的碳原子共同形成取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基或取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基; 所述 3 至 6 元杂环烷基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子; 所述的“取代”是指基团中的 1、2、3 或 4 个氢原子被各自独立地选自 S 组取代基所取代;

E_3 为 N 或 C-L- R_5 ; 其中,

25 L 为一个键、 $-CR_{L1}R_{L2}-$ 、 $-O-(CR_{L1}R_{L2})_{t1}-$ 或 $-NH-(CR_{L3}R_{L4})_{t2}-$; 其中, R_{L1} 、 R_{L2} 、 R_{L3} 、 R_{L4} 相同或不同, 各自独立地为氢、卤素、羟基、羟甲基、羟乙基、 $-C_{1-3}$ 烷基或氧代基; $t1$ 、 $t2$ 各自独立地为 0、1、2、3 或 4; R_{L1} 与 R_{L2} 中或者 R_{L3} 与 R_{L4} 中, 当其中一个为氧代基时, 另一个则不存在;

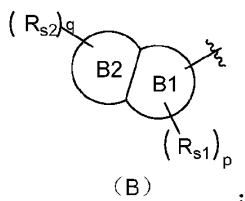
30 R_5 为氢、卤素、羟基、-取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、-取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、-取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、-O-取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、-O-取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、-O-取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、 $-SO_2$ -取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、 $-SO_2$ -取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、 $-SO_2$ -取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、-取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基或 $NR_{51}R_{52}$; 其中, R_{51} 、 R_{52} 各自独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、 $-SO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-SO_2C_{3-6}$ 环烷基、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基或 $-C(O)$ 卤代 C_{1-6} 烷基; 或者 R_{51} 和 R_{52} 与相连的氮原子共同形成取代或未取代的 3 至 6 元含氮杂环烷基; 其中, 所述 3 至 6 元杂环烷基、5 或 6 元单环杂芳基各自独立地具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子; 所述 3 至 6 元含氮杂环烷基具有 3 至 6 个环原子且其中一个环原子为氮原子、其余环原子中的 0 个、1 个或 2 个环原子任选地为选自 N、O 和 S 的杂原子; 所述的“取代”是指基团中的 1、2、3 或 4 个氢原子被各自独立地选自 S 组取代基所取代;

所述 S 组取代基选自: 羟基、卤素、硝基、氧代基、 $-C_{1-6}$ 烷基、-卤代 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、苄基、 $-(CH_2)_n$ -氰基、 $-(CH_2)_n$ - C_{1-6} 烷氧基、 $-(CH_2)_n$ -卤代 C_{1-6} 烷氧基

- 基、 $-(CH_2)_u$ -卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_u$ -3 至 6 元杂环烷基、 $-(CH_2)_u$ -5 或 6 元单环杂芳基、 $-(CH_2)_u$ - C_{3-8} 环烷基、 $-(CH_2)_u$ -O- $(CH_2)_v$ - C_{3-8} 环烷基、 $-(CH_2)_u$ -O- $(CH_2)_v$ - C_{1-6} 烷氧基、 $-(CH_2)_u$ -O- $(CH_2)_v$ OH、 $-(CH_2)_u$ -SO₂ C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_u$ -NR_{a0}R_{b0}、 $-(CH_2)_u$ -C(O)NR_{a0}R_{b0}、 $-(CH_2)_u$ -C(O) C_{1-6} 烷基、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、NR_{a0}C(O)- $(CH_2)_u$ -NR_{a0}R_{b0}、NR_{a0}C(O)- $(CH_2)_u$ OH、NR_{a0}C(O)-卤代 C_{1-6} 烷基；其中，所述 3 至 6 元杂环烷基或所述 5 或 6 元单环杂芳基各自独立地具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；所述 3 至 6 元杂环烷基、5 或 6 元单环杂芳基任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代；u、v 各自独立地为 0、1、2、3 或 4；R_{a0}、R_{b0} 各自独立地为氢或 C_{1-3} 烷基；
- 10 E₄ 为 N 或 CH；
- Ar 为 C_{6-10} 芳基、5 或 6 元单环杂芳基或 8 至 10 元双环杂芳基；其中，所述 5 或 6 元单环杂芳基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；所述 8 至 10 元双环杂芳基具有 1、2、3、4 或 5 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；且所述 C_{6-10} 芳基、所述 5 或 6 元单环杂芳基或所述 8 至 10 元双环杂芳基为未取代的或被 1、2、3 或 4 个独立选自 R_{s1} 的基团取代；

或者

Ar 为式(B)所示结构：



- 其中，B1 环为苯环或 5 或 6 元单环杂芳基环；B2 环为一个耦合的 5 或 6 元单环杂环烷基环或耦合的 5 或 6 元单环杂芳基环；其中，所述 5 或 6 元单环杂芳基环或所述耦合的 5 或 6 元单环杂环烷基环具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；
- (R_{s1})_p 表示 B1 环上的氢被 p 个 R_{s1} 取代，p 为 0、1、2 或 3，每个 R_{s1} 相同或不同；
- (R_{s2})_q 表示 B2 环上的氢被 q 个 R_{s2} 取代，q 为 0、1、2 或 3，每个 R_{s2} 相同或不同；
- R_{s1}、R_{s2} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、羟基、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-6} 烷基、-卤代 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-NR^eR^f$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-SO_2C_{1-3}$ 烷基、 $-SO_2$ 卤代 C_{1-3} 烷基、 $-SO_2NR^eR^f$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-4}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基-3 至 6 元杂环烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $-NR^eR^f$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $-SO_2C_{1-3}$ 烷基或 C_{2-4} 炔基；其中，所述 3 至 6 元杂环烷基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；

- 30 R^a、R^b、R^c、R^f 各自独立地为氢或 C_{1-3} 烷基；

R^c、R^d 各自独立地为氢、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C(O)C_{1-3}$ 烷基、 $-CO_2C_{1-3}$ 烷基。

- 在本发明的一种实施方案中，R_{s1}、R_{s2} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-NR^eR^f$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-SO_2C_{1-3}$ 烷基、 $-SO_2$ 卤代 C_{1-3} 烷基、 $-SO_2NR^eR^f$ 、 $-C_{1-2}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-2}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-2}$ 烷基- C_{1-3} 烷氧基、 $-C_{1-2}$ 烷基-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-2}$ 烷基-卤代 C_{1-3} 烷氧基、 $-C_{1-2}$ 烷基-3 至

6 元杂环烷基、-C₁₋₂ 烷基-NR^eR^f、-C₁₋₂ 烷基-C(O)NR^eR^f、-C₁₋₂ 烷基-SO₂C₁₋₃ 烷基或 C₂₋₄ 炔基；其中，R^e、R^d 各自独立地为氢、-C₁₋₃ 烷基、-C(O)C₁₋₃ 烷基、-CO₂C₁₋₃ 烷基；R^e、R^f 各自独立地为氢或 C₁₋₃ 烷基。

在本发明的一种实施方案中，R_{s1}、R_{s2} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、羟基、-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、-C₃₋₆ 环烷基、-NR^eR^d、-C(O)NR^eR^f、-SO₂C₁₋₃ 烷基、-SO₂ 卤代 C₁₋₃ 烷基、-SO₂NR^eR^f、-CH₂-羟基、-CH₂-氰基、-CH₂-C₁₋₃ 烷氧基、-CH₂-卤代 C₁₋₃ 烷基、-CH₂-卤代 C₁₋₃ 烷氧基、-CH₂-3 至 6 元杂环烷基、-CH₂-NR^eR^f、-CH₂-C(O)NR^eR^f、-CH₂-SO₂C₁₋₃ 烷基或 C₂₋₄ 炔基；其中，R^e 为氢、-C₁₋₃ 烷基、-C(O)CH₃ 或 -CO₂CH₃；R^e、R^f、R^d 各自独立地为氢或 C₁₋₃ 烷基。

在本发明的一种实施方案中，R_{s1}、R_{s2} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、羟基、-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、-C₃₋₆ 环烷基、-NR^eR^d、-C(O)NR^eR^f、-CH₂-羟基、-CH₂-氰基；其中，R^e 为氢、-C(O)CH₃ 或 -CO₂CH₃；R^e、R^f、R^d 各自独立地为氢或 C₁₋₃ 烷基。

在本发明的一种实施方案中，R_{s1} 和 R_{s2} 中，所述的 C₃₋₆ 环烷基选自：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、环丁酮、环丁烷-1,2-二酮、环戊酮、环戊烷-1,3-二酮、环己酮、环己烷-1,3-二酮。

在本发明的一种实施方案中，R_{s1} 和 R_{s2} 中，所述的 3 至 6 元杂环烷基选自：氮丙环、环氧乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、噁唑烷、1,3-二氧戊环、咪唑烷、四氢呋喃、四氢噻吩、四氢吡咯、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-1,1-二氧化物、四氢吡喃、1,3-噁唑烷、六氢噻啶、1,4-二噁烷。

在本发明的一种实施方案中，R_{s1}、R_{s2} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基（正丙氧基）、异丙氧基、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、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、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、-NR^eR^d、-C(O)NR^eR^f、-CH₂-羟基、-CH₂-氰基；其中，R^e 为氢、-C(O)CH₃ 或 -CO₂CH₃；R^e、R^f、R^d 各自独立地为氢、甲基或乙基。

在本发明的一种实施方案中，R_{s3}、R_{s4} 各自独立地为卤素、氰基、羟基、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、-C₃₋₆ 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、氨基、NHCH₃、N(CH₃)₂、-C(O)NR^eR^f、-SO₂C₁₋₃ 烷基、-SO₂ 卤代 C₁₋₃ 烷基、-SO₂NR^eR^f、-C₁₋₂ 烷基-羟基、-C₁₋₂ 烷基-乙炔基、-C₁₋₂ 烷基-氰基、-C₁₋₂ 烷基-C₁₋₃ 烷氧基、-C₁₋₂ 烷基-卤代 C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₂ 烷基-卤代 C₁₋₃ 烷氧基、-C₁₋₂ 烷基-3 至 6 元杂环烷基、-C₁₋₂ 烷基-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₂ 烷基-NR^eR^f、-C₁₋₂ 烷基-C(O)NR^eR^f、-C₁₋₂ 烷基-SO₂C₁₋₃ 烷基或乙炔基；其中，所述的 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₃ 烷氧基、-C₁₋₂ 烷基-、-C₃₋₆ 环烷基、3 至 6 元杂环烷基任选地被 1、2 或 3 个独立选自卤素、甲基、乙基、丙基（正丙基）、异丙基、三氟甲基、氨基、N(CH₃)₂、羟基、羧基的取代基取代；R^e、R^f 各自独立地为氢或 C₁₋₃ 烷基。

在本发明的一种实施方案中，R_{s3}、R_{s4} 各自独立地为卤素、氰基、羟基、C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基、-C₃₋₆ 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、氨基、NHCH₃、N(CH₃)₂、-C(O)NR^eR^f、-SO₂C₁₋₃ 烷基、-SO₂ 卤代 C₁₋₃ 烷基、-SO₂NR^eR^f、-CH₂-

羟基、-CH₂-乙炔基、-CH₂-氰基、-CH₂-C₁₋₃ 烷氧基、-CH₂-卤代 C₁₋₃ 烷基、-CH₂-卤代 C₁₋₃ 烷氧基、-CH₂-3 至 6 元杂环烷基、-CH₂-C₃₋₆ 环烷基、-CH₂-NR^eR^f、-CH₂-C(O)NR^eR^f、-CH₂-SO₂C₁₋₃ 烷基或乙炔基；其中，所述的 C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₃ 烷氧基、-CH₂-、-C₃₋₆ 环烷基、3 至 6 元杂环烷基任选地被 1、2 或 3 个独立选自卤素、甲基、乙基、丙基（正丙基）、
5 异丙基、三氟甲基、氨基、N(CH₃)₂、羟基、羧基的取代基取代；R^e、R^f 各自独立地为氢或 C₁₋₃ 烷基。

在本发明的一种实施方案中，R_{s3}、R_{s4} 各自独立地为卤素、氰基、羟基、C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₃ 烷氧基、卤代 C₁₋₃ 烷基、-C₃₋₆ 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、氨基、NHCH₃、N(CH₃)₂、-CH₂-羟基、-CH₂-乙炔基；其中，所述的 C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₃ 烷氧基、-CH₂-、-C₃₋₆ 环烷基、
10 3 至 6 元杂环烷基任选地被 1、2 或 3 个独立选自卤素、甲基、乙基、丙基（正丙基）、异丙基、三氟甲基、氨基、N(CH₃)₂、羟基、羧基的取代基取代。

在本发明的一种实施方案中，R_{s3} 和 R_{s4} 中，所述 C₃₋₆ 环烷基选自：环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

在本发明的一种实施方案中，R_{s3} 和 R_{s4} 中，所述 3 至 6 元杂环烷基选自：氮丙环、
15 环氧乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢噻吩、四氢吡咯、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-1,1-二氧化物、四氢吡喃。

在本发明的一种实施方案中，R_{s3}、R_{s4} 各自独立地为卤素、氰基、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、仲丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基（正丙氧基）、异丙氧基、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
20 甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮丙环、环氧乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢噻吩、四氢吡咯、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-1,1-二氧化物、四氢吡喃、氨基、NHCH₃、N(CH₃)₂、-CH₂-羟基、-CH₂-乙炔基；其中所述的甲基、乙基、正丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基（正丙氧基）、-CH₂-、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢噻吩、四氢
25 吡咯、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-1,1-二氧化物、四氢吡喃任选地被 1、2 或 3 个独立选自卤素、甲基、乙基、丙基（正丙基）、异丙基、三氟甲基、氨基、N(CH₃)₂、羟基、羧基的取代基取代。

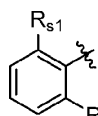
在本发明的一种实施方案中，所述 S 组取代基选自：羟基、卤素、硝基、氧代基、-C₁₋₃ 烷基、羟基取代的 C₁₋₃ 烷基、苄基、-(CH₂)_u-氰基、-(CH₂)_u-C₁₋₃ 烷氧基、-(CH₂)_u-
30 卤代 C₁₋₃ 烷氧基、-(CH₂)_u-卤代 C₁₋₃ 烷基、-(CH₂)_u-3 至 6 元杂环烷基、-(CH₂)_u-5 或 6 元单环杂芳基、-(CH₂)_u-C₃₋₆ 环烷基、-(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-C₃₋₆ 环烷基、-(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-C₁₋₃ 烷氧基、-(CH₂)_u-O-(CH₂)_vOH、-(CH₂)_u-SO₂C₁₋₃ 烷基、-(CH₂)_u-NR_{a0}R_{b0}、-(CH₂)_u-C(O)NR_{a0}R_{b0}、-(CH₂)_u-C(O)C₁₋₃ 烷基、-C(O)OC₁₋₃ 烷基、NR_{a0}C(O)-(CH₂)_u-NR_{a0}R_{b0}、NR_{a0}C(O)-(CH₂)_uOH、NR_{a0}C(O)-卤代 C₁₋₃ 烷基；其中，所述 3 至 6 元杂环烷基、5 或 6
35 元单环杂芳基各自独立地具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；所述 3 至 6 元杂环烷基、5 或 6 元单环杂芳基任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、氰基、-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷氧基和 C₃₋₆ 环烷基的取代基取代；u、v 各自独立地为 0、1、2、3 或 4；R_{a0}、R_{b0} 各自独立地为氢或 C₁₋₃ 烷基。

在本发明的一种实施方案中，所述 S 组取代基为卤素。

在本发明的一种实施方案中, 所述 S 组取代基选自: C_{1-3} 烷基、 $-(CH_2)_u-3$ 至 6 元杂环烷基、 $-(CH_2)_u-SO_2C_{1-3}$ 烷基、 $-(CH_2)_u-NR_{a0}R_{b0}$; 其中, 所述 3 至 6 元杂环烷基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子; 所述 3 至 6 元杂环烷基任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代; u 为 0、1、2、3 或 4; R_{a0} 、 R_{b0} 各自独立地为氢或 C_{1-3} 烷基。

在本发明的一种实施方案中, 上述基团(例如 Ar、 R_0)中, 所述 C_{6-10} 芳基各自独立地为苯基或萘基。

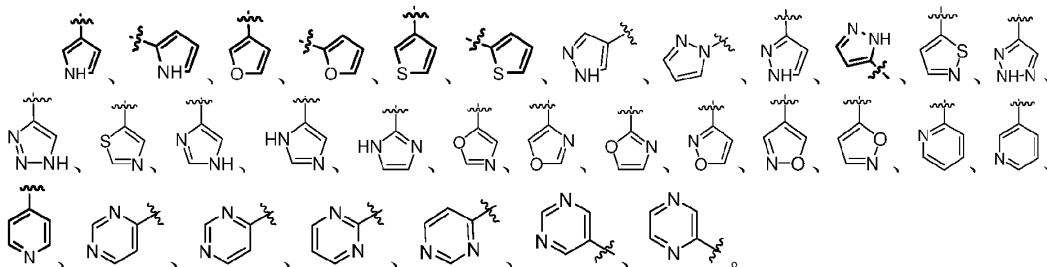
在本发明的一种实施方案中, 上述基团(例如 Ar)中, 所述 C_{6-10} 芳基为苯基时, 选自如下结构:



10 式中, R_{s1} 、 R_{s2} 定义同前。

在本发明的一种实施方案中, 上述基团(例如 Ar、 R_0)中, 所述 5 或 6 元单环杂芳基各自独立地选自: 噻吩、N-烷环吡咯、呋喃、噻唑、异噻唑、咪唑、噁唑、吡咯、吡唑、三唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,2,5-三唑、1,3,4-三唑、四唑、异噁唑、噁二唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、噻二唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪。

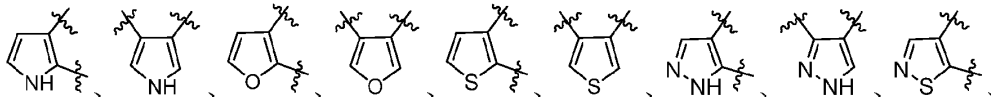
15 在本发明的一种实施方案中, 上述基团(例如 Ar、 R_0)中, 所述 5 或 6 元单环杂芳基各自独立地选自如下结构:



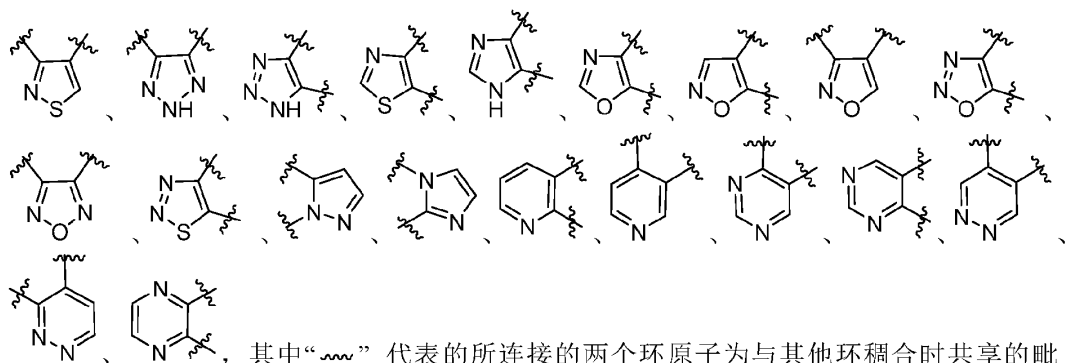
20 在本发明的一种实施方案中, 上述基团(例如 Ar、 R_0)中, 所述 8 至 10 元双环杂芳基各自独立地为苯环与 5 或 6 元单环杂芳基环稠合形成的 9 至 10 元双环杂芳基, 或 5 或 6 元单环杂芳基环与 5 或 6 元单环杂芳基环稠合形成的 8 至 10 元双环杂芳基。

在本发明的一种实施方案中, 形成 9 至 10 元双环杂芳基或 8 至 10 元双环杂芳基的 5 或 6 元单环杂芳基环选自: 噻吩环、N-烷环吡咯环、呋喃环、噻唑环、异噻唑环、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-噁二唑环、噻二唑环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环或吡嗪环。

在本发明的一种实施方案中, 形成 9 至 10 元双环杂芳基或 8 至 10 元双环杂芳基的 5 或 6 元单环杂芳基环选自如下结构:

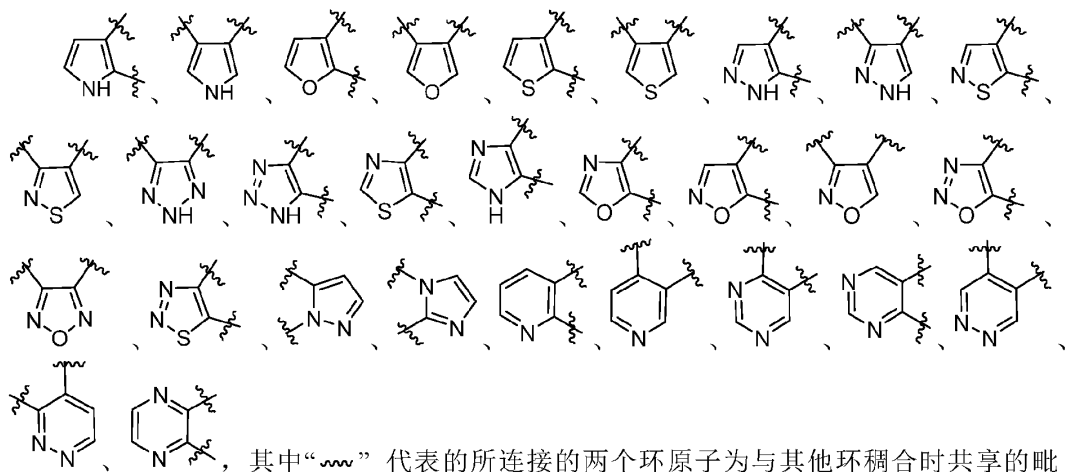


30



- 5 在本发明的一种实施方案中，B1环、A1环中，所述5或6元单环杂芳基环各自独立地选自：噻吩环、N-烷环吡咯环、呋喃环、噻唑环、异噻唑环、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-噁二唑环、噻二唑环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环或吡嗪环。

- 10 在本发明的一种实施方案中，B1环、A1环中，所述5或6元单环杂芳基环各自独立地选自如下结构：

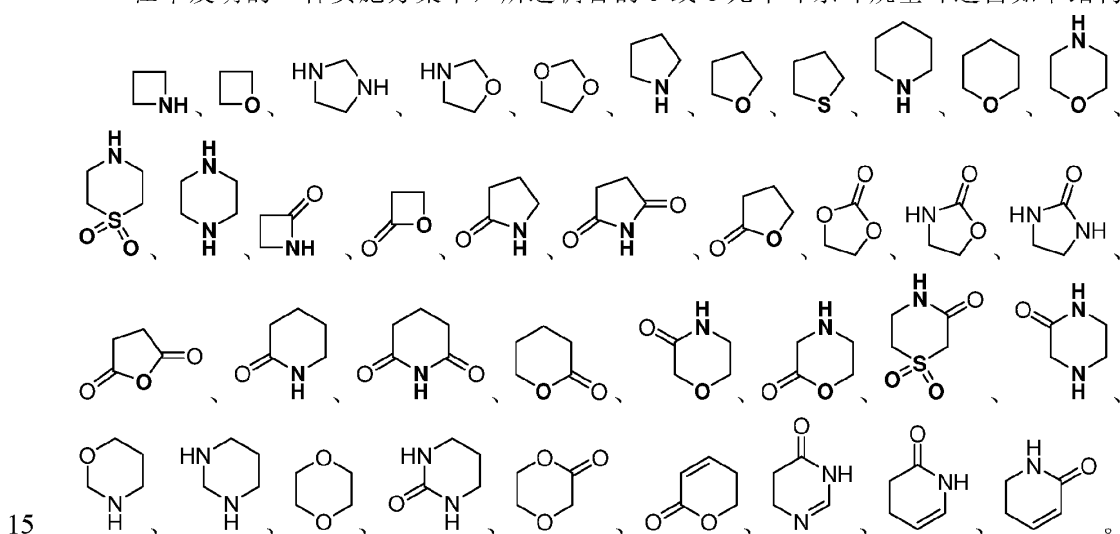


在本发明的一种实施方案中，B2环、A2环中，所述耦合的5或6元单环杂环烷基环各自独立地选自：环戊基环、环戊烯基环、环己基环、环己烯基环、环己二烯基环、环戊酮、环戊烷-1,3-二酮、环己酮、环己烷-1,3-二酮。

- 20 在本发明的一种实施方案中，B2环、A2环中，所述耦合的5或6元单环杂环烷基环各自独立地选自：噁唑烷、吡咯烷-2-酮、吡咯烷-2,5-二酮、1,3-二氧戊环、二氢呋喃-2(3H)-酮、二氢呋喃-2,5-二酮、哌啶-2-酮、哌啶-2,6-二酮、四氢-2H-吡喃-2-酮、咪唑烷、四氢呋喃、四氢噻吩、四氢吡咯、1,3-二氧戊环-2-酮、噁唑烷-2-酮、咪唑烷-2-酮、哌啶、哌嗪、哌嗪-2-酮、吗啉、吗啉-3-酮、吗啉-2-酮、硫代吗啉-3-酮、1,1-二氧化物、硫代吗啉、硫代吗啉-1,1-二氧化物、四氢吡喃、1,2-二氢氮杂环丁二烯、1,2-二氢氧杂环丁二烯、2,5-二氢-1H-吡咯、2,5-二氢呋喃、2,3-二氢呋喃、2,3-二氢-1H-吡咯、3,4-二氢-2H-吡喃、

- 1,2,3,4-四氢吡啶、3,6-二氢-2H-吡喃、1,2,3,6-四氢吡啶、1,3-噁嗪烷、六氢嘧啶、1,4-二噁烷、四氢嘧啶-2(1H)-酮、1,4-二噁烷-2-酮、5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮、5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮、3,4-二氢吡啶-2(1H)-酮、5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮、5,6-二氢嘧啶-4(1H)-酮、嘧啶-4(3H)-酮、嘧啶-4(1H)-酮、4,5-二氢-1H-咪唑、2,3-二氢-1H-咪唑、2,3-二氢噁唑、1,3-二氧杂环戊烯、2,3-二氢噻吩、2,5-二氢噻吩、3,4-二氢-2H-1,4-噁嗪、3,4-二氢-2H-1,4-噻嗪、1,1-二氧化物、1,2,3,4-四氢吡嗪、1,3-二氢-2H-吡咯-2-酮、1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮、1H-吡咯-2,5-二酮、呋喃-2(3H)-酮、呋喃-2(5H)-酮、1,3-二氧杂环戊烯-2-酮、噁唑-2(3H)-酮、1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮、呋喃-2,5-二酮、3,6-二氢吡啶-2(1H)-酮、吡啶-2,6-(1H, 3H)-二酮、5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮、3,6-二氢-2H-吡喃-2-酮、3,4-二氢-2H-1,3-噁嗪、3,6-二氢-2H-1,3-噁嗪、1,2,3,4-四氢嘧啶。

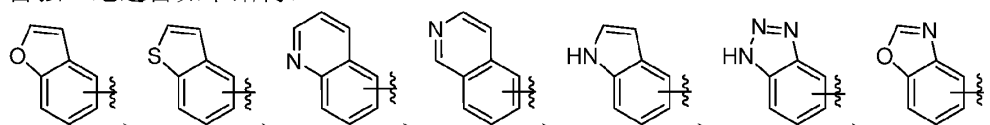
在本发明的一种实施方案中，所述稠合的 5 或 6 元单环杂环烷基环选自如下结构：

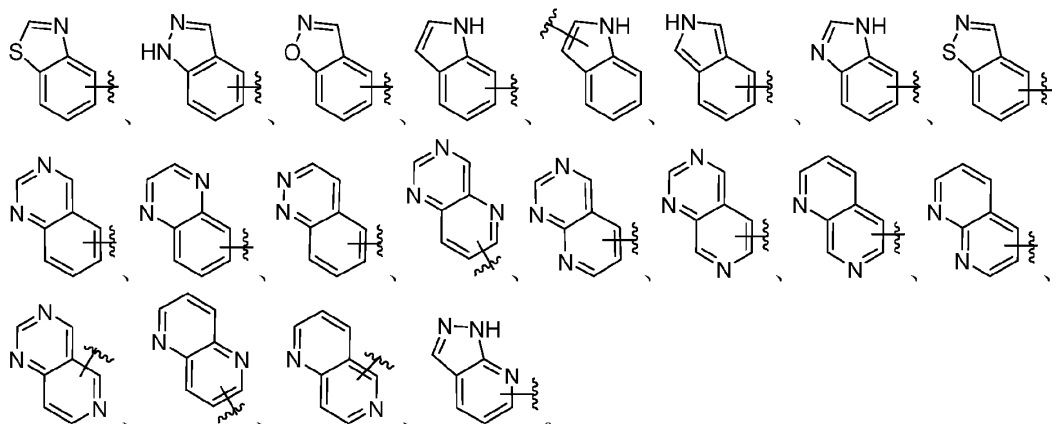


在本发明的一种实施方案中，上述基团(例如 Ar、R₀)中，所述 8 至 10 元双环杂芳基各自独立地选自：苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、苯并三唑、苯并呋喃、苯并噻吩、吡啶、吡唑、异吡啶、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉、噌啉、吡啶并嘧啶、萘啶。

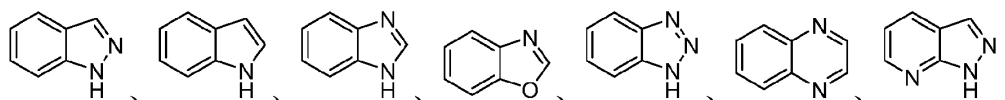
- 20 在本发明的一种实施方案中，上述基团(例如 Ar、R₀)中，所述 8 至 10 元双环杂芳基各自独立地选自：苯并[d]异噁唑、1H-吡啶、异吡啶、1H-苯并[d]咪唑、苯并[d]异噻唑、1H-苯并[d][1,2,3]三唑、苯并[d]噁唑、苯并[d]噻唑、吡啶、苯并呋喃、苯并[b]噻吩、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉、噌啉、吡啶并[3,2-d]嘧啶、吡啶并[2,3-d]嘧啶、吡啶并[3,4-d]嘧啶、吡啶并[4,3-d]嘧啶、1,8-萘啶、1,7-萘啶、1,6-萘啶、1,5-萘啶。

- 25 在本发明的一种实施方案中，上述基团(例如 Ar、R₀)中，所述 8 至 10 元双环杂芳基各自独立地选自如下结构：

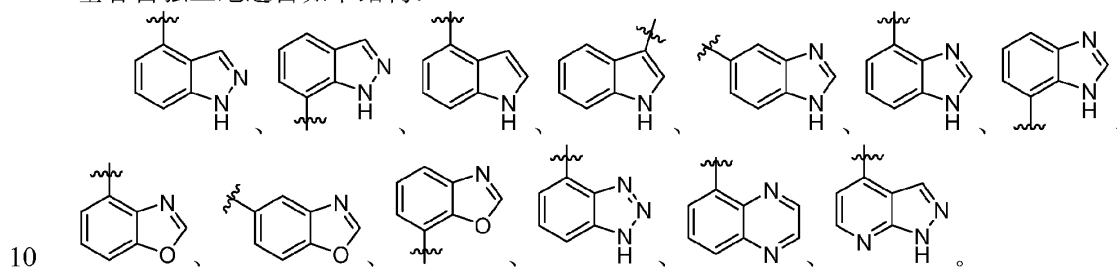




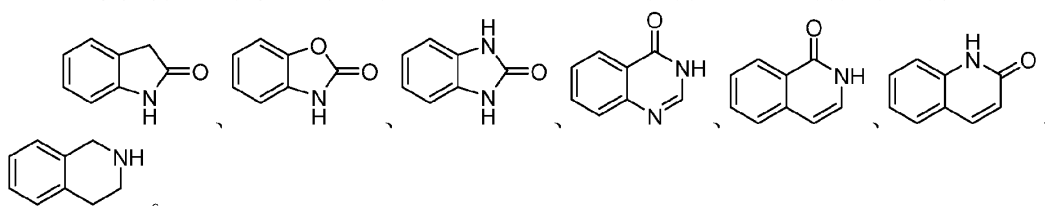
5 在本发明的一种实施方案中, 上述基团(例如 Ar、R₀)中, 所述 8 至 10 元双环杂芳基各自独立地选自如下结构:



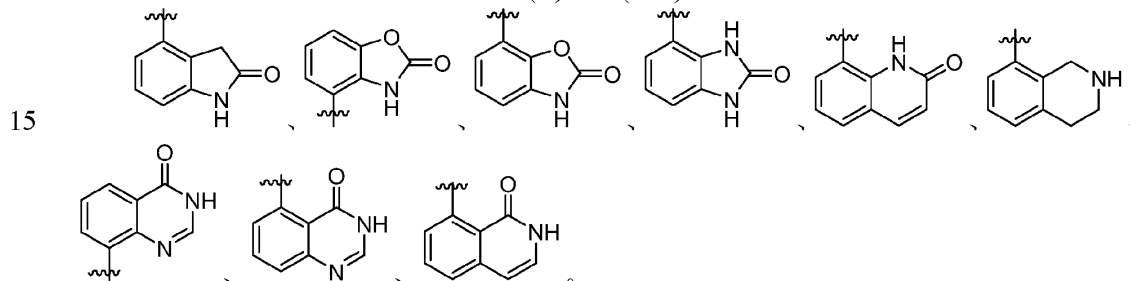
在本发明的一种实施方案中, 上述基团(例如 Ar、R₀)中, 所述 8 至 10 元双环杂芳基各自独立地选自如下结构:



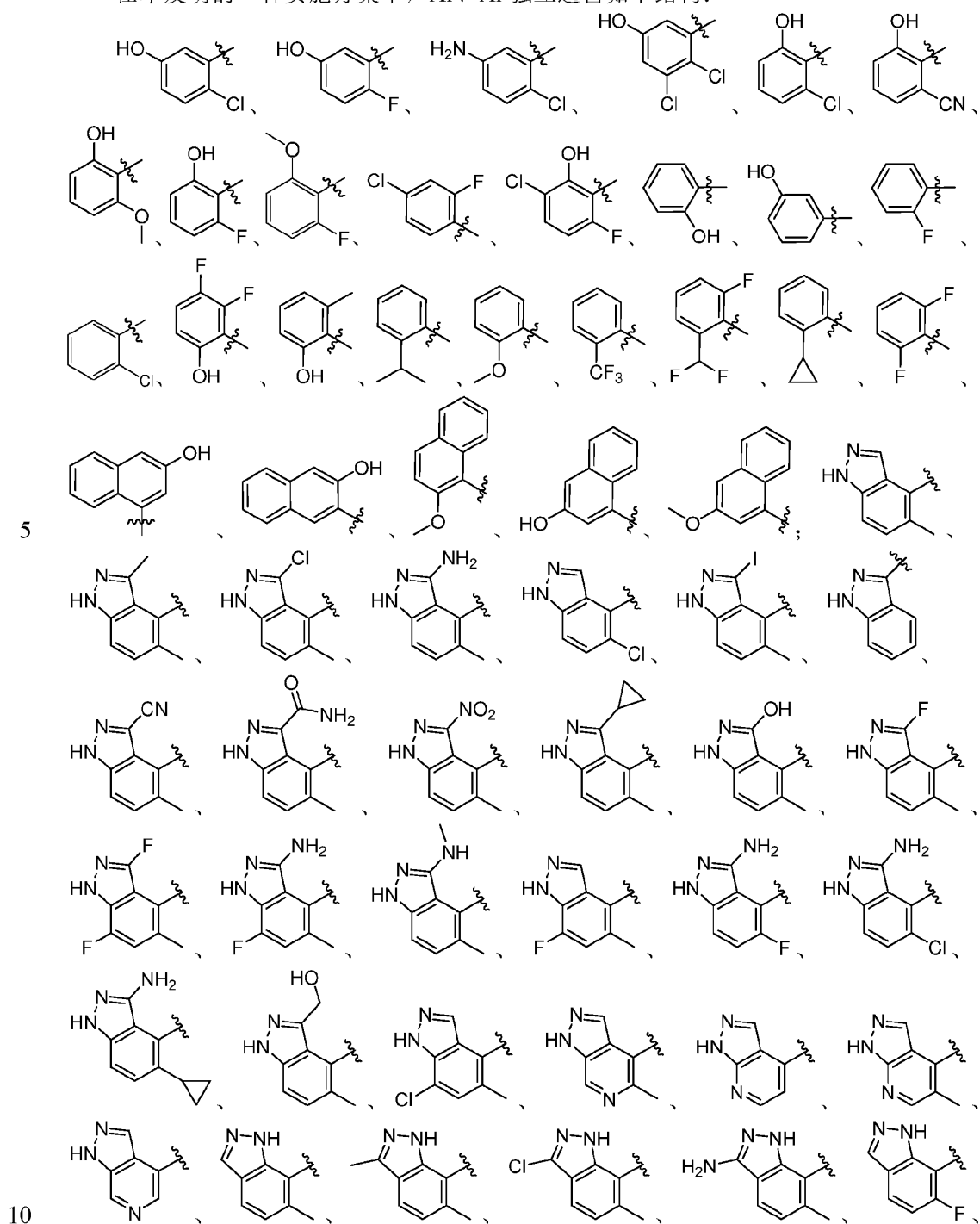
在本发明的一种实施方案中, 式(B)、式(A-1)各自独立地选自如下结构:

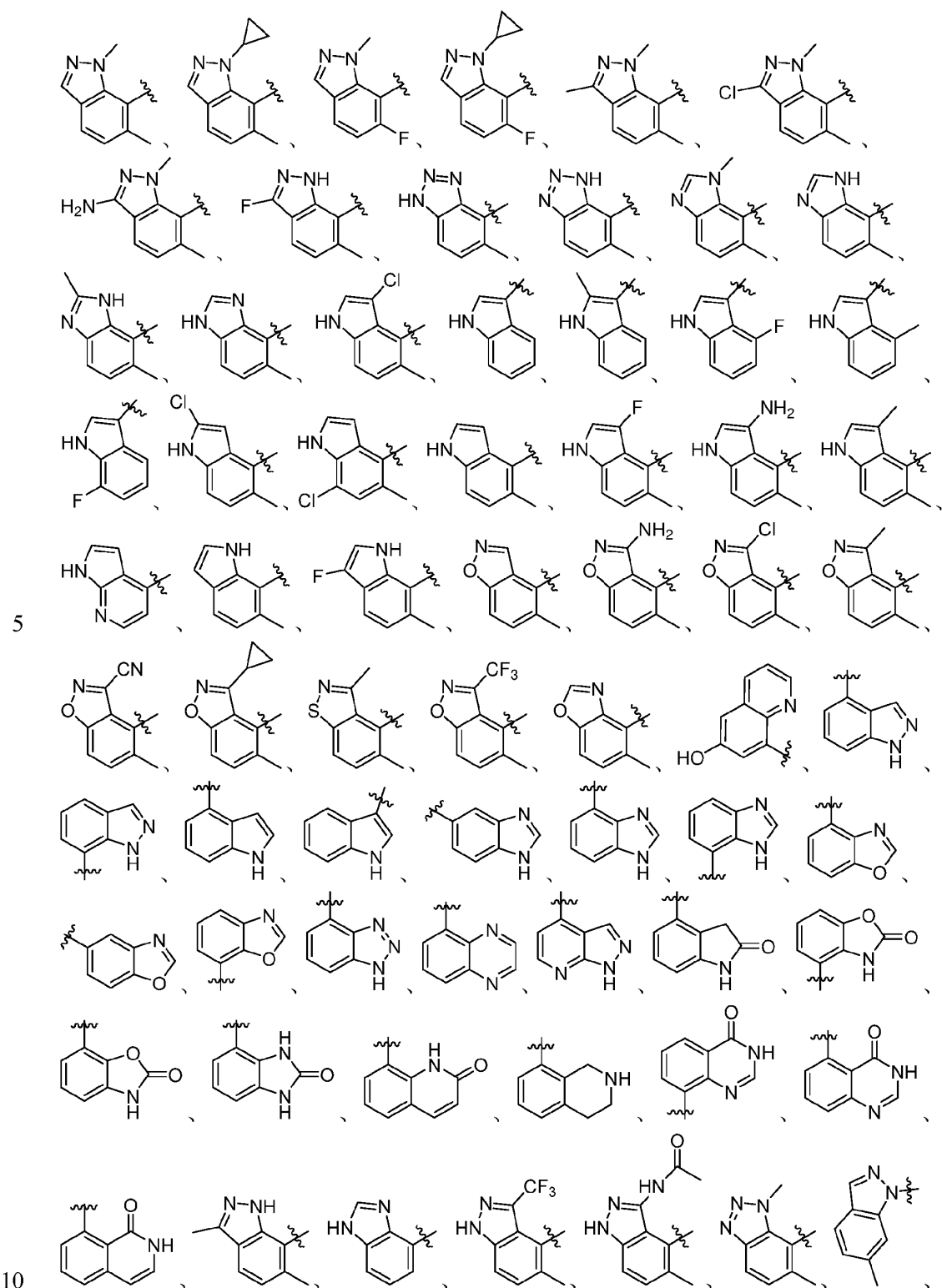


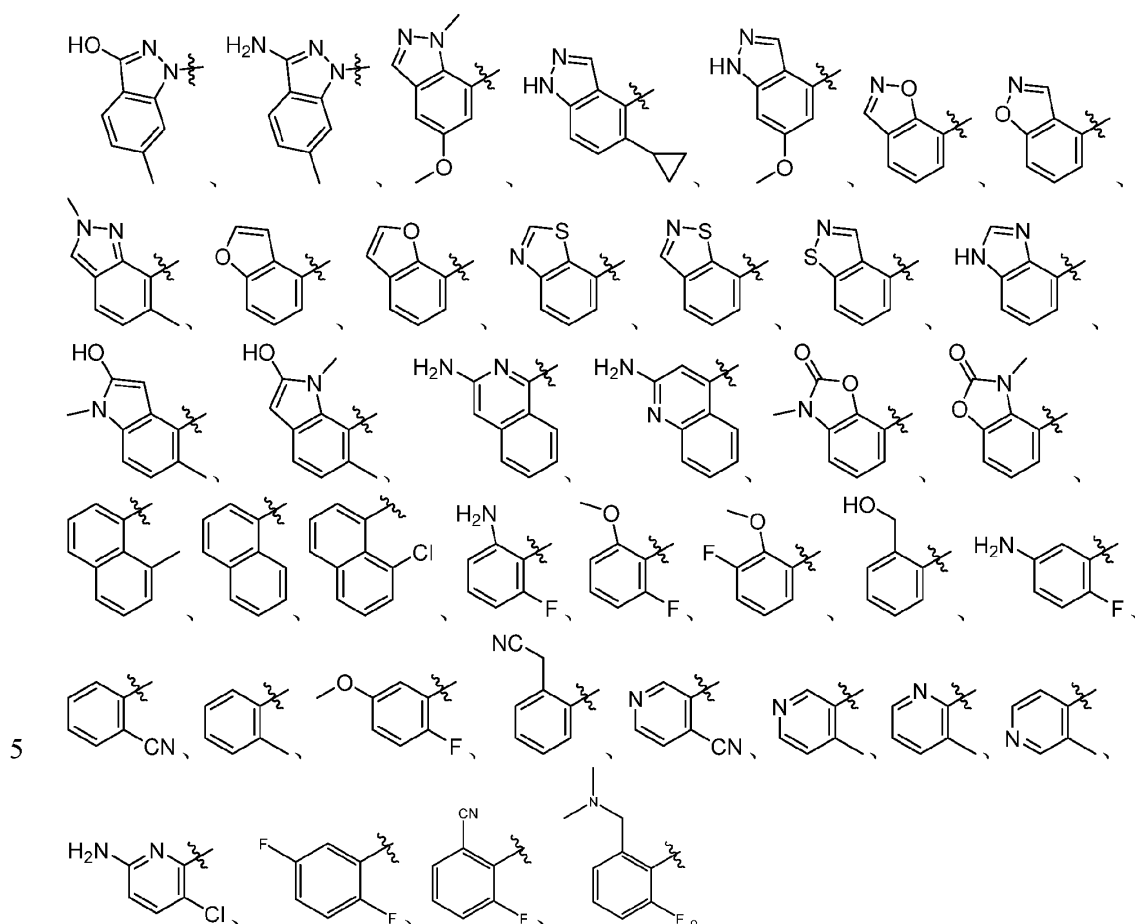
在本发明的一种实施方案中, 式(B)、式(A-1)各自独立地选自如下结构:



在本发明的一种实施方案中，Ar、Ar'独立选自如下结构：







在本发明的一种实施方案中, 上述基团(例如 R_0)中, 所述的 C_{3-6} 环烷基选自: 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、环丁酮、环丁烷-1,2-二酮、环戊酮、环戊烷-1,3-二酮、环己酮、环己烷-1,3-二酮。

10 在本发明的一种实施方案中, 上述基团(例如 R_0)中, 所述的 3 至 6 元杂环烷基选自: 氮丙环、环氧乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、噁唑烷、1,3-二氧戊环、咪唑烷、四氢呋喃、四氢噻吩、四氢吡咯、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-1,1-二氧化物、四氢吡喃、1,3-噁唑烷、六氢嘧啶、1,4-二噁烷。

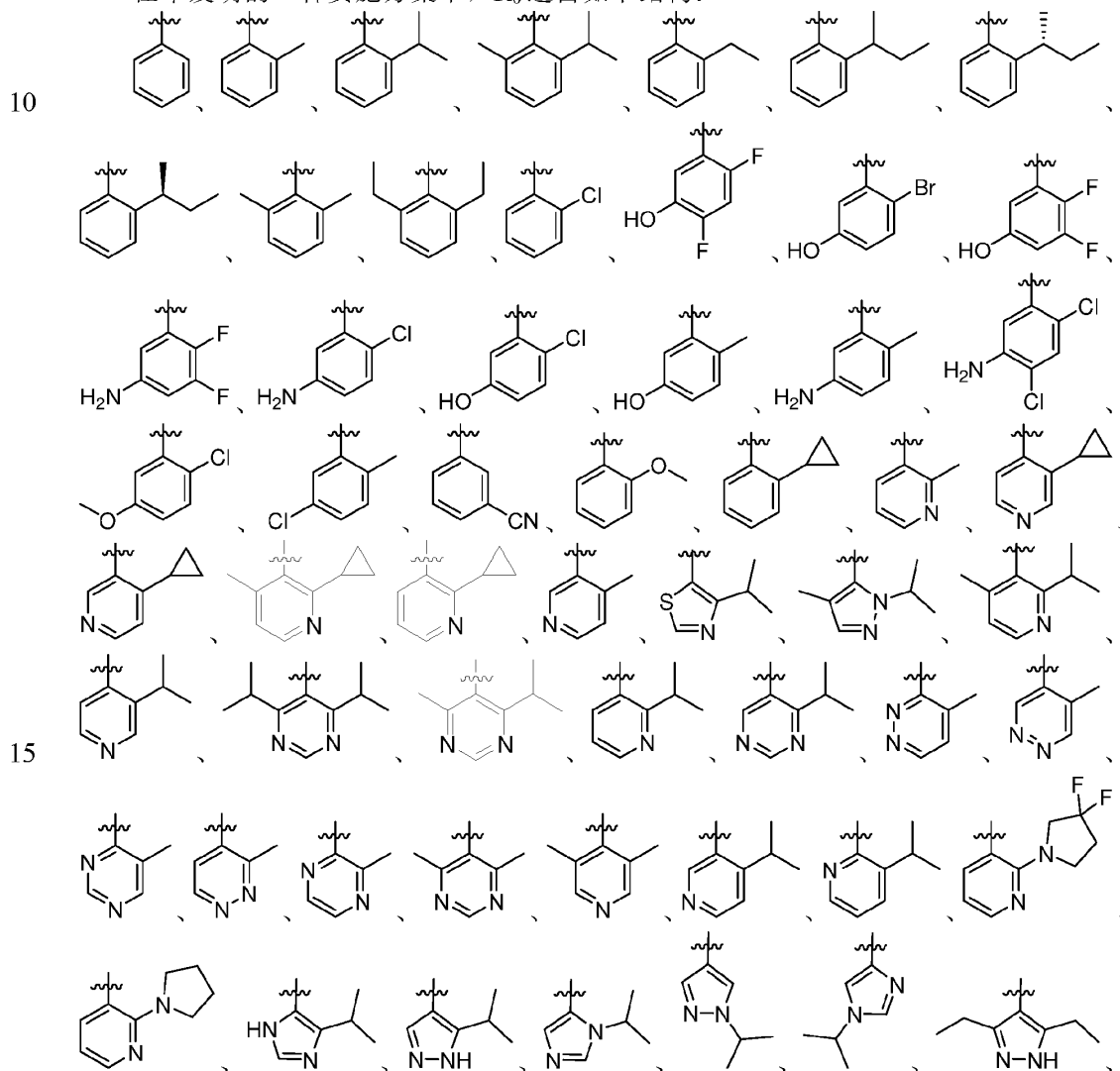
15 在本发明的一种实施方案中, 上述基团(例如 R_0)中, 所述的 7 至 11 元螺环烷基为由选自环丙基环、环丁基环、环戊基环和环己基环中的任意两个单环环烷基环形成的含一个螺原子单螺环烷基。

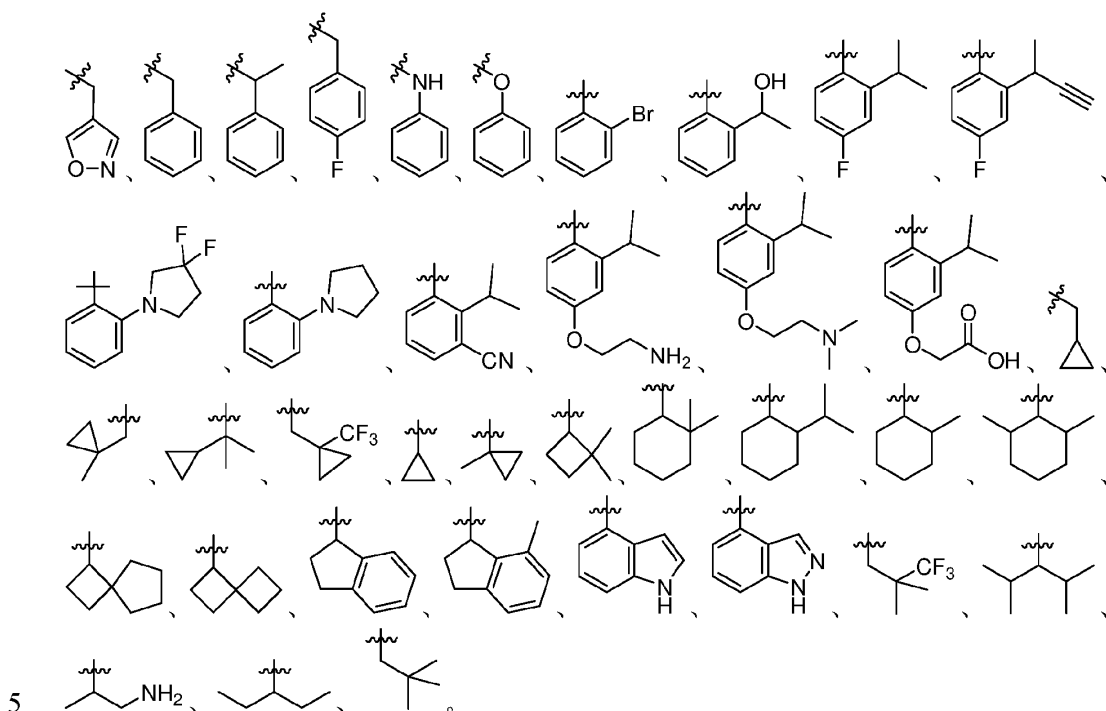
20 在本发明的一种实施方案中, R_0 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、苯基、5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基、7 至 11 元螺环烷基、 $-CH_2$ -苯基、 $-CH(C_{1-2}$ 烷基)-苯基、 $-CH_2$ -5 或 6 元单环杂芳基、 $-CH(C_{1-2}$ 烷基)-5 或 6 元单环杂芳基、 $-NH$ -苯基、 $-N(C_{1-3}$ 烷基)-苯基、 $-O$ -苯基、 $-CH_2$ -3 至 6 元杂环烷基、 $-CH_2$ - C_{3-6} 环烷基、 $-CH(C_{1-2}$ 烷基)- C_{3-6} 环烷基, 其中, 所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、苯基、5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基、7 至 11 元螺环烷基为未取代的或被 1、2、3 或

4 个独立选自 R_{S3} 的基团取代。

在本发明的一种实施方案中, R_0 为苯基、环丙基、5 或 6 元单环杂芳基、 $-\text{CH}_2$ -5 或 6 元单环杂芳基、 $-\text{CH}_2$ -苯基、 $-\text{CH}(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ -苯基、 $-\text{NH}$ -苯基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ -苯基、 $-\text{O}$ -苯基; 其中, 所述 5 或 6 元单环杂芳基选自: 噻吩、N-烷环吡咯、呋喃、噻唑、异噻唑、咪唑、噁唑、吡咯、吡唑、三唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,2,5-三唑、1,3,4-三唑、四唑、异噁唑、噁二唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、噻二唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪; 其中, 所述苯基、5 或 6 元单环杂芳基为未取代的或被 1、2、3 或 4 个独立选自 R_{S3} 的基团取代。

在本发明的一种实施方案中, R_0 选自如下结构:





在本发明的一种实施方案中, R_{11} 、 R_{12} 相同或不同, 各自独立地为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-CH_2$ -羟基、 $-CH_2$ -氰基、 $-CH_2-C_{1-3}$ 烷氧基、 $-CH_2$ -卤代 C_{1-3} 烷基或 $-CH_2$ -卤代 C_{1-3} 烷氧基。

在本发明的一种实施方案中, R_{11} 、 R_{12} 相同或不同, 各自独立地为氢、卤素、甲基、乙基、正丙基、异丙基、 $-CH_2$ -羟基、 $-CH_2$ -氰基、 $-CH_2$ -甲氧基、 $-CH_2$ -乙氧基、 $-CH_2$ -丙氧基 (正丙氧基)、 $-CH_2$ -异丙氧基、 $-CH_2$ -三氟甲基、 $-CH_2$ -二氟甲基、 $-CH_2$ -二氟乙基、 $-CH_2$ -三氟甲氧基、 $-CH_2$ -二氟甲氧基。

在本发明的一种实施方案中, R_{11} 、 R_{12} 相同或不同, 各自独立地为氢或 $-C_{1-3}$ 烷基。

在本发明的一种实施方案中, R_{11} 、 R_{12} 相同或不同, 各自独立地为氢或甲基。

15 在本发明的一种实施方案中, R_{21} 、 R_{22} 相同或不同, 各自独立地为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-CH_2$ -羟基、 $-CH_2$ -氰基、 $-CH_2-C_{1-3}$ 烷氧基、 $-CH_2$ -卤代 C_{1-3} 烷基或 $-CH_2$ -卤代 C_{1-3} 烷氧基。

在本发明的一种实施方案中, R_{21} 、 R_{22} 相同或不同, 各自独立地为氢、卤素、甲基、乙基、正丙基、异丙基、 $-CH_2$ -羟基、 $-CH_2$ -氰基、 $-CH_2$ -甲氧基、 $-CH_2$ -乙氧基、 $-CH_2$ -丙氧基 (正丙氧基)、 $-CH_2$ -异丙氧基、 $-CH_2$ -三氟甲基、 $-CH_2$ -二氟甲基、 $-CH_2$ -二氟乙基、 $-CH_2$ -三氟甲氧基、 $-CH_2$ -二氟甲氧基。

在本发明的一种实施方案中, R_{21} 、 R_{22} 相同或不同, 各自独立地为氢或 $-C_{1-3}$ 烷基。

在本发明的一种实施方案中, R_{21} 、 R_{22} 相同或不同, 各自独立地为氢或甲基。

25 在本发明的一种实施方案中, R_{31} 、 R_{32} 相同或不同, 各自独立地为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-CH_2$ -羟基、 $-CH_2$ -氰基、 $-CH_2-C_{1-3}$ 烷氧基、 $-CH_2$ -卤代 C_{1-3} 烷基或 $-CH_2$ -卤代 C_{1-3} 烷氧基。

在本发明的一种实施方案中, R_{31} 、 R_{32} 相同或不同, 各自独立地为氢、卤素、甲基、

乙基、正丙基、异丙基、-CH₂-羟基、-CH₂-氰基、-CH₂-甲氧基、-CH₂-乙氧基、-CH₂-丙氧基（正丙氧基）、-CH₂-异丙氧基、-CH₂-三氟甲基、-CH₂-二氟甲基、-CH₂-二氟乙基、-CH₂-三氟甲氧基、-CH₂-二氟甲氧基。

在本发明的一种实施方案中，R₃₁、R₃₂ 相同或不同，各自独立地为氢或-C₁₋₃ 烷基。

5 在本发明的一种实施方案中，R₃₁、R₃₂ 相同或不同，各自独立地为氢或甲基。

在本发明的一种实施方案中，R₄₁ 为氢、卤素、-C₁₋₃ 烷基、-CH₂-羟基、-CH₂-氰基、-CH₂-C₁₋₃ 烷氧基、-CH₂-卤代 C₁₋₃ 烷基或-CH₂-卤代 C₁₋₃ 烷氧基。

10 在本发明的一种实施方案中，R₄₁ 为氢、卤素、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CH₂-羟基、-CH₂-氰基、-CH₂-甲氧基、-CH₂-乙氧基、-CH₂-丙氧基（正丙氧基）、-CH₂-异丙氧基、-CH₂-三氟甲基、-CH₂-二氟甲基、-CH₂-二氟乙基、-CH₂-三氟甲氧基、-CH₂-二氟甲氧基。

在本发明的一种实施方案中，R₄₁ 为氢。

15 在本发明的一种实施方案中，式 I 中，当 $\overset{\text{R}_{42}}{\text{P}}$ 中的虚线为单键时，P 为 O；R₄₂ 为-C₁₋₃ 烷基-、-C₁₋₃ 烷基(羟基)-、-C₁₋₃ 烷基(氰基)-、-C₁₋₃ 烷基(C₁₋₃ 烷基)-、-C₁₋₃ 烷基(卤代 C₁₋₃ 烷基)-、-C₁₋₃ 烷基(C₁₋₃ 烷基-羟基)-、-C₁₋₃ 烷基(C₁₋₃ 烷基-氰基)-、-C₁₋₃ 烷基(C₁₋₃ 烷氧基)-、或-C₁₋₃ 烷基(卤代 C₁₋₃ 烷氧基)-；其中，C₁₋₃ 烷基为甲基、乙基或丙基（正丙基或异丙基）；C₁₋₃ 烷氧基为甲氧基、乙氧基或丙氧基（正丙氧基或异丙氧基）。

20 在本发明的一种实施方案中，式 I 中，当 $\overset{\text{R}_{42}}{\text{P}}$ 中的虚线为单键时，P 为 NH 或 NR^m；R^m 为-C₁₋₃ 烷基、-卤代 C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷基-羟基、-C₁₋₃ 烷基-氰基、-C₁₋₃ 烷基-C₁₋₃ 烷氧基、-C₁₋₃ 烷基-卤代 C₁₋₃ 烷氧基；R₄₂ 为-(C=O)-、-C₁₋₃ 烷基-、-C₁₋₃ 烷基(羟基)-、-C₁₋₃ 烷基(氰基)-、-C₁₋₃ 烷基(C₁₋₃ 烷基)-、-C₁₋₃ 烷基(卤代 C₁₋₃ 烷基)-、-C₁₋₃ 烷基(C₁₋₃ 烷基-羟基)-、-C₁₋₃ 烷基(C₁₋₃ 烷基-氰基)-、-C₁₋₃ 烷基(C₁₋₃ 烷氧基)-、或-C₁₋₃ 烷基(卤代 C₁₋₃ 烷氧基)-；其中，C₁₋₃ 烷基为甲基、乙基或丙基（正丙基或异丙基）；C₁₋₃ 烷氧基为甲氧基、乙氧基或丙氧基（正丙氧基或异丙氧基）。

25 在本发明的一种实施方案中，式 I 中，当 $\overset{\text{R}_{42}}{\text{P}}$ 中的虚线为单键时，P 为 O、NH 或 NR^m；R^m 为-C₁₋₆ 烷基；R₄₂ 为-(C=O)-或-C₁₋₃ 烷基-。

在本发明的一种实施方案中，式 I 中，当 $\overset{\text{R}_{42}}{\text{P}}$ 中的虚线为单键时，P 为 O、NH 或 NR^m；R^m 为-C₁₋₃ 烷基；R₄₂ 为-(C=O)-或-C₁₋₃ 烷基-。

30 在本发明的一种实施方案中，式 I 中，当 $\overset{\text{R}_{42}}{\text{P}}$ 中的虚线为单键时，P 为 O、NH 或 NR^m；R^m 为甲基、乙基、正丙基或异丙基；R₄₂ 为-(C=O)-、-CH₂-、-CH₂CH₂-或-CH₂CH₂CH₂-。

在本发明的一种实施方案中，式 I 中，当 $\overset{\text{R}_{42}}{\text{P}}$ 中的虚线为无时，P 为氢或卤素；R₄₂ 为氢、卤素、-C₁₋₃ 烷基、-CH₂-羟基、-CH₂-氰基、-CH₂-C₁₋₃ 烷氧基、-CH₂-卤代 C₁₋₃ 烷基或-CH₂-卤代 C₁₋₃ 烷氧基。

在本发明的一种实施方案中，式 I 中，当 $\overset{\text{R}_{42}}{\text{P}}$ 中的虚线为无时，P 为氢或卤素；R₄₂

为氢、卤素、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CH₂-羟基、-CH₂-氰基、-CH₂-甲氧基、-CH₂-乙氧基、-CH₂-丙氧基（正丙氧基）、-CH₂-异丙氧基、-CH₂-三氟甲基、-CH₂-二氟甲基、-CH₂-二氟乙基、-CH₂-三氟甲氧基、-CH₂-二氟甲氧基。

- 在本发明的一种实施方案中，式 I 中，X₁ 为氢、卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、
- 5 -取代或未取代的 C₁₋₃ 烷基、-取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、-取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、-O-取代或未取代的 C₁₋₃ 烷基、-O-取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、-O-取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、-NH-取代或未取代的 C₁₋₃ 烷基、-N(取代或未取代的 C₁₋₃ 烷基)₂、-NH-取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、-NH-取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、-NH(C=O)-取代或未取代的 C₁₋₃ 烷基、-NH(C=O)-C₃₋₆ 环烷基、-NH(SO₂)-取代或未取代的 C₁₋₃ 烷基、
- 10 -NH(SO₂)-取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、-SO₂-取代或未取代的 C₁₋₃ 烷基、-SO₂-取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、-(C=O)-NR^jR^k-、-(C=O)-O-取代或未取代的 C₁₋₃ 烷基、-(C=O)-O-取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基；其中，R^j、R^k 各自独立地为氢或 C₁₋₃ 烷基；或者 R^j、R^k 与相连的氮原子共同形成取代或未取代的 3 至 6 元含氮杂环烷基；所述 3 至 6 元杂环烷基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；所述 3 至 6 元含氮杂环烷基具有 3
- 15 至 6 个环原子且其中一个环原子为氮原子、其余环原子中的 0 个、1 个或 2 个环原子任选地为选自 N、O 和 S 的杂原子；所述的“取代”是指基团中的 1、2、3 或 4 个氢原子被各自独立地选自 S 组取代基所取代；其中，C₁₋₃ 烷基为甲基、乙基或丙基（正丙基或异丙基）；C₁₋₃ 烷氧基为甲氧基、乙氧基或丙氧基（正丙氧基或异丙氧基）。

- 在本发明的一种实施方案中，式 I 中，Y₁ 为 N；E₁ 为 C；E₂ 为 C。
- 20 在本发明的一种实施方案中，式 I 中，Y₁ 为 C；E₁ 为 N；E₂ 为 C。
- 在本发明的一种实施方案中，式 I 中，Y₁ 为 C；E₁ 为 C；E₂ 为 N。
- 在本发明的一种实施方案中，式 I 中，Y₁ 为 C；E₁ 为 N；E₂ 为 N。
- 在本发明的一种实施方案中，式 I 中，Y₁ 为 N；E₁ 为 N；E₂ 为 C。
- 在本发明的一种实施方案中，式 I 中，Y₁ 为 N；E₁ 为 N；E₂ 为 C。
- 25 在本发明的一种实施方案中，式 II 中，P 为 O。

在本发明的一种实施方案中，式 II 中，P 为 NH 或 NR^m；R^m 为 C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷基-羟基、-C₁₋₃ 烷基-氰基、-C₁₋₃ 烷基-C₁₋₃ 烷氧基、-C₁₋₃ 烷基-卤代 C₁₋₃ 烷氧基；其中，C₁₋₃ 烷基为甲基、乙基或丙基（正丙基或异丙基）；C₁₋₃ 烷氧基为甲氧基、乙氧基或丙氧基（正丙氧基或异丙氧基）。

- 30 在本发明的一种实施方案中，式 II 中，R₄₂ 为-(C=O)-、-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷基(羟基)-、-C₁₋₃ 烷基(氰基)-、-C₁₋₃ 烷基(C₁₋₃ 烷基)-、-C₁₋₃ 烷基(卤代 C₁₋₃ 烷基)-、-C₁₋₃ 烷基(C₁₋₃ 烷基-羟基)-、-C₁₋₃ 烷基(C₁₋₃ 烷基-氰基)-、-C₁₋₃ 烷基(C₁₋₃ 烷氧基)-、或-C₁₋₃ 烷基(卤代 C₁₋₃ 烷氧基)-；其中，C₁₋₃ 烷基为甲基、乙基或丙基（正丙基或异丙基）；C₁₋₃ 烷氧基为甲氧基、乙氧基或丙氧基（正丙氧基或异丙氧基）。

- 35 在本发明的一种实施方案中，式 II 中，X₂、Y₂ 相同或不同，各自独立地为氢、卤素、-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷基-羟基、-C₁₋₃ 烷基-氰基、-C₁₋₃ 烷基-C₁₋₃ 烷氧基、-C₁₋₃ 烷基-卤代 C₁₋₃ 烷基或-C₁₋₃ 烷基-卤代 C₁₋₃ 烷氧基；其中，C₁₋₃ 烷基为甲基、乙基或丙基（正丙基或异丙基）；C₁₋₃ 烷氧基为甲氧基、乙氧基或丙氧基（正丙氧基或异丙氧基）。

在本发明的一种实施方案中，式 II 中，X₂、Y₂ 与其相邻的碳原子共同形成取代或

未取代的 C₃₋₆ 环烷基或取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基；所述 3 至 6 元杂环烷基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；所述的“取代”是指基团中的 1、2、3 或 4 个氢原子被各自独立地选自 S 组取代基所取代。

在本发明的一种实施方案中，式 II 中，L 为一个键。

- 5 在本发明的一种实施方案中，式 II 中，R₅ 为氢、卤素、羟基、-取代或未取代的 C₁₋₃ 烷基、-取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、-取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、-O-取代或未取代的 C₁₋₃ 烷基、-O-取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、-O-取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、-SO₂-取代或未取代的 C₁₋₃ 烷基、-SO₂-取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、-SO₂-取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、-取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基或 NR₅₁R₅₂；其中，R₅₁、
- 10 R₅₂ 各自独立地为氢、取代或未取代的 C₁₋₃ 烷基、-SO₂C₁₋₃ 烷基、-SO₂C₃₋₆ 环烷基、-C(O)C₁₋₃ 烷基或 -C(O)卤代 C₁₋₃ 烷基；或者 R₅₁ 和 R₅₂ 与相连的氮原子共同形成取代或未取代的 3 至 6 元含氮杂环烷基；其中，所述 3 至 6 元杂环烷基、5 或 6 元单环杂芳基各自独立地具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；所述 3 至 6 元含氮杂环烷基具有 3 至 6 个环原子且其中一个环原子为氮原子、其余环原子中的 0 个、1 个或 2 个环原子
- 15 任选地为选自 N、O 和 S 的杂原子；所述的“取代”是指基团中的 1、2、3 或 4 个氢原子被各自独立地选自 S 组取代基所取代；其中，C₁₋₃ 烷基为甲基、乙基或丙基（正丙基或异丙基）；C₁₋₃ 烷氧基为甲氧基、乙氧基或丙氧基（正丙氧基或异丙氧基）。

- 在本发明的一种实施方案中，R₁、R₂ 各自独立地为氢、卤素、氰基、氨基、NHCH₃、N(CH₃)₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、一氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、一氯乙基、
- 20 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、-CH₂-羟基、-CH₂-氰基、-CH₂-甲氧基、-CH₂-乙氧基、-CH₂-丙氧基（正丙氧基）、-CH₂-异丙氧基、-CH₂-NH₂、-CH₂-NHCH₃、-CH₂-N(CH₃)₂、-CH₂-3 至 6 元杂环烷基或 -CH₂-5 或 6 元单环杂芳基；所述 3 至 6 元杂环烷基选自：氮丙环、环氧乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢噻吩、四氢吡咯、哌啶、哌嗪、吗啉、
- 25 硫代吗啉、硫代吗啉-1,1-二氧化物、四氢吡喃；所述 5 或 6 元单环杂芳基选自：噻吩、N-烷环吡咯、呋喃、噻唑、异噻唑、咪唑、噁唑、吡咯、吡唑、三唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,2,5-三唑、1,3,4-三唑、四唑、异噁唑、噁二唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、噻二唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪；所述 3 至 6 元杂环烷基、5 或 6 元单环杂芳基任选地被 1 或 2 个卤素或 C₁₋₃ 烷基取代。

- 30 在本发明的一种实施方案中，R₃ 为氢、卤素、甲氧基、乙氧基、丙氧基（正丙氧基）或异丙氧基。

- 在本发明的一种实施方案中，R₄ 为氢、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、-CH₂-羟基、-CH₂-氰基、-CH₂-甲氧基、-CH₂-乙氧基、-CH₂-丙氧基
- 35 （正丙氧基）或 -CH₂-异丙氧基。

在本发明的一种实施方案中，R₁、R₂、R₃ 为氢。

在本发明的一种实施方案中，E₁ 为 N 或 CR₅；其中，R₅ 为氢。

在本发明的一种实施方案中，E₂ 为 N 或 CR₆；其中，R₆ 为氢。

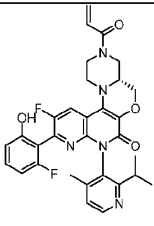
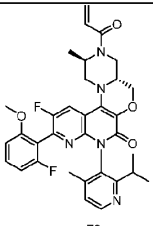
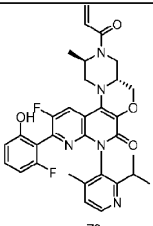
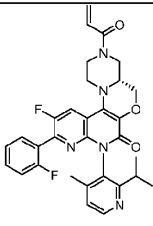
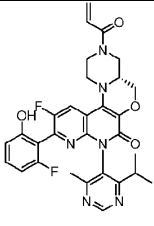
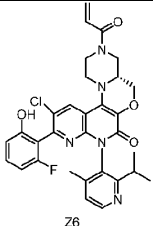
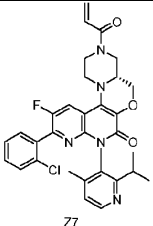
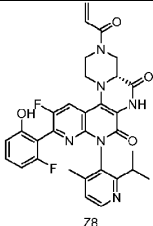
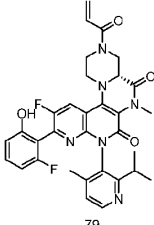
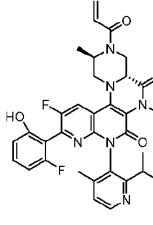
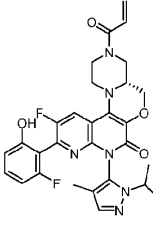
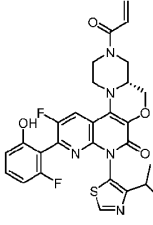
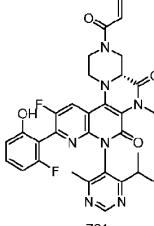
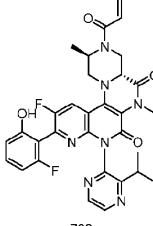
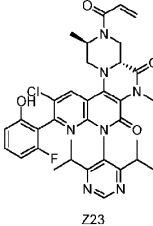
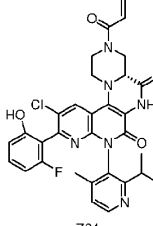
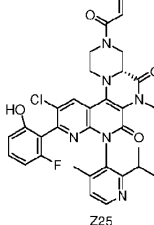
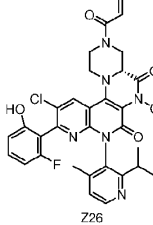
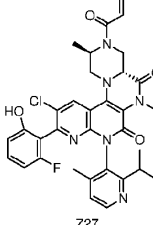
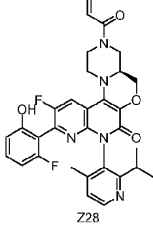
在本发明的一种实施方案中，式(I)化合物中，所述的 R₁₁、R₁₂、R₂₁、R₂₂、R₃₁、

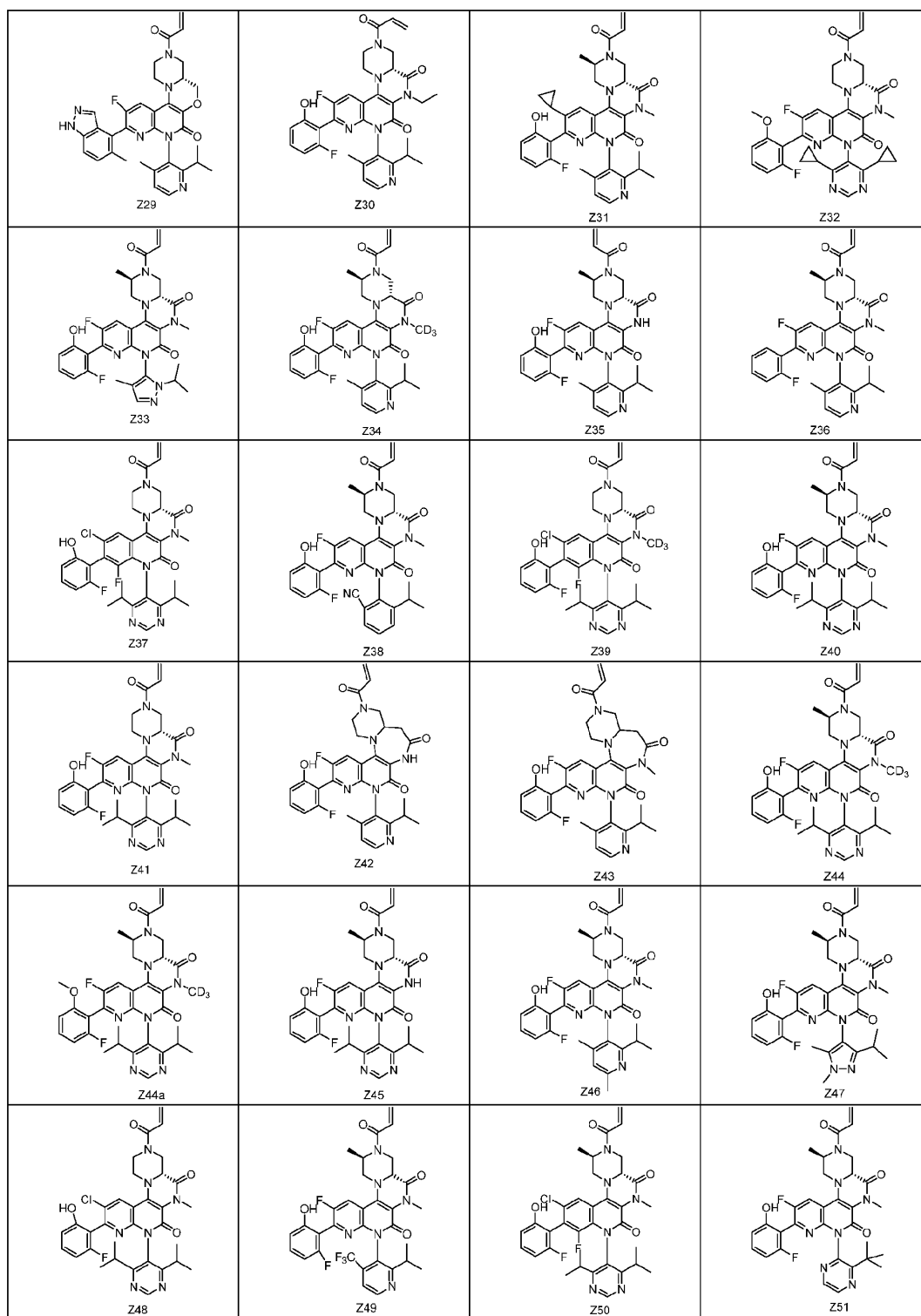
R_{32} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 Z 、 P 、 R_0 、 Ar 、 E_1 、 E_2 、 X_1 、 Y_1 各自独立地为实施例中之具体化合物中相应的基团。

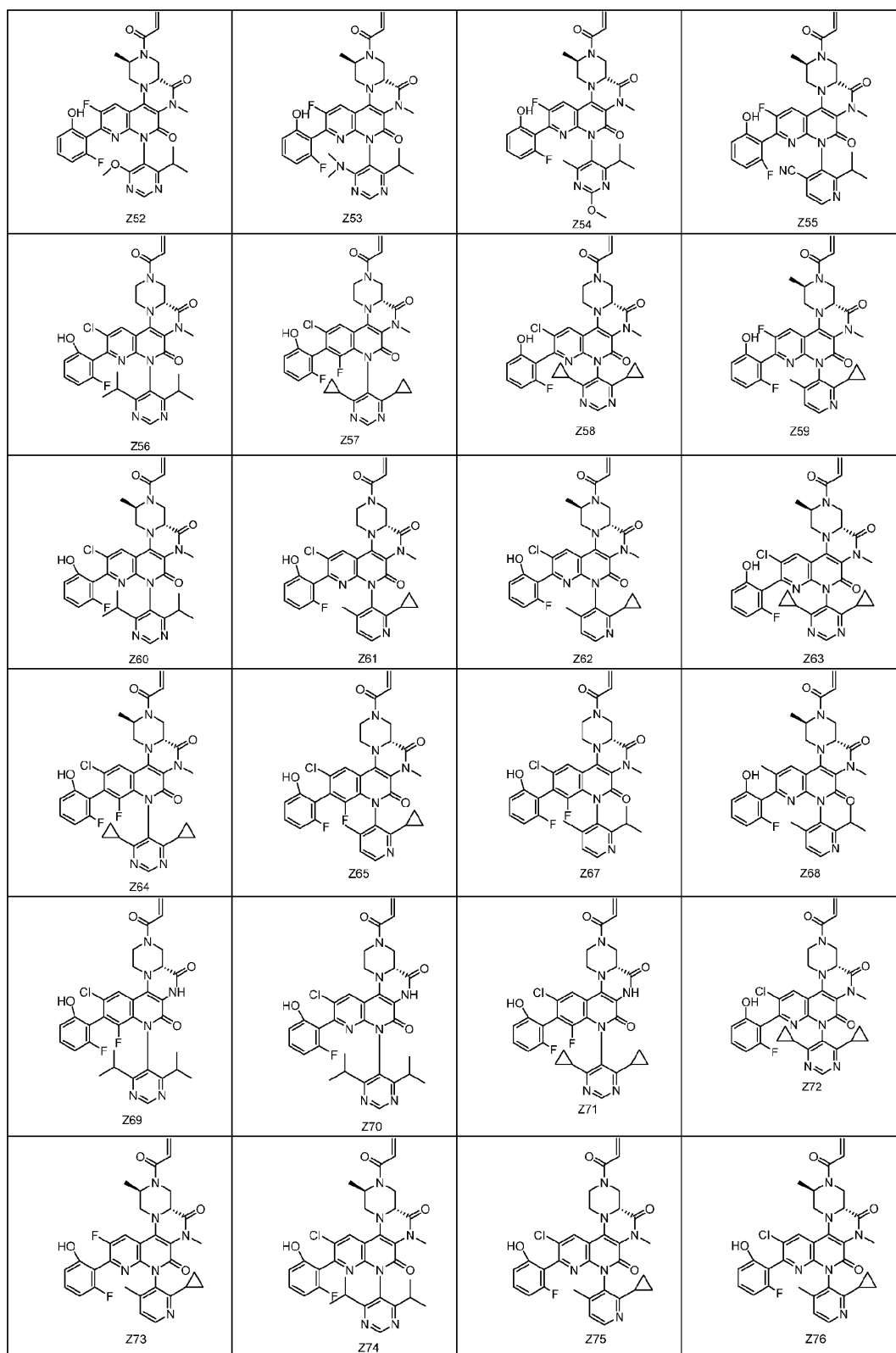
在本发明的一种实施方案中，式(I)化合物选自实施例中之化合物 Z1, Z3 至 Z16 中任一化合物或其非对映异构体。

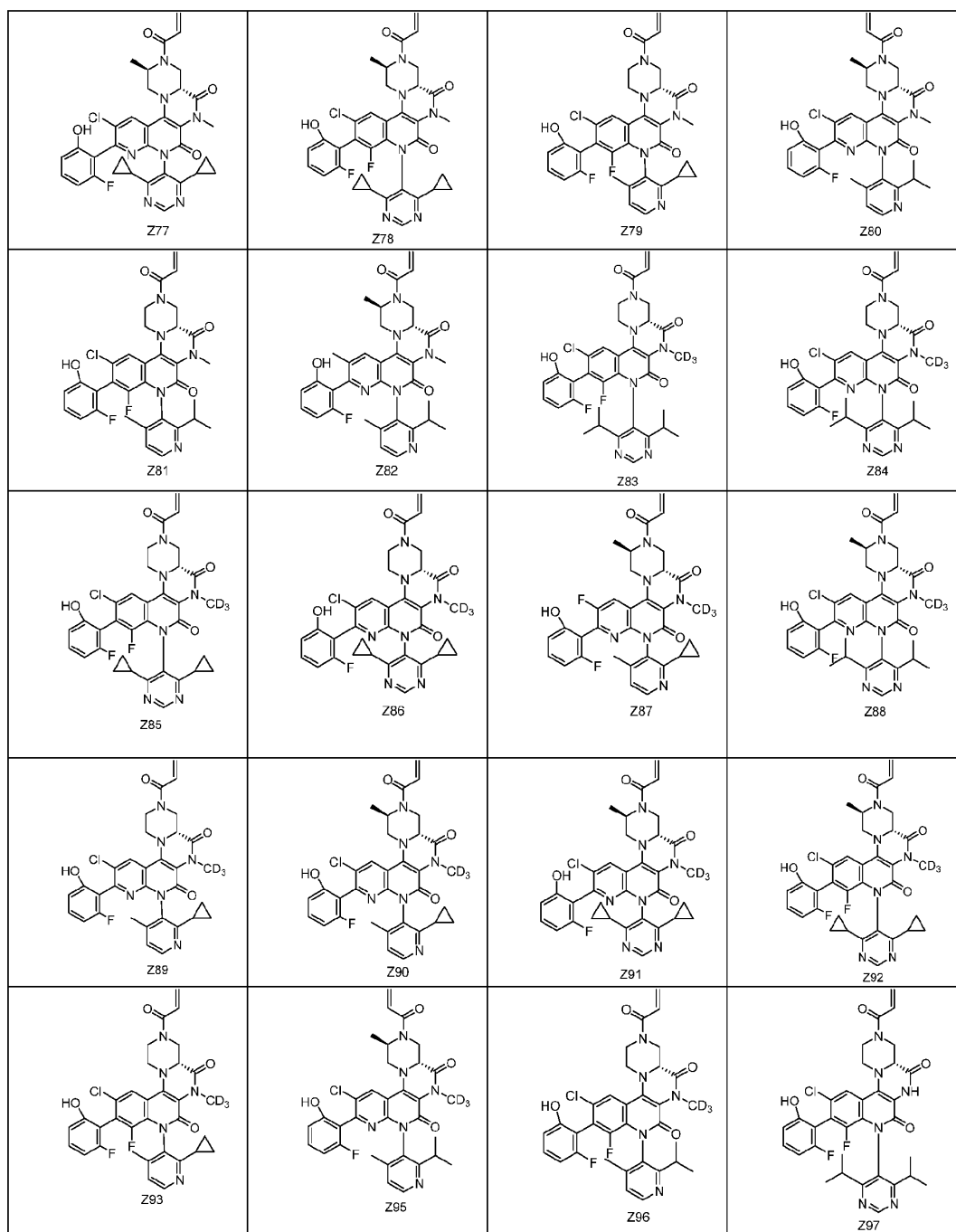
- 5 在本发明的一种实施方案中，代表性的式(I A)化合物包括以下表 A-1 所列结构，或表 A-1 中任一结构的互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或阻转异构体，或前述异构体的混合物形式，或表 A-1 中结构及其前述的异构体的药学上可接受的盐，溶剂合物或前药，

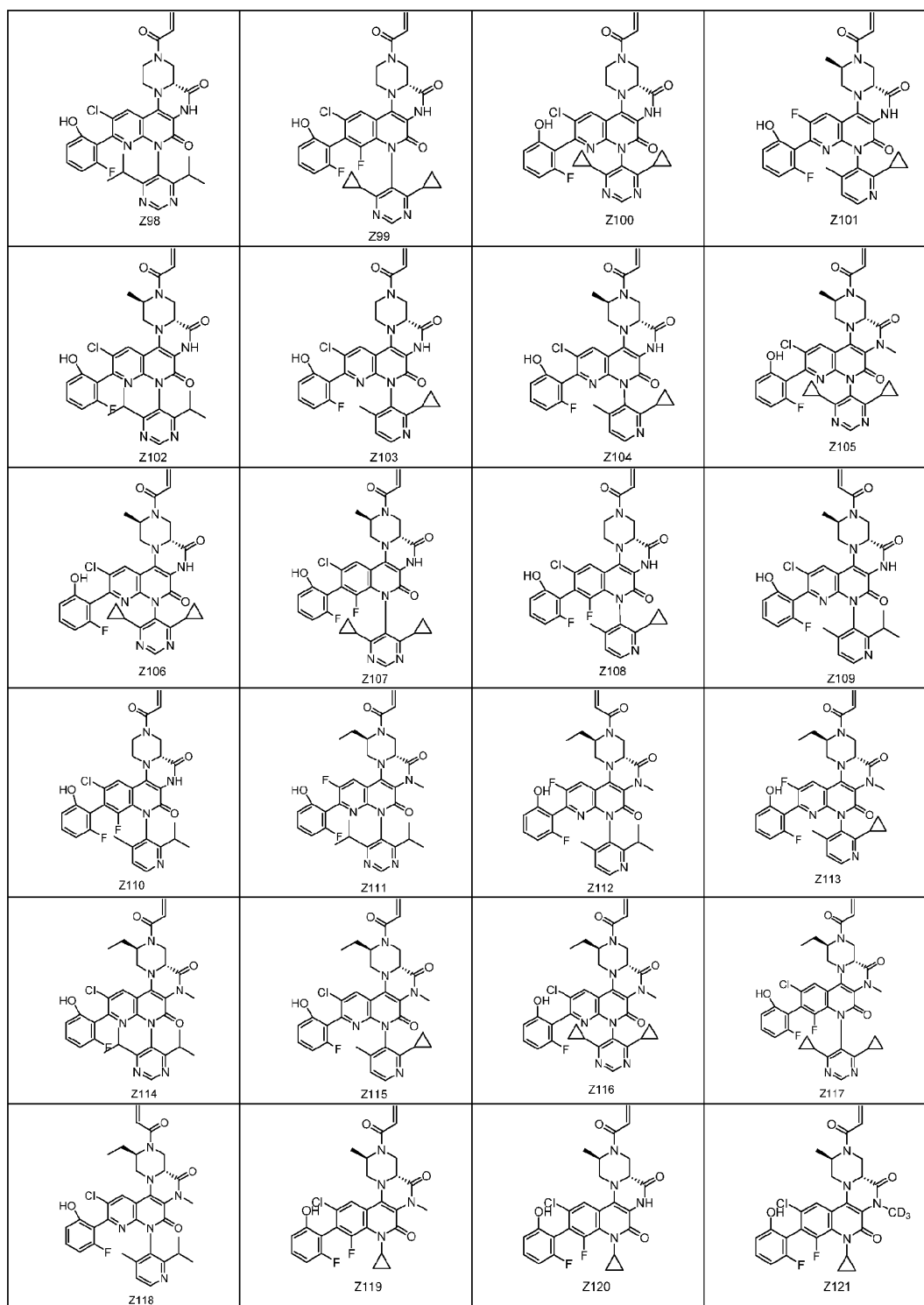
表 A-1

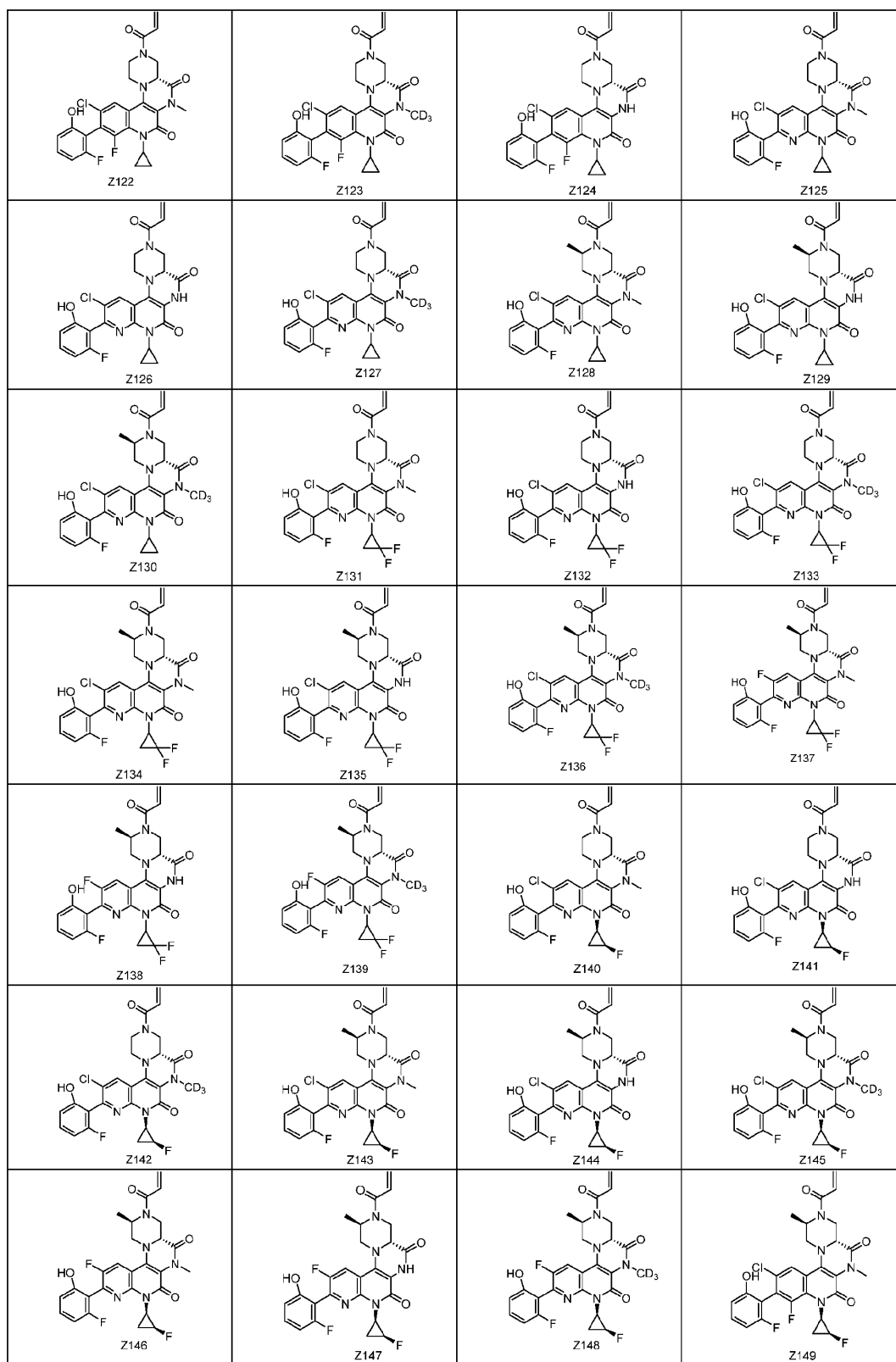
			
			
			
			
			

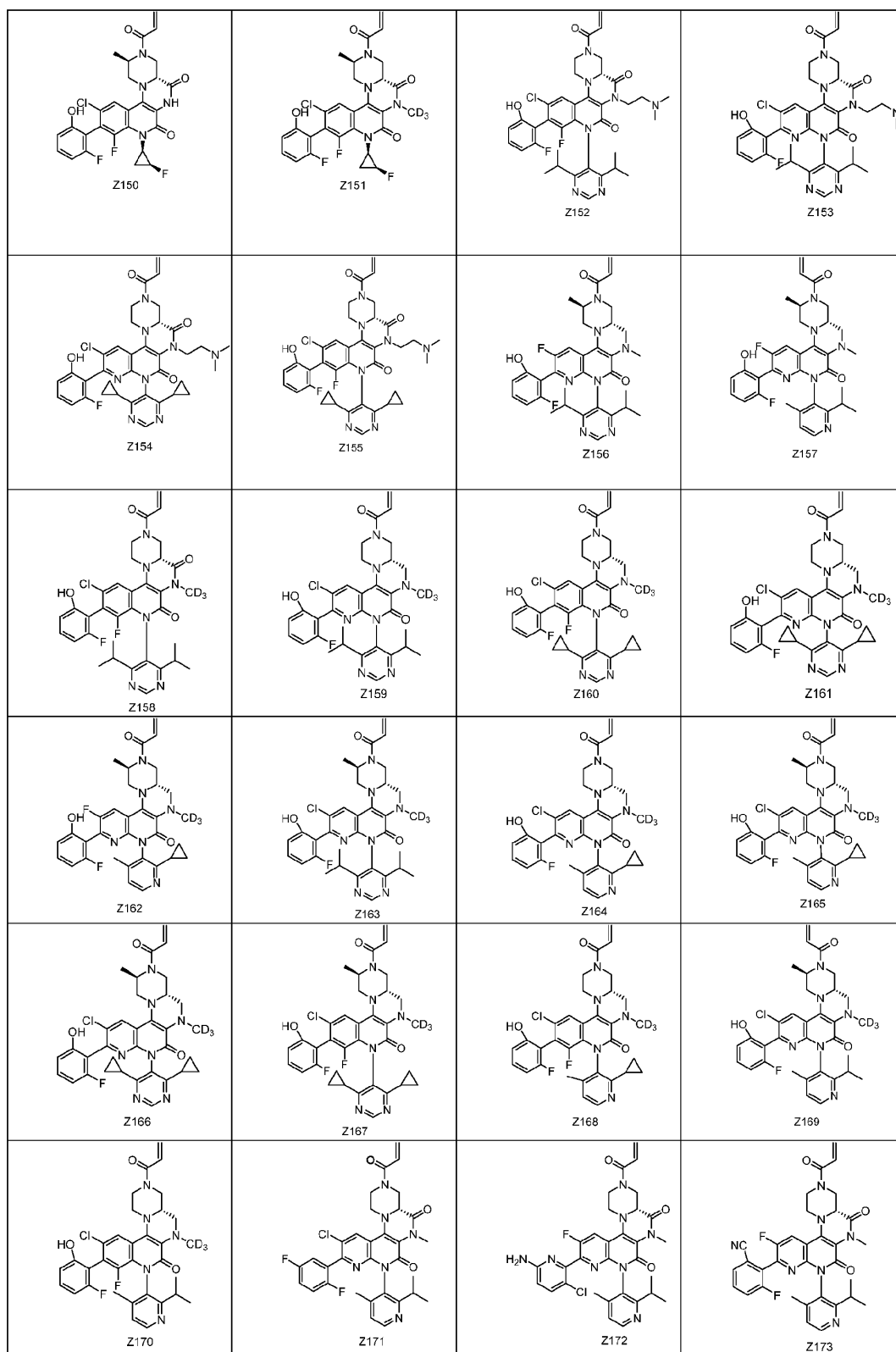


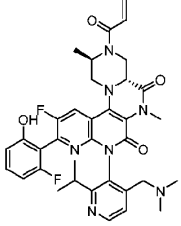
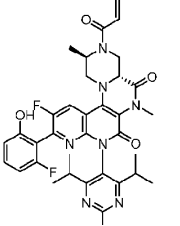
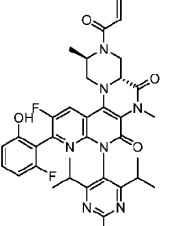
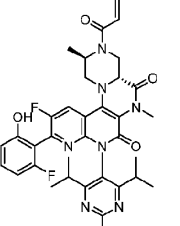
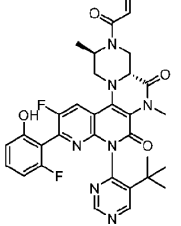
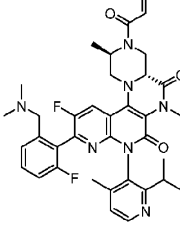
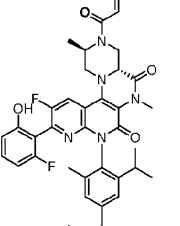
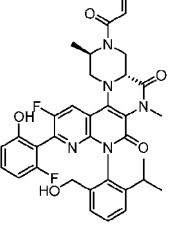
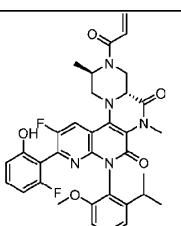
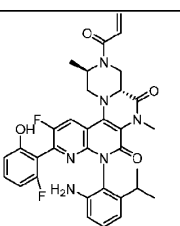
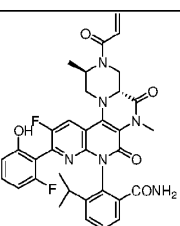
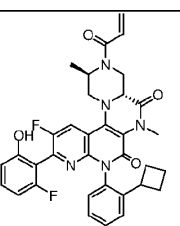
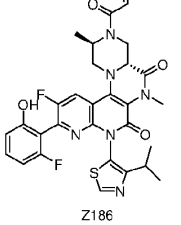
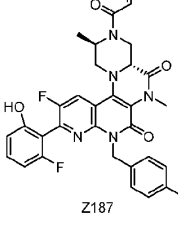
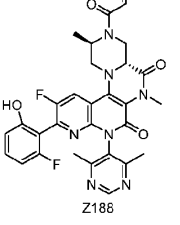
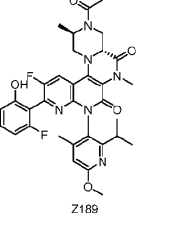
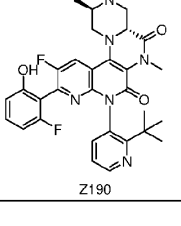
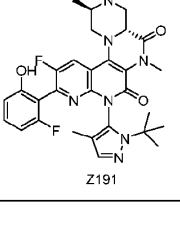
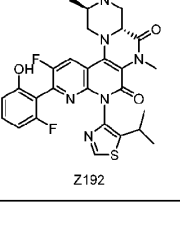
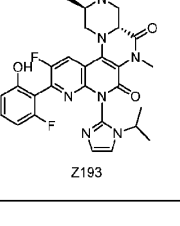


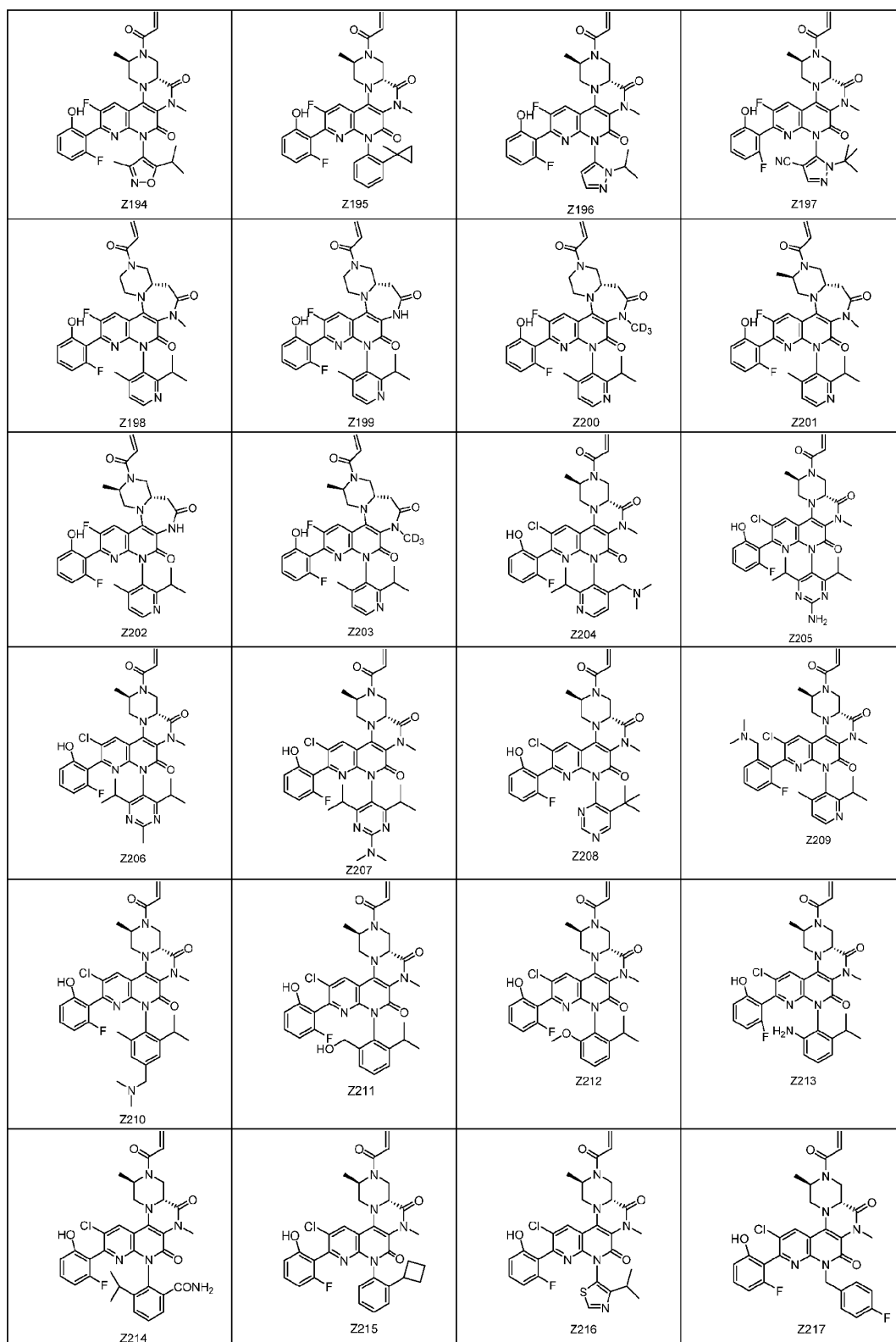


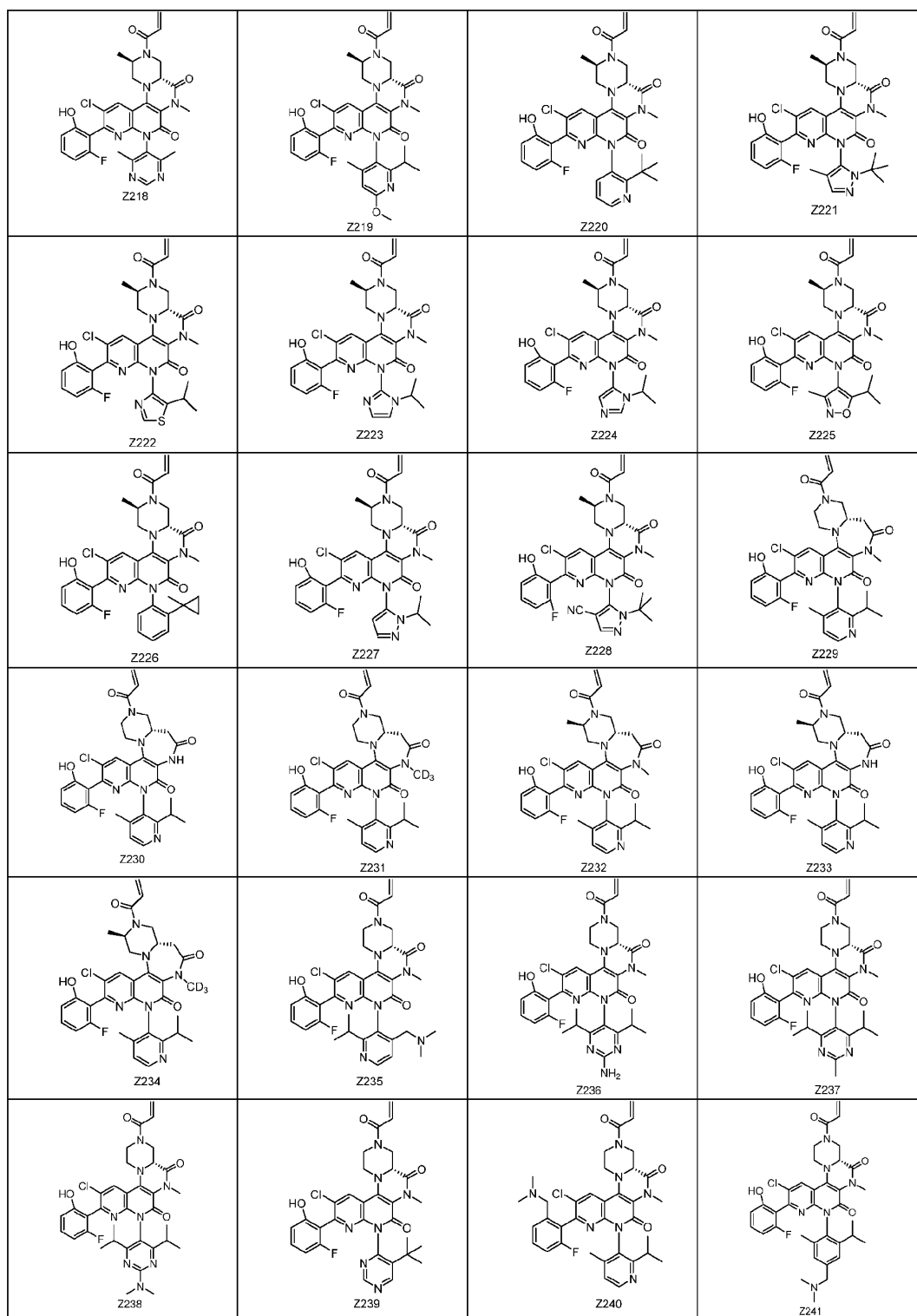


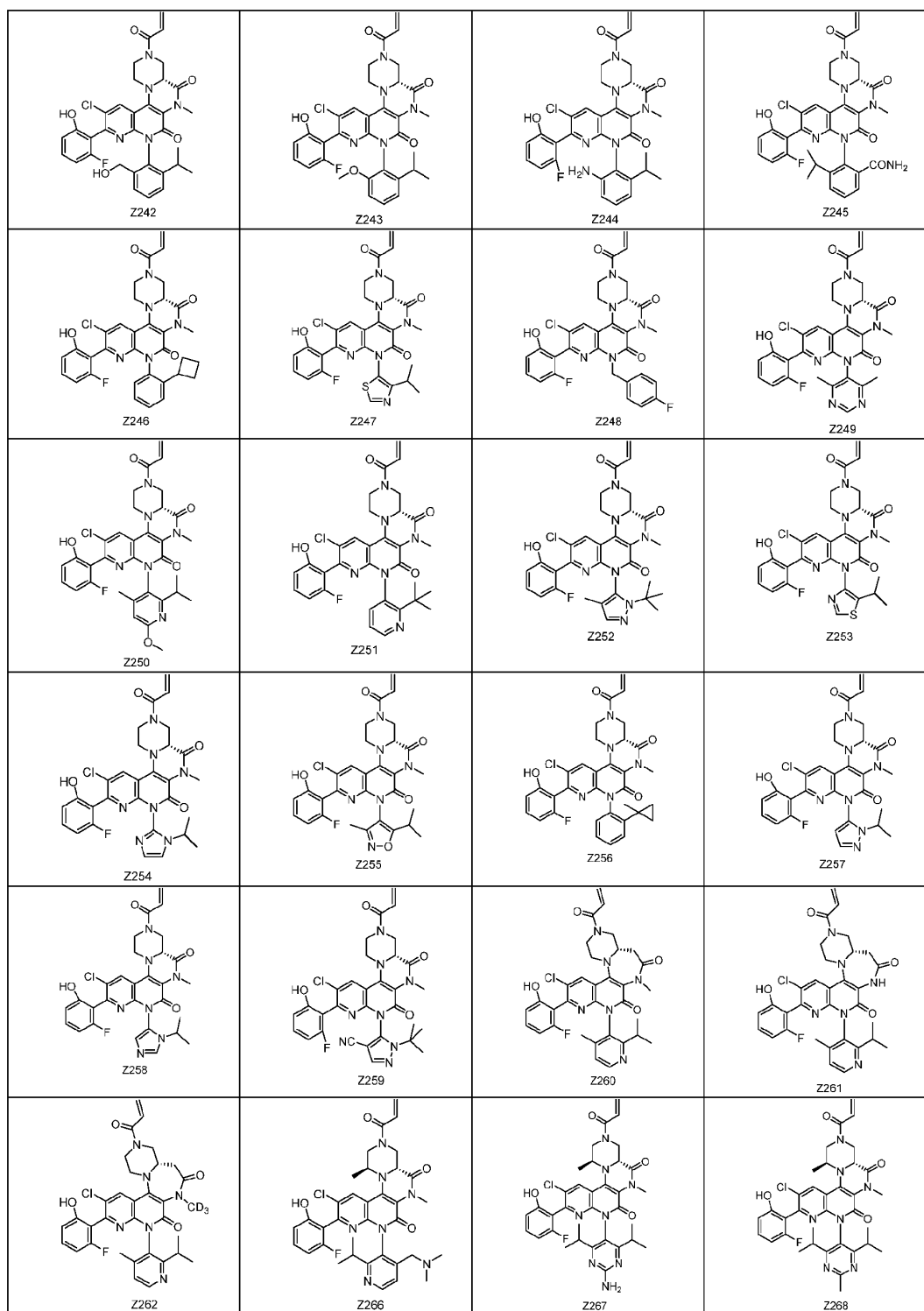


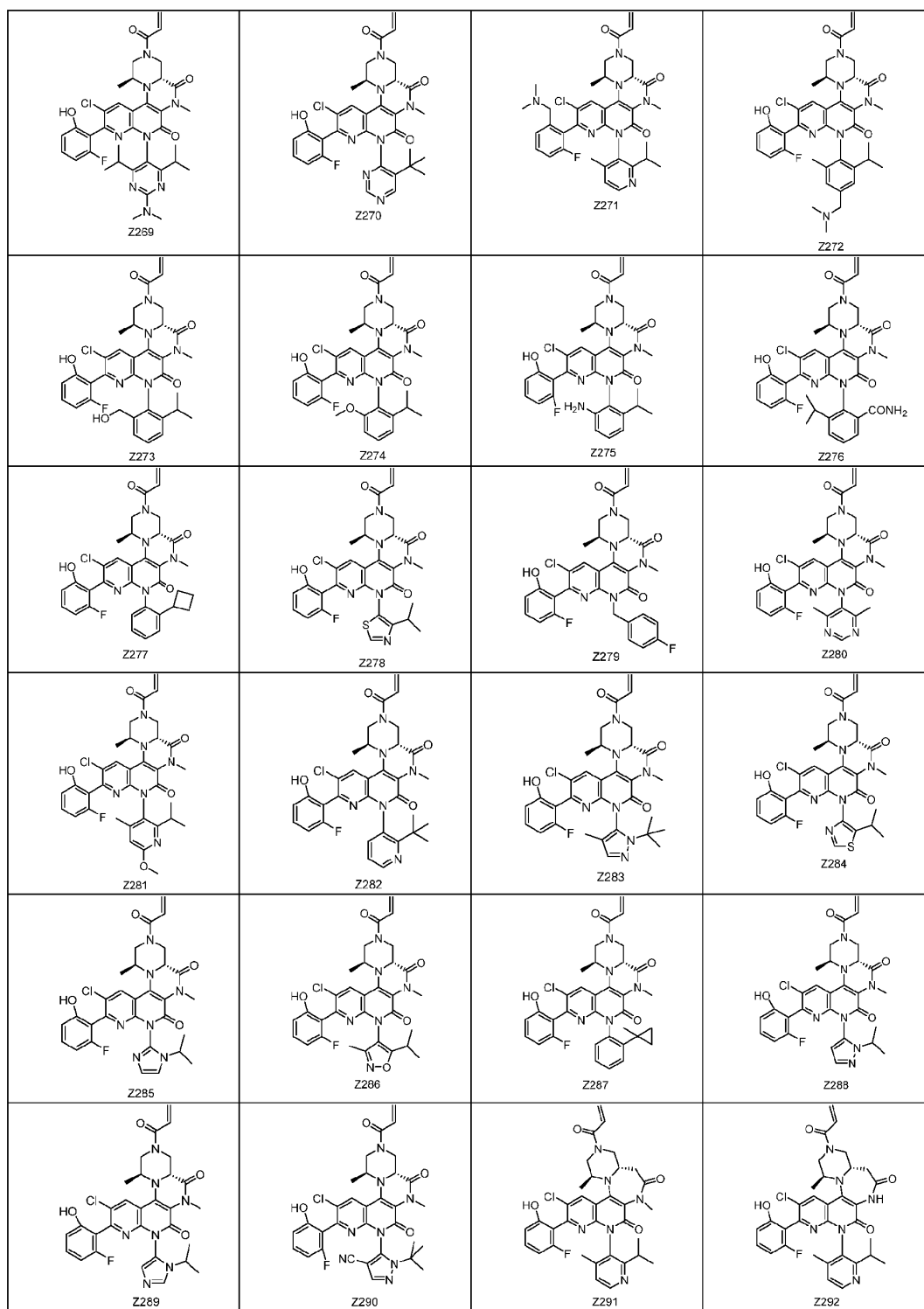


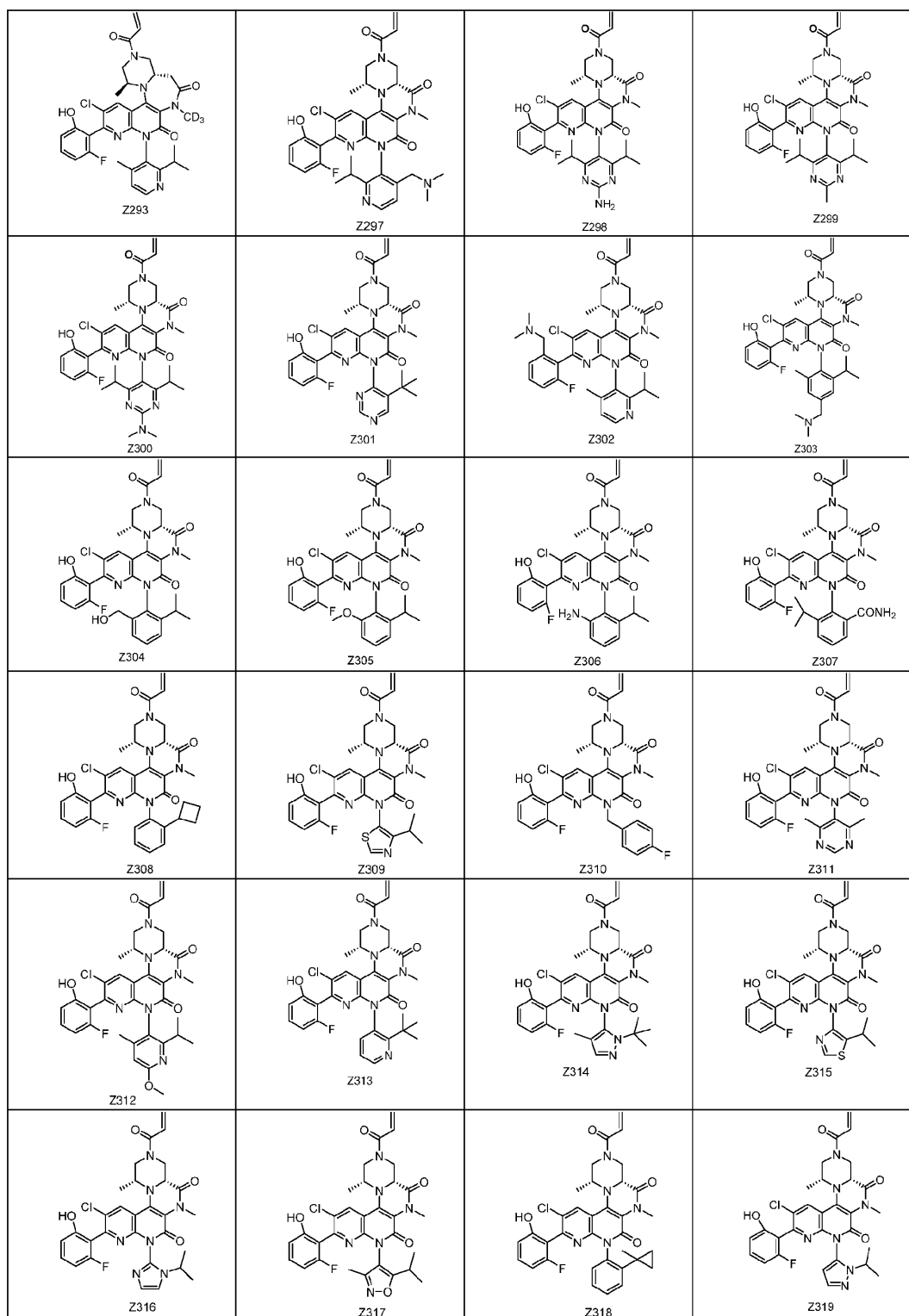
 Z174	 Z175	 Z176	 Z177
 Z178	 Z179	 Z180	 Z181
 Z182	 Z183	 Z184	 Z185
 Z186	 Z187	 Z188	 Z189
 Z190	 Z191	 Z192	 Z193

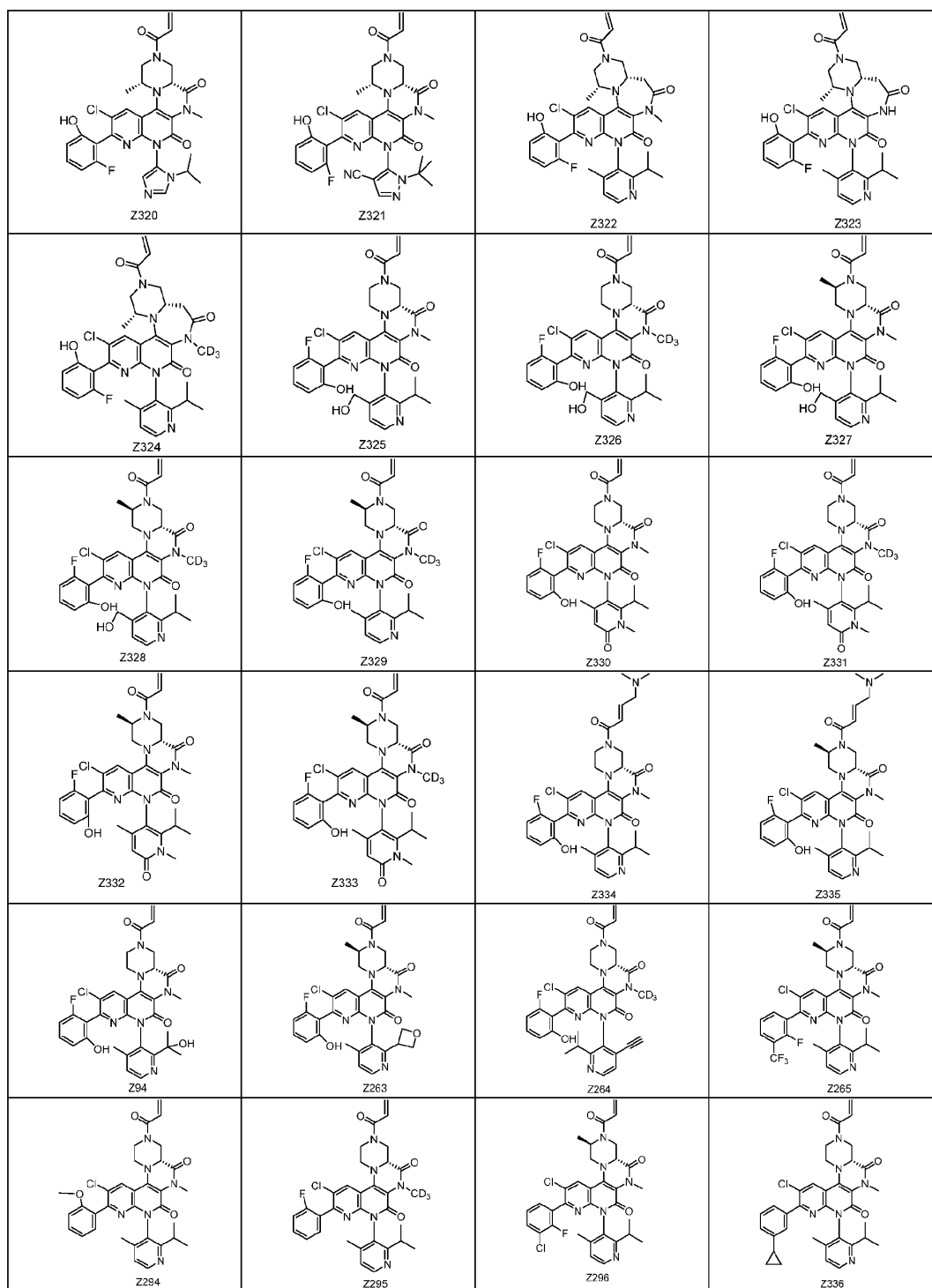


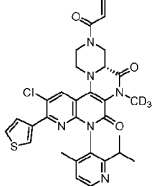
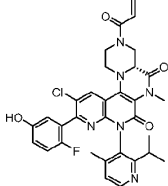
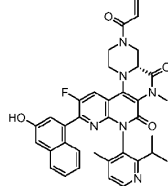
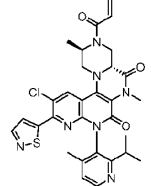
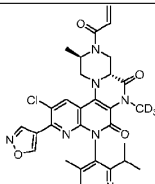
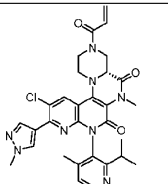






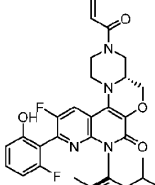
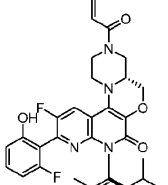
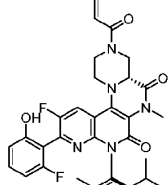
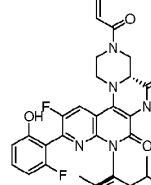
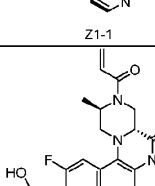
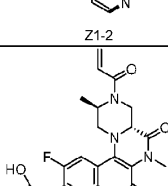
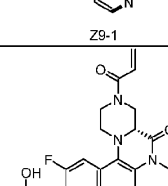
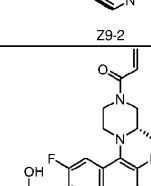
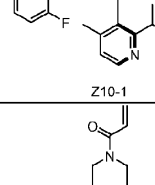
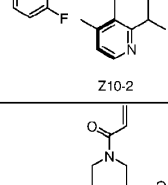
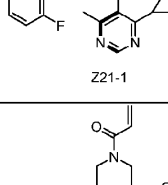
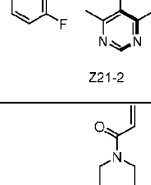
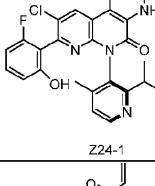
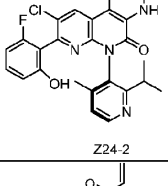
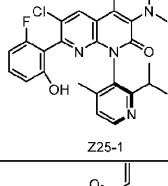
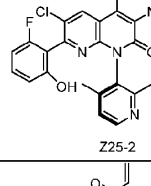


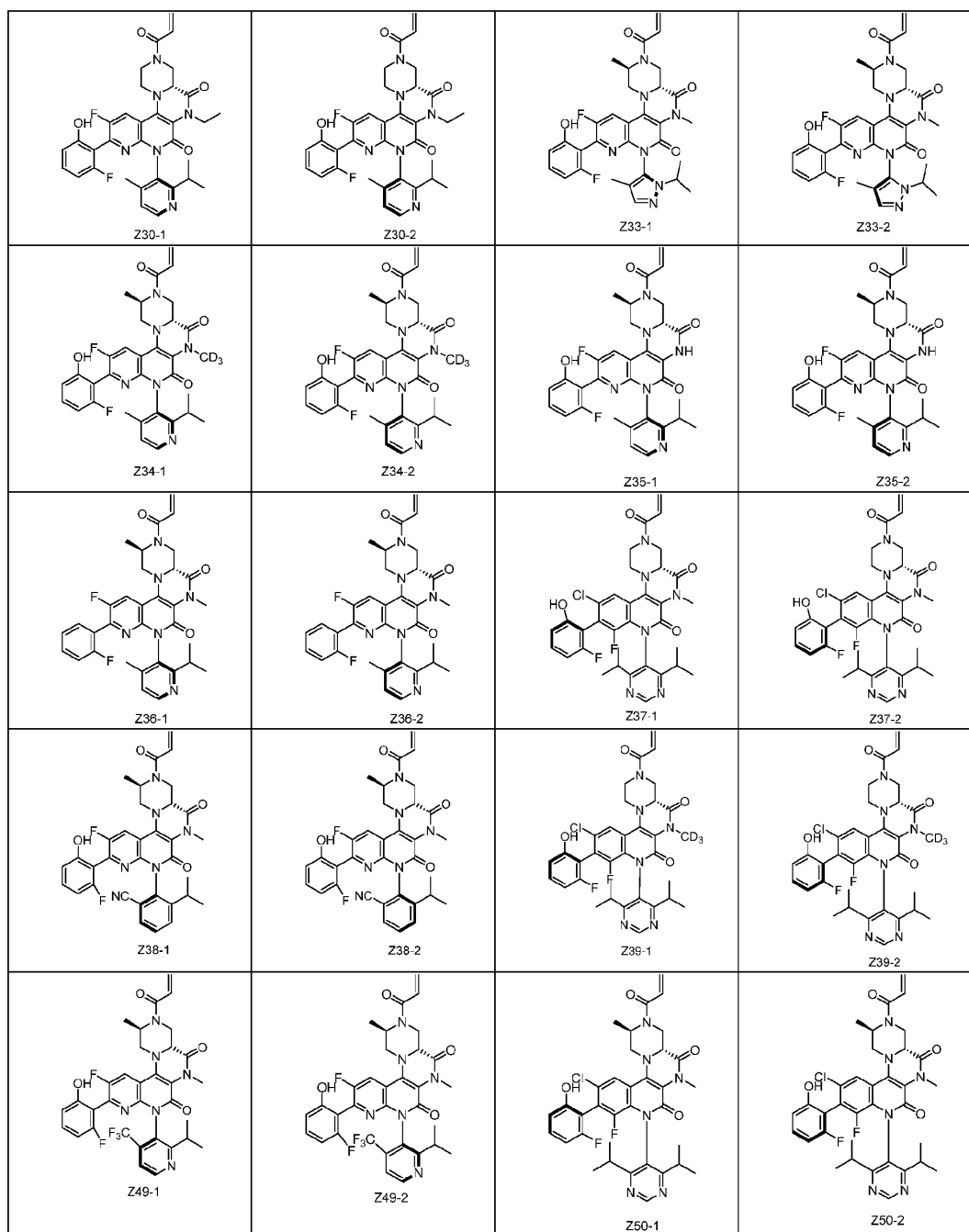


 Z337	 Z338	 Z339	 Z340
 Z341	 Z342		

在本发明的一种实施方案中，代表性的式(I A)化合物包括但不限于以下表 A-2 所列结构，或表 A-2 中任一结构的药学上可接受的盐，溶剂合物或前药，

表 A-2

 Z1-1	 Z1-2	 Z9-1	 Z9-2
 Z10-1	 Z10-2	 Z21-1	 Z21-2
 Z24-1	 Z24-2	 Z25-1	 Z25-2
 Z26-1	 Z26-2	 Z27-1	 Z27-2



在本发明的一种实施方案中，代表性的式(I A)化合物包括但不限于实施例 51 至实施例 342 中记载的任一化合物结构，或这些结构的药学上可接受的盐，溶剂合物或前药。

在本发明的一种实施方案中，式(I I)化合物中，所述的 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 Z 、 P 、 Ar 、 E_3 、 E_4 、 X_2 、 Y_2 各自独立地为实施例 5 中各具体化合物中相应的基团。

在本发明的一种实施方案中，式(I I)化合物选自实施例 5 中化合物 Z2，Z17 至 Z20

中任一化合物或其非对映异构体。

在另一个方面，本发明提供了一种药物组合物，其含有前述的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，溶剂合物或前药；以及药学可接受的载体。

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

10 在本发明的实施方案中，所述药物组合物可以以下的任意方式施用：口服，喷雾吸入，直肠用药，鼻腔用药，颊部用药，局部用药，非肠道用药，如皮下，静脉，肌内，腹膜内，鞘内，心室内，胸骨内和颅内注射或输入，或借助一种外植储器用药。当口服用药时，本发明的化合物可制成任意口服可接受的制剂形式，包括但不限于片剂、胶囊、水溶液或水悬浮液。片剂使用的载体一般包括乳糖和玉米淀粉，另外也可加入润滑剂如硬脂酸镁。胶囊制剂使用的稀释剂一般包括乳糖和干燥玉米淀粉。水悬浮液制剂则通常是

15 将活性成分与适宜的乳化剂和悬浮剂混合使用。如果需要，以上口服制剂形式中还可加入一些甜味剂、芳香剂或着色剂。当局部用药时，特别是治疗局部外敷容易达到的患面或器官，如眼睛、皮肤或下肠道神经性疾病时，可根据不同的患面或器官将本发明化合物制成不同的局部用药制剂形式，当眼部局部施用，本发明的化合物可配制成一种微粉化悬浮液或溶液的制剂形式，所使用载体为等渗的一定 pH 的无菌盐水，其中可加入也可不加防腐剂如氯化苄基醇盐。对于眼用，也可将化合物制成膏剂形式如凡士林膏。当皮肤局部施用，本发明的化合物可制成适当的软膏、洗剂或霜剂制剂形式，其中将活性成分悬浮或溶解于一种或多种载体中。软膏制剂可使用的载体包括但不限于：矿物油，液体凡士林，白凡士林，丙二醇，聚氧化乙烯，聚氧化丙烯，乳化蜡和水；洗剂或霜剂可使用的载体包括但不限于：矿物油，脱水山梨糖醇单硬脂酸酯，吐温 60，十六烷酯蜡，十六碳烯芳醇，2-辛基十二烷醇，苄醇和水。本发明的化合物还可以无菌注射制剂形式用药，包括无菌注射水或油悬浮液或无菌注射溶液。可使用的载体和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外灭菌的非挥发油也可用作溶剂或悬浮介质，如单甘油酯或二甘油酯。

20

25

30 在另一个方面，本发明提供了前述化合物化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，溶剂合物或前药在制备治疗和/或预防 KRAS G12C 突变诱导疾病的药物中的用途。优选地，所述 KRAS G12C 突变诱导疾病为癌症。

在另一个方面，本发明提供了前述化合物化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，溶剂合物或前药在制备治疗和/或预防癌症的药物中的用途。

35

在本发明的一种实施方案中，所述癌症为胰腺癌、结肠直肠癌或肺癌。

在本发明的一种实施方案中，所述癌症为肺癌，优选为非小细胞肺癌。

在另一个方面，本发明提供了前述化合物化合物或其互变异构体、顺反异构体、内

消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，溶剂合物或前药在制备 KRAS 突变抑制剂中的用途，(优选地，所述 KRAS 突变为 KRAS G12C 突变)。

在另一个方面，本发明提供了一种治疗癌症的方法，其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的前述的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，溶剂合物或前药，或上述的任意组合，或施用上述的药物组合物的步骤。

如本文中所使用的，术语“受试者”是指动物，特别是哺乳动物，优选人。

如本文中所使用的，术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。在本发明的实施方式中，在根据本发明对患者进行治疗时，给定药物的量取决于诸多因素，如具体的给药方案、疾病或病症类型及其严重性、需要治疗的受治疗者或宿主的独特性(例如体重)，但是，根据特定的周围情况，包括例如已采用的具体药物、给药途径、治疗的病症、以及治疗的受治疗者或宿主，施用剂量可由本领域已知的方法常规决定。通常，就成人治疗使用的剂量而言，施用剂量典型地在 0.02-5000mg/天，例如约 1-1500mg/天的范围。该所需剂量可以方便地被表现为一剂、或同时给药的(或在短时间内)或在适当的间隔的分剂量，例如每天二、三、四剂或更多分剂。本领域技术人员可以理解的是，尽管给出了上述剂量范围，但具体的有效量可根据患者的情况并结合医师诊断而适当调节。

如本文中所使用的，术语“药学上可接受的盐”是指在制药上可接受的并且具有母体化合物药理学活性的本发明化合物的盐。这类盐包括：与无机酸或与有机酸形成的加成盐，所述的无机酸诸如硝酸，磷酸，碳酸等；所述的有机酸诸如丙酸，己酸，环戊丙酸，乙醇酸，丙酮酸，葡萄糖酸，硬脂酸，粘康酸等；或在母体化合物上存在的酸性质子被金属离子，例如碱金属离子或碱土金属离子取代时形成的盐；或与有机碱形成的配位化合物，所述的有机碱诸如乙醇胺，二乙醇胺，三乙醇胺，N-甲基葡萄糖胺等。本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。除了盐的形式，本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转化成本发明的化合物。此外，前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。

如本文中所使用的，术语“溶剂化合物”和“溶剂化物”是指本发明化合物与制药上可接受的溶剂结合形成的物质。溶剂化合物包括化学计算量的溶剂化合物和非化学计算量的溶剂化合物。本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在。一般而言，溶剂化形式与非溶剂化的形式相当，都包含在本发明的范围之内。

如本文中所使用的，术语“立体异构体”包括构象异构体和构型异构体，其中构型异构体主要包括顺反异构体和旋光异构体。本发明所述化合物可以以立体异构体的形式存在，并因此涵盖所有可能的立体异构体形式，包括但不限于顺反异构体、互变异构体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体(或也可以称为旋转异构体)等，本发明所述化合物也可以以前述的立体异构体的任何组合或任何混合物，例如内消旋体、外消旋体、

阻转异构体的等量混合物等形式存在。例如单一对映异构体, 单一非对映异构体或以上的混合物, 或单一阻转异构体或其混合物。当本发明所述的化合物含有烯烃双键时, 除非特别说明, 否则其包括顺式异构体和反式异构体, 以及其任何组合。本发明的阻转异构体为基于分子内旋转受限制而产生的轴向或平面手性的立体异构体。本发明的化合物具有两种源于轴不对称的阻转异构体, 其是由限制以当取代基 Ar' 或 R_0' 为 C_{6-10} 芳基、5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基或吡啶酮基等环状基团时和取代的萘啶酮环的键连接转动, 形成空间位阻而产生的。有关本发明的阻转异构体, 其中化合物具有式(I)、式(IA)或式(II)的结构, 或式(I)、式(IA)或式(II)化合物具有由不对称碳等产生的异构体, 它表示每种异构化合物中存在的一对阻转异构体中的任一种。且作为药物, 具有优异活性的阻转异构体是优选的。式(I)、式(IA)或式(II)化合物具有源于不对称碳、轴向不对称等的光学异构体, 必要时单一异构体可通过进行光学拆分获得。本发明化合物的阻转异构体可以以 P 或 M 构型表示, 也可以以本领域所熟知的常用的其他方式标记表示。

如前所述, 本发明提供了上述各类结构所示化合物, 或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式, 其中“其混合物形式”包括前述的任一立体异构体(例如互变异构体、顺反异构体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体)和/或混合物(内消旋体、外消旋体)之间的任意形式的混合, 例如顺反异构体的混合物, 对映异构体和非对映异构体的混合物, 非对映异构体的混合物, 阻转异构体的混合物, 或顺反异构体和外消旋体的混合, 对映异构体和非对映异构体混合物的混合, 阻转异构体与非对映异构体混合物的混合等。

如本文中所使用的, 各基团中取代基所含有的“-”符号表示与其他基团或结构连接的键。

如本文中所使用的, 术语“稠合”指两个或多个环共用一个或多个键的结构。

如本文中所使用的, 术语“烷基”指直链或支链饱和脂肪族烃基基团, 其包含 1 到 20 个碳原子。术语“ C_{1-10} 烷基”指具有 1 到 10 个碳原子的直链或支链烷基, 更优选是具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的直链或支链烷基, 即 C_{1-6} 烷基, 更优选是 C_{1-4} 烷基, 最优选是 C_{1-3} 烷基。烷基具体实例包括但不限于甲基、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, 及其各种支链异构体等。

需要说明的是, 除非特别说明, 如果并列选项中同时存在丙基和异丙基, 该处丙基表示正丙基。如果并列选项中只存在丙基, 该处丙基表示正丙基或异丙基。

如本文中所使用的, “ $-C_{1-3}$ 烷基-”与“ C_{1-3} 亚烷基”可互换使用, 指饱和的直链或支链脂肪族烃基, 其具有 2 个从母体烷基的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基, 其为包含 1 至 3 个碳原子的直链或支链基团。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基($-\text{CH}_2-$)、1,1-亚乙基($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、1,2-亚乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,1-亚丙基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$)、1,2-亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、1,3-亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)等。

如本文中所使用的, “ $-C_{1-3}$ 烷基(羟基)-”、 $-C_{1-3}$ 烷基(氰基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(C_{1-6} 烷基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(卤代 C_{1-6} 烷基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(C_{1-6} 烷基-羟基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(C_{1-6} 烷基-氰基)-、 $-C_{1-3}$ 烷

基(C₁₋₆ 烷氧基)-、-C₁₋₃ 烷基(卤代 C₁₋₆ 烷氧基)-”分别指“-C₁₋₃ 烷基-”中的一个或多个氢原子分别被羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基-羟基、-C₁₋₆ 烷基-氰基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基取代所形成的残基。非限制性实例包括但不限于-CH(OH)-、
-CH₂CH(CN)-、-CH₂CH(CH₂CH₃)-、-CH₂CH(CF₃)-、-CH(CH₂OH)-、-CH₂CH(CH₂CN)-、
5 -CH(OCH₃)-、-CH₂CH(OCF₃)-。

如本文中所使用的,术语“烷氧基”指具有-O-烷基结构的基团,其中烷基的定义如上所述。术语“C₁₋₁₀ 烷氧基”指具有 1 到 10 个碳原子的烷氧基,优选是 C₁₋₆ 烷氧基,更优选是 C₁₋₄ 烷氧基,更优选是 C₁₋₃ 烷氧基。烷氧基具体实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、正戊氧基等。

10 需要说明的是,除非特别说明,如果并列选项中同时存在丙氧基和异丙氧基,该处丙氧基表示正丙氧基。如果并列选项中只存在丙氧基,该处丙基表示正丙氧基或异丙氧基。

如本文中所使用的,术语“烷硫基”指具有-S-烷基结构的基团,其中烷基的定义如上所述。术语“C₁₋₁₀ 烷硫基”指具有 1 到 10 个碳原子的烷硫基,优选是 C₁₋₆ 烷硫基,更优选 C₁₋₄ 烷硫基,更优选 C₁₋₃ 烷硫基。烷硫基具体实例包括但不限于甲硫基、乙硫基、丙
15 硫基、异丙硫基、丁硫基、叔丁硫基、异丁硫基、戊硫基等。

如本文中所使用的,术语“烯基”指在链的任何位点上具有一个或多个碳-碳双键的如上定义的烷基,术语“C₂₋₈ 烯基”指具有 2 到 8 个碳原子和至少一个碳-碳双键的烯基,优选为具有 2 到 6 个碳原子和 1 到 2 个碳-碳双键的烯基,即 C₂₋₆ 烯基。更优选为具有 2
20 到 4 个碳原子和 1 到 2 个碳-碳双键的烯基,即 C₂₋₄ 烯基。烯基具体实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或 3-丁烯基、戊烯基、己烯基、丁间二烯基等。

如本文中所使用的,术语“炔基”指在链的任何位点上具有一个或多个碳-碳三键的如上定义的烷基,术语“C₂₋₈ 炔基”指具有 2 到 8 个碳原子和至少一个碳-碳三键的炔基,优选为具有 2 到 6 个碳原子和 1 到 2 个碳-碳三键的炔基,即 C₂₋₆ 炔基。更优选为具有 2
25 到 4 个碳原子和 1 到 2 个碳-碳三键的炔基,即 C₂₋₄ 炔基。炔基具体实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-、2-或 3-丁炔基等。

如本文中所使用的,术语“卤素”指氟、氯、溴和碘。

如本文中所使用的,术语“卤代烷基”指被一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)卤素取代的烷基,其中烷基的定义如上所述。术语“卤代 C₁₋₁₀ 烷基”指具有 1 到 10 个碳原子的
30 卤代烷基。优选为卤代 C₁₋₆ 烷基,更优选为卤代 C₁₋₄ 烷基,更优选为卤代 C₁₋₃ 烷基。卤代烷基具体实例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。

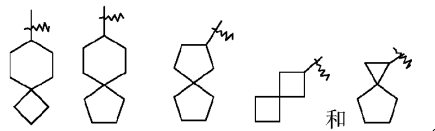
如本文中所使用的,术语“氘代烷基”指被一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)氘原子取代的烷基,其中烷基的定义如上所述。术语“氘代 C₁₋₁₀ 烷基”指具有 1 到 10 个碳原子的
35 氘代烷基。优选为氘代 C₁₋₆ 烷基,更优选为氘代 C₁₋₄ 烷基,更优选为氘代 C₁₋₃ 烷基。氘代烷基具体实例包括但不限于一氘甲基、二氘甲基、三氘甲基、一氘乙基、1,2-二氘乙基、三氘乙基等。

如本文中所使用的,术语“卤代烷氧基”指被一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)卤素

取代的烷氧基,其中烷氧基的定义如上所述。术语“卤代 C₁₋₁₀ 烷氧基”指具有 1 到 10 个碳原子的卤代烷氧基。优选为卤代 C₁₋₆ 烷氧基,更优选为卤代 C₁₋₄ 烷氧基,更优选为卤代 C₁₋₃ 烷氧基。卤代烷氧基具体实例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、二氟乙氧基等。

- 5 如本文中所使用的,术语“环烷基”和“环烷基环”可互换使用,指饱和单环或多环稠合的环状烃基。术语“C₃₋₂₀ 环烷基”指具有 3 到 20 个碳原子的环烷基,包括单环环烷基、螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基。优选为 C₃₋₁₂ 环烷基。本发明中所述环烷基的环碳原子可任选地被 1、2 或 3 个氧代基取代形成环酮结构。术语“C₃₋₈ 单环环烷基”和“C₃₋₈ 环烷基”指具有 3 到 8 个碳原子的饱和单环环状烃基,优选为 C₃₋₆ 单环环烷基(即 C₃₋₆ 环烷基),
10 更优选为 C₃、C₄、C₅ 或 C₆ 单环环烷基。单环环烷基的具体实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。

- 如本文中所使用的,术语“螺环烷基”和“螺环烷基环”指两个或两个以上的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)形成的多环环状烃基。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基和多螺环烷基。术语“5 至 20 元螺环烷基”或“C₅₋₂₀ 螺环烷基”指具有 5 到 20 个环碳原子的多环环状烃基,其中共用螺原子的单环为 3 到 8
15 元单环环烷基环。优选为 6 至 14 元(C₆₋₁₄)螺环烷基,更优选为 6 至 14 元单螺环烷基,更优选为 7 至 11 元(C₇₋₁₁)螺环烷基,更优选为 7 至 11 元单螺环烷基,最优选为 7 元(4 元单环环烷基环/4 元单环环烷基环)、8 元(4 元单环环烷基环/5 元单环环烷基环)、9 元(4 元单环环烷基环/6 元单环环烷基环, 5 元单环环烷基环/5 元单环环烷基环)、10 元(5 元
20 单环环烷基环/6 元单环环烷基环)或 11 元(6 元单环环烷基环/6 元单环环烷基环)单螺环烷基。螺环烷基的具体实例包括但不限于:



- 所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环基环上,其中与母体结构连接在一起的环为环烷基环,非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。在本发明中,
25 上述各类环烷基可以是任选取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个本申请中所记载的取代基团。

- 如本文中所使用的,术语“卤代环烷基”指被一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)卤素取代的环烷基,其中环烷基的定义如上所述。术语“卤代 C₃₋₈ 环烷基”指具有 3 到 8 个环碳原子的卤代环烷基。优选为卤代 C₃₋₆ 环烷基,更优选为卤代 C₃、卤代 C₄、卤代 C₅ 或
30 卤代 C₆ 环烷基。卤代环烷基具体实例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。

- 如本文中所使用的,术语“杂环基”和“杂环基环”可互换使用,指饱和或部分不饱和单环或多环稠合的环状烃基,术语“C₃₋₂₀ 杂环基”或“3 至 20 元杂环基”指具有 3 到 20 个
35 环原子的饱和或部分不饱和单环或多环稠合的环状烃基,其中一个或多个(优选为 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧或 S(O)_m (其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子,但不包括 -O-O-、-O-S-或 -S-S-的环部分,其余环原子为碳。其中环原子为氮原子时,其可以是取代的或未取代的(即 N 或 NR, R 为氢或本文已经定义过的其他取代基)。在本发明中所述杂

环基的环碳原子可任选地被 1、2 或 3 个氧代基取代形成环酮、环内酯或环内酰胺结构。本发明所述的 3 至 20 元杂环基包括单环杂环基、螺杂环基、稠杂环基和桥杂环基。

- 如本文中所使用的，术语“C₃₋₈ 单环杂环基”、“3 至 8 元单环杂环基”和“3 至 8 元单环杂环基环”指具有 3 到 8 个环原子，其中 1、2 或 3 个环原子为选自氮、氧或 S(O)_m (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子的饱和或部分不饱和单环环状烃基。优选为具有 3 到 6 个环原子，其中 1 或 2 个环原子为杂原子的 3 到 6 元单环杂环基(即 C₃₋₆ 单环杂环基)。更优选为具有 5 或 6 个环原子，其中 1 或 2 个环原子为杂原子的 5 或 6 元单环杂环基。当杂原子为氮原子时，氮原子可以是被取代的或未取代的(即 N 或 NR，R 为氢或本文已经定义过的其他取代基)。当杂原子为硫原子时，硫原子可以为任选地被氧化(即 S(O)_m，m 是整数 0 至 2)。所述单环杂环基的环碳原子可任选地被 1、2 或 3 个氧代基取代形成环酮、环内酯或环内酰胺结构。单环杂环基的具体实例包括但不限于氮丙环、环氧乙烷、氮杂环丁烷、氮杂环丁烷-2-酮、氧杂环丁烷、氧杂环丁烷-2-酮、噁唑烷、吡咯烷-2-酮、吡咯烷-2,5-二酮、1,3-二氧戊环、二氢呋喃-2(3H)-酮、二氢呋喃-2,5-二酮、哌啶-2-酮、哌啶-2,6-二酮、四氢-2H-吡喃-2-酮、咪唑烷、四氢呋喃、四氢噻吩、四氢吡咯、1,3-二氧戊环-2-酮、噁唑烷-2-酮、咪唑烷-2-酮、哌啶、哌嗪、哌嗪-2-酮、吗啉、吗啉-3-酮、吗啉-2-酮、硫代吗啉-3-酮、1,1-二氧化物、硫代吗啉、硫代吗啉-1,1-二氧化物、四氢吡喃、1,2-二氢氮杂环丁二烯、1,2-二氢氧杂环丁二烯、2,5-二氢-1H-吡咯、2,5-二氢呋喃、2,3-二氢呋喃、2,3-二氢-1H-吡咯、3,4-二氢-2H-吡喃、1,2,3,4-四氢吡啶、3,6-二氢-2H-吡喃、1,2,3,6-四氢吡啶、1,3-噁嗪烷、六氢嘧啶、1,4-二噁烷、四氢嘧啶-2(1H)-酮、1,4-二噁烷-2-酮、5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮、5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮、3,4-二氢吡啶-2(1H)-酮、5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮、5,6-二氢嘧啶-4(1H)-酮、嘧啶-4(3H)-酮、嘧啶-4(1H)-酮、4,5-二氢-1H-咪唑、2,3-二氢-1H-咪唑、2,3-二氢噁唑、1,3-二氧杂环戊烯、2,3-二氢噻吩、2,5-二氢噻吩、3,4-二氢-2H-1,4-噁嗪、3,4-二氢-2H-1,4-噻嗪、1,1-二氧化物、1,2,3,4-四氢吡嗪、1,3-二氢-2H-吡咯-2-酮、1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮、1H-吡咯-2,5-二酮、呋喃-2(3H)-酮、呋喃-2(5H)-酮、1,3-二氧杂环戊烯-2-酮、噁唑-2(3H)-酮、1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮、呋喃-2,5-二酮、3,6-二氢吡啶-2(1H)-酮、吡啶-2,6-(1H, 3H)-二酮、5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮、3,6-二氢-2H-吡喃-2-酮、3,4-二氢-2H-1,3-噁嗪、3,6-二氢-2H-1,3-噁嗪、1,2,3,4-四氢嘧啶等。
- 术语“C₃₋₈ 杂环烷基”和“3 至 8 元杂环烷基”指具有 3 到 8 个环原子，其中 1 或 2 个环原子为杂原子的饱和单环环状烃基。优选为具有 3 到 6 个环原子，其中 1 或 2 个环原子为杂原子的 3 至 6 元杂环烷基。杂环烷基具体实例包括但不限于氮丙环基、环氧乙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、噁唑烷基、1,3-二氧戊环基、二氧六环基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉-1,1-二氧化物基、四氢吡喃基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,3-氧氮杂环庚烷基、1,3-噁嗪烷基、六氢嘧啶基、1,4-二噁烷基。
- 上述单环杂环基环上相连的 2 个环原子，包括 C-C、N-C 均可任选地与本发明所定义的单环环烷基环、单环杂环基环、单芳基环、5 或 6 元单杂芳基环等环烷基、杂环基、芳基或杂芳基稠合形成稠合多环，与其他环形成稠合环的单环杂环基上相连的 2 个环原子优选地为 C-C。

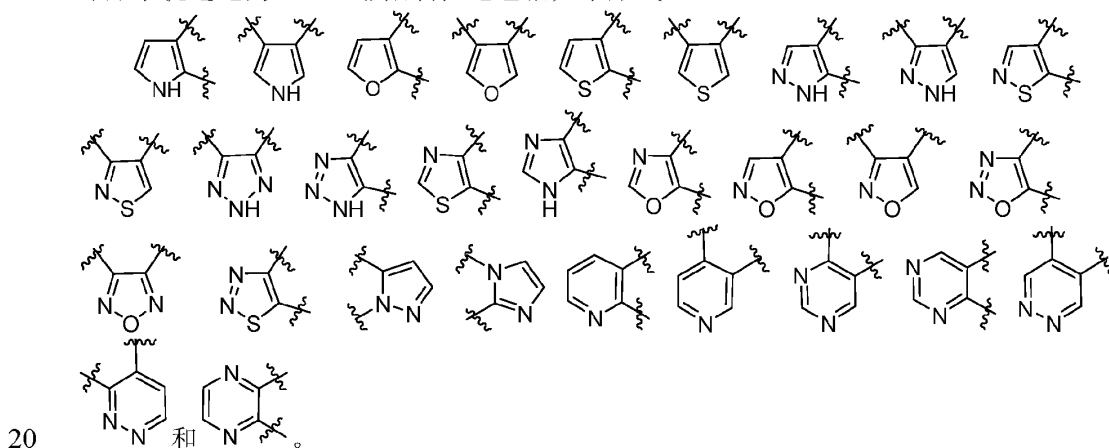
如本文中所使用的，术语“C₆₋₁₄ 芳基”，“C₆₋₁₄ 芳基环”和“C₆₋₁₄ 芳环”可互换使用，指

4 个环原子为杂原子的 5 到 10 元杂芳基。本发明中 C₅₋₁₄ 杂芳基可以为单杂芳基、稠合双环杂芳基或稠合三环杂芳基。

如本文中所使用的, 术语“5 或 6 元单杂芳基”与“5 或 6 元单环杂芳基”可互换使用, 指具有 5 或 6 个环原子, 其中 1、2 或 3 个环原子为杂原子的单环杂芳基。单杂芳基的具体实例包括但不限于噻吩、呋喃、噻唑、异噻唑、咪唑、噁唑、吡咯、吡唑、三唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,2,5-三唑、1,3,4-三唑、四唑、异噁唑、噁二唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、噻二唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪等。

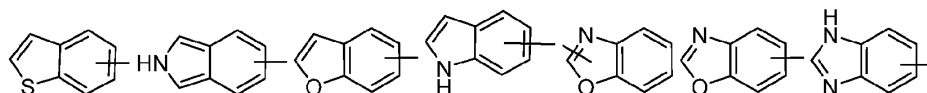
如本文中所使用的, 术语“8 至 10 元双杂芳基”与“8 至 10 元双环杂芳基”可互换使用, 指具有 8 到 10 个环原子, 其中 1、2、3、4 或 5 个环原子为杂原子的稠合双环杂芳基。所述稠合双环杂芳基既可以是单芳基环(如苯基)与单杂芳基环(优选为 5 或 6 元单杂芳基环)稠合形成的双环基团(优选为 9 或 10 元双杂芳基环), 也可以是单杂芳基环(优选为 5 或 6 元单杂芳基环)与单杂芳基环(优选为 5 或 6 元单杂芳基环)稠合形成的双环基团。

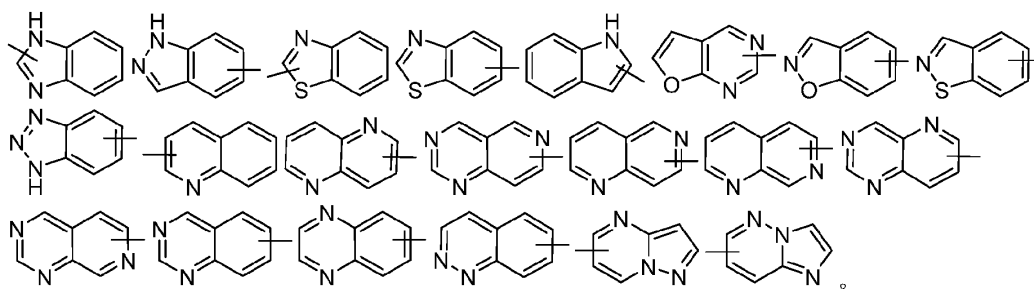
上述单杂芳基环上任意相连的 2 个环原子, 包括 C-C、N-C、N-N 均可与本发明所定义的单环烷基环、单环杂环基环、单芳基环、5 或 6 元单杂芳基环等环烷基、杂环基、芳基或杂芳基稠合形成稠合多环。与其他环形成稠合环的单杂芳基环上相连的 2 个环原子优选地为 C-C, 非限制性地包括如下形式:



8 至 10 元双杂芳基的非限制性实例包括: 苯并[d]异噻唑、1H-吡啶、异吡啶、1H-苯并[d]咪唑、苯并[d]异噻唑、1H-苯并[d][1,2,3]三唑、苯并[d]噁唑、苯并[d]噻唑、吡啶、苯并呋喃、苯并[b]噻吩、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉、噌啉、吡啶并[3,2-d]嘧啶、吡啶并[2,3-d]嘧啶、吡啶并[3,4-d]嘧啶、吡啶并[4,3-d]嘧啶、1,8-萘啶、1,7-萘啶、1,6-萘啶、1,5-萘啶、吡唑并[1,5-a]嘧啶、咪唑并[1,2-b]哒嗪等。

上述单杂芳基, 或苯环与单杂芳基环稠合形成的双杂芳基, 或单杂芳基环与单杂芳基环稠合形成的双杂芳基可通过氮原子或碳原子与其他基团或母体结构连接。当为双杂芳基时, 与母体结构连接的环为单杂芳基环或苯环, 其具体实例包括但不限于:

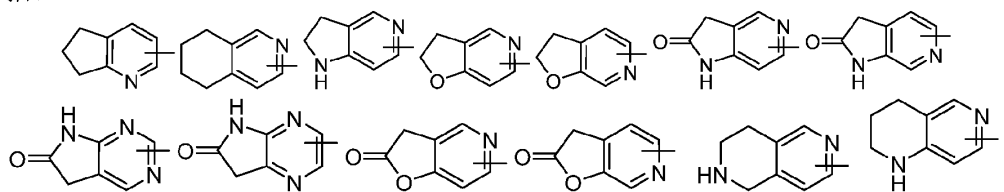




在本发明的一些实施方案中, 所述的稠合双环杂芳基或稠合三环杂芳基可以是单杂芳基环(优选为 5 或 6 元单杂芳基环)与一个或多个非芳香环稠合形成的多环基团, 其中与母体结构连接的环为单杂芳基环或非芳香环。所述非芳香环包括但不限于 3 到 6 元单环杂环基环(优选为 5 或 6 元单环杂环基环, 所述单环杂环基环的环碳原子可被 1 至 2 个氧代基取代, 形成环内酰胺或环内酯结构), 3 到 6 元单环环烷基环(优选为 5 或 6 元单环环烷基环, 所述单环环烷基环的环碳原子可被 1 或 2 个氧代基取代, 形成环酮结构)等。上述单杂芳基环与一个或多个非芳香环稠合形成的多环基团可通过氮原子或碳原子与其他基团或母体结构连接, 与母体结构连接的环为单杂芳基环或非芳香环。

在本文中, 5 或 6 元单杂芳基环与一个 5 或 6 元单环杂环基环稠合形成 8 至 10 元稠合双环杂芳基即指由 5 或 6 元单杂芳基上相邻两个取代基团与其所连接的环原子形成一个稠合的 5 或 6 元单环杂环基环, 所述 5 或 6 元单环杂环基环如上文中所定义, 所形成的 8 至 10 元稠合双环杂芳基也可以称为 8 至 10 元杂芳基杂环基环。

在本文中, 5 或 6 元单杂芳基环与一个 5 或 6 元单环环烷基环稠合形成 8 至 10 元稠合双环杂芳基即指由 5 或 6 元单杂芳基上相邻两个取代基团与其所连接的环原子形成一个稠合的 5 或 6 元单环环烷基环, 所述 5 或 6 元单环环烷基环如上文中所定义, 所形成的 8 至 10 元稠合双环杂芳基也可以称为 8 至 10 元杂芳基环烷基环。其非限制性实例包括:



在本发明中, 上述各类杂芳基可以是取代的或非取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个本申请中所记载的取代基团。

如本文中所使用的, 术语“-烷基-R”表示烷基被一个或多个 R 基团取代形成的取代基, 其中“-烷基-”表示经取代后形成的亚烷基或次烷基。如本文中记载的 R 可以为羟基、氰基、烷氧基、取代的氨基、杂环烷基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、炔基等, R 所表示的基团如本文中所定义。优选-C₁₋₆烷基-R, 更优选-C₁₋₄烷基-R, 更优选-C₁₋₃烷基-R, 更优选-C₁₋₂烷基-R, 例如-CH₂-CH(CH₃)-R, -CH₂-CH₂-CH₂-R, -CH₂-CH₂-R, -CH₂-R 等。

如本文中所使用的, 术语“羟基”指-OH。

如本文中所使用的, 术语“羟甲基”指-CH₂OH, “羟乙基”指-CH₂CH₂OH 或

-CH(OH)CH₃。

如本文中所使用的，术语“氰基甲基”指-CH₂CN，“氰基乙基”指-CH₂CH₂CN 或 -CHCNCH₃。

如本文中所使用的，术语“氨基”指-NH₂。

5 如本文中所使用的，术语“氰基”指-CN。

如本文中所使用的，术语“硝基”指-NO₂。

如本文中所使用的，术语“苄基”指-CH₂-苯。

如本文中所使用的，术语“氧代基”指=O。

如本文中所使用的，术语“羧基”指-C(O)OH。

10 如本文中所使用的，术语“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)或-C(O)O(环烷基)。

如本文中所使用的，术语“乙酰基”指-COCH₃。

在本文中，C₁₋₁₀ 可以优选为 C₁₋₆；更优选为 C₁₋₄；更优选为 C₁₋₃。例如，C₁₋₁₀ 烷基可以优选为 C₁₋₆ 烷基；更优选为 C₁₋₄ 烷基；更优选为 C₁₋₃ 烷基。例如，C₁₋₁₀ 烷氧基可以优选为 C₁₋₆ 烷氧基；更优选为 C₁₋₄ 烷氧基；更优选为 C₁₋₃ 烷氧基。

15 在本文中，C₃₋₂₀ 可以优选为 C₃₋₁₀；更优选为 C₃₋₈；更优选为 C₃₋₆；更优选为 C₃₋₅。例如，C₃₋₂₀ 环烷基可以优选为 C₃₋₈ 环烷基；更优选为 C₃₋₆ 环烷基；更优选为 C₃₋₅ 环烷基。

在本发明的一种实施方案中，任一基团中，所述 C₃₋₆ 环烷基选自：环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

20 在本发明的一种实施方案中，任一基团中，所述 3 至 6 元杂环烷基选自：氮丙环、环氧乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢噻吩、四氢吡咯、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-1,1-二氧化物、四氢吡喃。

在本发明的一种实施方案中，任一基团中，所述 5 或 6 元单环杂芳基选自：噻吩、N-烷环吡咯、呋喃、噻唑、异噻唑、咪唑、噁唑、吡咯、吡唑、三唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,2,5-三唑、1,3,4-三唑、四唑、异噁唑、噁二唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、噻二唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪。

25 在本发明的一种实施方案中，任一基团中，所述 8 至 10 元双环杂芳基选自：苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、苯并三唑、苯并呋喃、苯并噻吩、吲哚、吲唑、异吲哚、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉、噌啉、吡啶并嘧啶、萘啶。

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

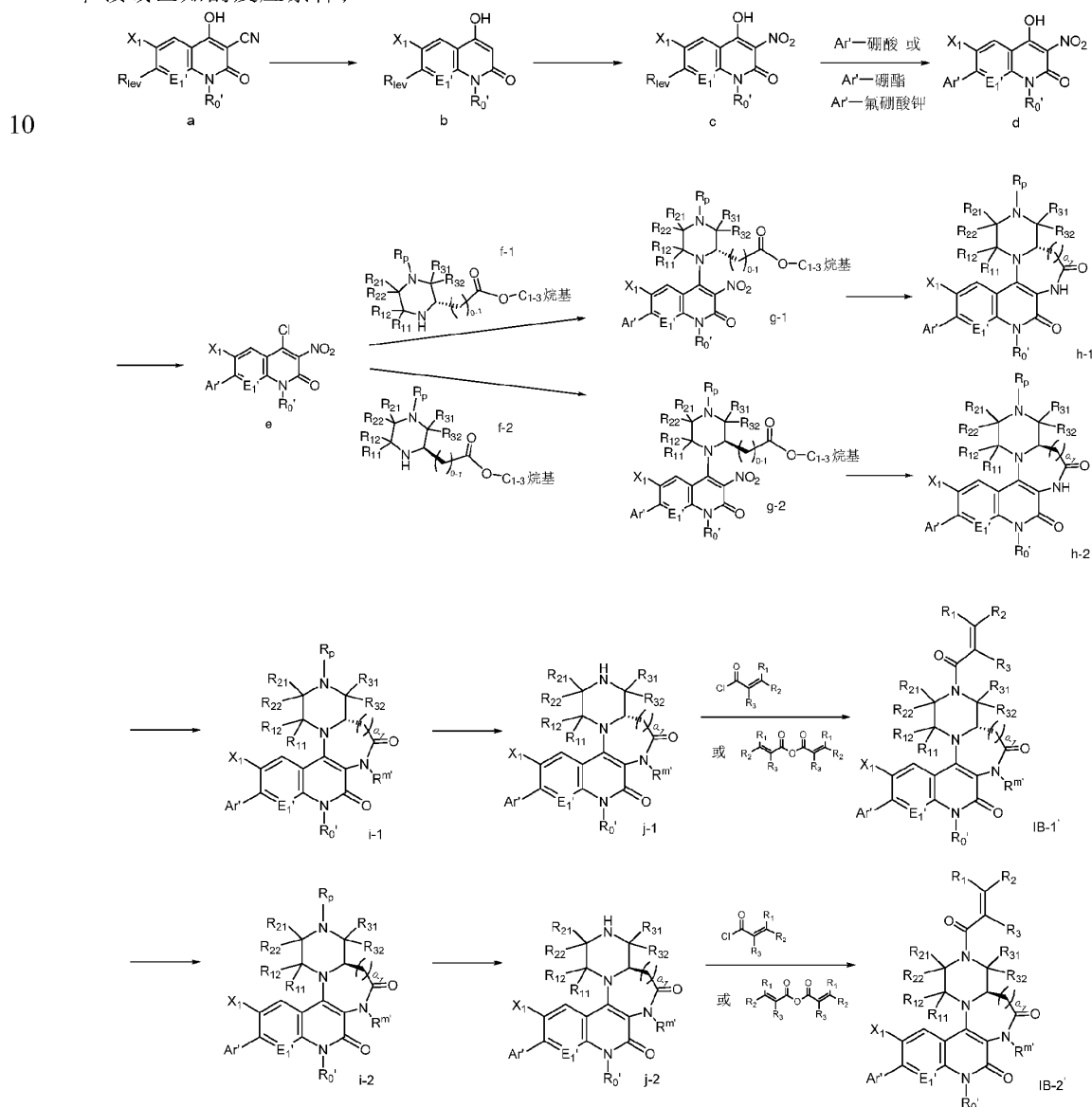
35 当任何变量(例如 R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

本发明式(IA)或式(IB)所示的化合物可使用本领域已知的合成方法或使用本领域已知的方法与本发明记载的方法组合制备得到。本发明给出的溶剂、温度和其它反应条件

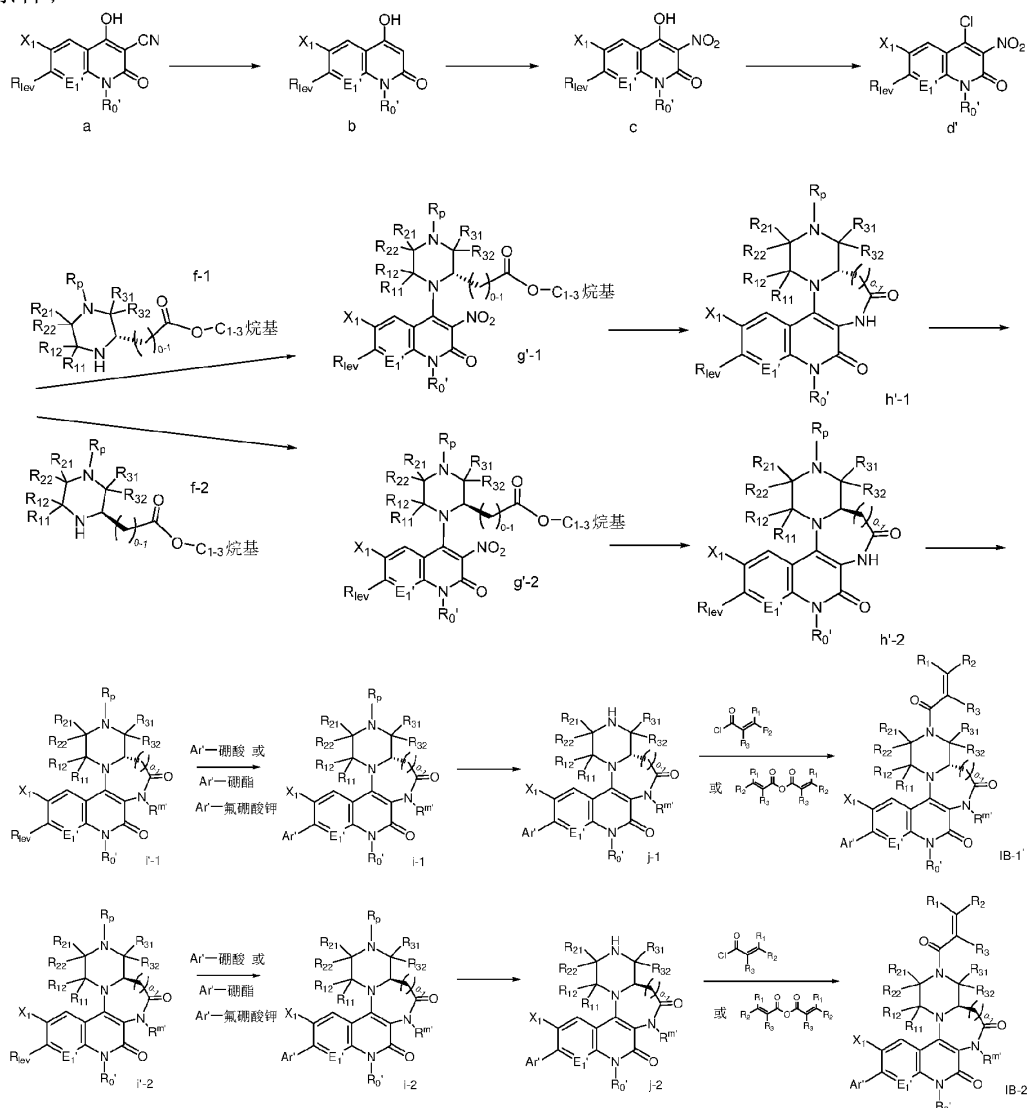
均为示例性的,可根据本领域熟知的方法而变化。本发明所记载的实施例化合物可根据其具体结构,使用适当的起始原料按照实施例中记载的方法合成,也可以使用与实施例中记载的类似方法合成得到。用于合成本发明实施例化合物的起始原料可通过已知合成方法或文献记载的类似方法制备得到或从商业来源获得。实施例化合物可根据需要,进一步通过本领域熟知的方法,例如结晶、色谱法等拆分得到其立体异构体,其拆分条件是

本领域技术人员通过常规手段或有限试验而容易获得的。

作为进一步说明,本发明式(1B-1')、式(1B-2')化合物可利用以下的方法合成,其中每个步骤中的溶剂、温度及其它反应条件可与下述实施例中记载的相同或类似,或使用本领域已知的反应条件;

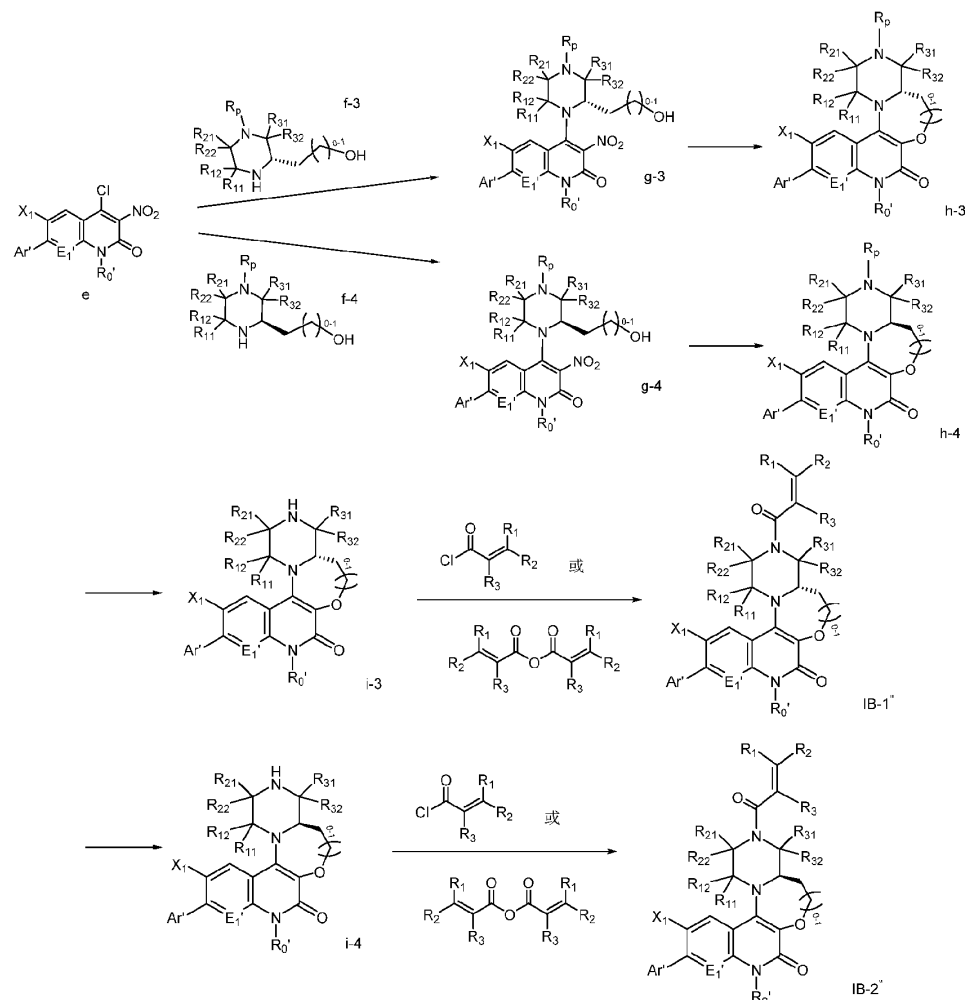


剂、温度及其它反应条件可与下述实施例中记载的相同或类似，或使用本领域已知的反应条件；



式(IB-1')、式(IB-2')化合物的制备路线中，各式中， R_{lev} 为本领域熟知的离去基团，例如三氟甲磺酸酯；氯、溴、碘；磺酸酯基，如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等；酰氧基，如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。各式中， R_p 为本领域熟知的氨基保护基，例如甲酰基；酰基，例如链烷酰基(如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基)；烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧羰基，如苄氧羰基(Cbz)和 9-苄氧羰基(Fmoc)；芳基甲基，如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{12} 、 R_{11} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R^m 、 R_0' 、 Ar' 、 E_1' 、 X_1 定义同前(例如同式 I 或式 IA 中各对应基团的定义)。

本发明式(1B-1'')、式(1B-2'')化合物可利用以下的方法合成,其中每个步骤中的溶剂、温度及其它反应条件可与下述实施例中记载的相同或类似,或使用本领域已知的反应条件;

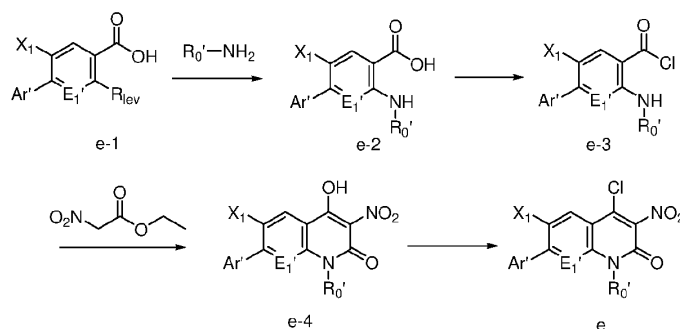


5

式(1B-1'')、式(1B-2'')化合物的制备路线中,各式中, R_p 为本领域熟知的氨基保护基,例如甲酰基;酰基,例如链烷酰基(如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基);烷氧基羰基,如叔丁氧基羰基(Boc);芳基甲氧羰基,如苄氧羰基(Cbz)和 9-苄氧羰基(Fmoc);芳基甲基,如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基;甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{12} 、 R_{11} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 $R_{0'}$ 、 Ar' 、 E_1' 、 X_1 定义同前(例如同式 I 或式 IA 中各对应基团的定义)。

10

其中式 e 化合物还可利用以下的方法合成,其中每个步骤中的溶剂、温度及其它反应条件可与下述实施例中记载的相同或类似,或使用本领域已知的反应条件;



式 e 化合物的制备路线中, R_{lev} 为本领域熟知的离去基团, 例如三氟甲磺酸酯; 氯、溴、碘; 磺酸酯基, 如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等; 酰氧基, 如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。 R'_0 、 Ar' 、 E'_1 、 X_1 定义同前(例如同式 I 或式 IA 中各对应基团的定义)。

附图说明

图 1 为化合物 Z25-2 的 X-射线单晶衍射分子立体结构图。

图 2 为化合物 Z27-2 的 X-射线单晶衍射分子立体结构图。

具体实施方式

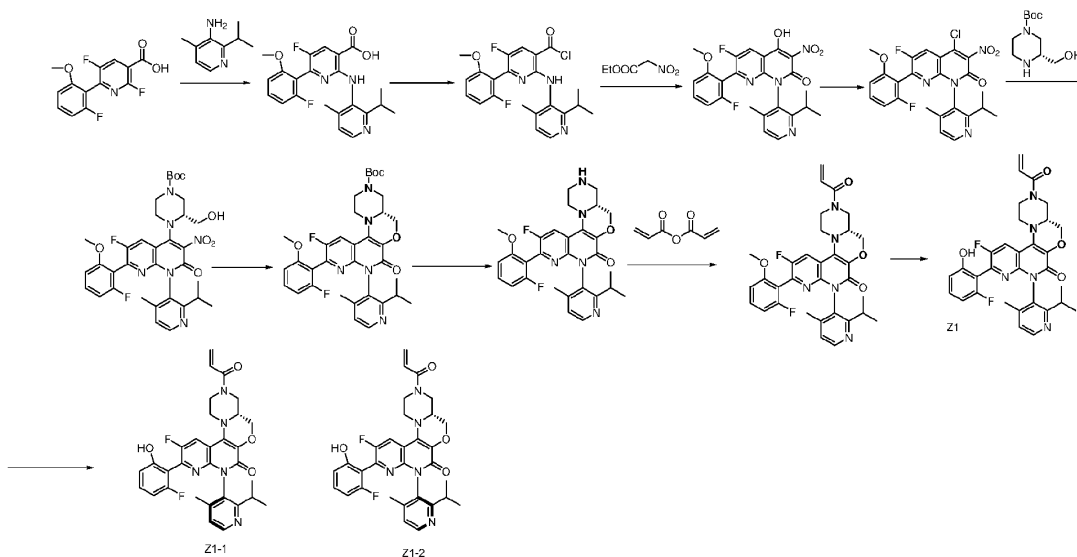
本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备, 包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式, 优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。下面通过实施例对本发明进行详细描述, 但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明, 其中也公开了其具体实施方式, 对本领域的技术人员而言, 在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。实施例中未注明具体条件者, 按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者, 均为可以通过市购获得的常规产品。

以下实施例中所用试剂缩写如下: THF: 四氢呋喃; DMSO: 二甲基亚砜; PE: 石油醚; EtOAc: 乙酸乙酯; DCM: 二氯甲烷; MeOH: 甲醇; ACN 为乙腈; IPA 为异丙胺; DMA 为二甲胺; TFA 为三氟乙酸; NH_4Cl 为氯化铵; SPhos 为 2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯; SPhos-Pd-G2 为氯(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II); NaHMDS 为双(三甲基硅基)胺基钠; LiHMDS 为双(三甲基硅基)胺基锂。

以下实施例中所采用的制备 HPLC, 可采用如下条件: 柱型: Waters XBridge C18, 190*250mm, 5 μ m; 流动相体系: A: 0.1%碳酸氢铵水溶液; B: 制备级乙腈; 流速: 15ml/min; B%=20%-100%; 柱温: 室温。

异构体化合物若用分析型 HPLC 方法检测, 可采用如下条件: 柱型: XBridge C18, 3.5 μ m 4.6*150mm, 流动相: A: 纯化水(0.05%TFA); B: 制备级乙腈(0.05%TFA), 梯度: 5%-95% B, 运行时间: 15min, 流速: 1 ml/min, 柱温=40 $^{\circ}C$ 。

实施例 1 制备化合物 Z1、Z1-1 和 Z1-2



步骤 1: 2-异丙基-4-甲基吡啶-3-胺(582mg, 3.88 mmol)溶于 THF(20 mL), 将反应冷至 0℃, 滴加 NaHMDS(5.8 mL, 11.60 mmol, 2M in THF), 反应搅拌 15 分钟, 滴加 2,5-二氟-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)烟酸(1.0 g, 3.53 mmol)的 THF 溶液(6mL)。反应在室温下搅拌 3 小时。将反应液中倒入 30mL 饱和 NH₄Cl 中。用 40mL 乙酸乙酯萃取 3 次。有机相干燥后浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(0-5% MeOH/DCM)得产物 5-氟-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-((2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)氨基)烟酸(850mg, Y:58.2%), 黄色固体。ES-API: [M+H]⁺=414.1

步骤 2: 5-氟-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-((2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)氨基)烟酸(700mg, 1.69mmol)溶于 1,2-二氯乙烷 (15 mL), 加入 SOCl₂(2.0g, 16.90mmol), 反应在 80℃下搅拌 2 小时。反应浓缩, 得产物 5-氟-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-((2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)氨基)烟酰氯(721mg, Y:100%), 无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 3: 在 0℃下, 将硝基乙酸乙酯(449 mg, 3.38 mmol)的 THF(2mL)溶液滴加到含有 NaH(608mg, 15.21 mmol)的 THF(25mL)悬浮液中, 反应在零度下搅拌半小时, 5-氟-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-((2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)氨基)烟酰氯(721mg, 1.69mmol)的 THF(15mL)溶液滴加。撤掉冰浴, 将反应液置于 70℃搅拌过夜。将反应液中倒入冰水中, 用 3.0M 稀盐酸调 pH=3, 用乙酸乙酯萃取 3 次。有机相干燥后浓缩得产物 6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.05g, 粗品), 直接用于下一步反应。ES-API: [M+H]⁺=483.1

步骤 4: 6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.05g, 1.69mmol)溶于乙腈(25mL), 依次加入 POCl₃(1.30g, 8.45mmol), 和 N,N-二异丙基乙胺(1.74g, 13.52mmol), 反应在 80℃下搅拌 1 小时。将反应液浓缩, 加入乙酸乙酯依次用冰水, 水, 饱和食盐水洗涤。有机相干燥浓缩后, 粗品用快速硅胶柱(EtOAc/PE: 0-50%)纯化得产物得 4-氯-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(185mg, Y:21.9%), 黄色固体。ES-API: [M+H]⁺=500.1

步骤 5: 4-氯-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-

5 萘啶-2(1H)-酮(175mg, 0.35mmol)溶于 DMF (6 mL), 加入(R)-3-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(454mg, 2.10mmol), 反应在 80℃ 搅拌 18 小时。将反应液中倒入 30mL 水中。用 20mL 乙酸乙酯萃取 3 次。有机相用饱和食盐水洗涤 3 次, 干燥浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-70%)得产物(3R)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(85mg, Y:35.7%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+$ =681.3。

10 步骤 6: (3R)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(73 mg, 0.11mmol)溶于 DMA(4mL), 加入 NaH (22 mg, 0.55 mmol), 反应在 145℃ 搅拌 10 小时。将冷却的反应液中倒入 15mL 水中。用 30mL 乙酸乙酯萃取 3 次。有机相用饱和食盐水洗涤 3 次, 干燥浓缩, 粗品用厚薄层色谱板(二氯甲烷/甲醇=20: 1)得产物(4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氧代-1,2,4a,5,7,8-六氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]氧代-2,3-c[1,8]萘啶-3(4H)-甲酸叔丁酯(35mg, Y:51.5%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+$ =634.2

15 步骤 7: (4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氧代-1,2,4a,5,7,8-六氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]氧代-2,3-c[1,8]萘啶-3(4H)-甲酸叔丁酯(35mg, 0.055 mmol)溶于二氯甲烷(2.5mL), 加入三氟乙酸(0.5mL)。室温搅拌 0.5 小时, 反应液浓缩得产物(4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,5-六氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,8]萘啶-7(8H)-酮(40mg, 粗品), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+$ =534.3。

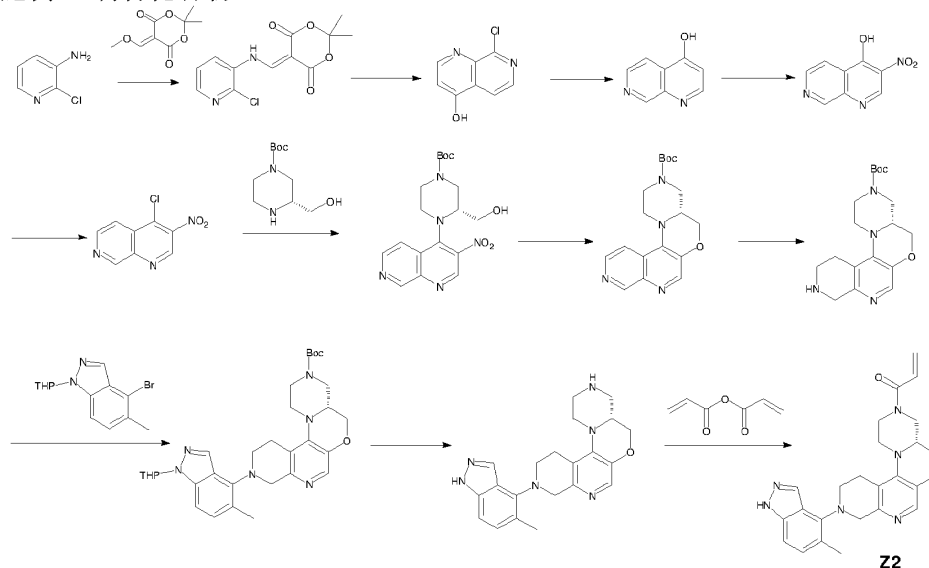
20 步骤 8: (4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,5-六氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,8]萘啶-7(8H)-酮(40mg, 0.055mmol)溶于二氯甲烷(4mL), 加入三乙胺(28mg, 0.28mmol)。将反应冷至 0℃, 向反应液中滴加丙烯酸酐(6mg, 0.05mmol)的二氯甲烷溶液(0.5mL)。反应在 0℃ 搅拌 15 分钟。向反应液中加入 10mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 用 10mL 二氯甲烷萃取 3 次。有机相干燥后浓缩, 粗品用品用厚薄层色谱板(二氯甲烷/甲醇=10: 1)得产物(4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,5-六氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,8]萘啶-7(8H)-酮(17mg, Y:52.4%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+$ =588.2。

30 步骤 9: (4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,5-六氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,8]萘啶-7(8H)-酮(15mg, 0.025mmol)溶于二氯甲烷(1.5mL)。将反应冷至 0℃, 向其中滴加 17%三溴化硼的二氯甲烷溶液(1 mL)。反应在室温下搅拌 3 小时。将反应液倒入 20mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 用 20mL 二氯甲烷萃取 3 次。有机相干燥后浓缩, 粗品用制备 HPLC 纯化得产物(4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,5-六氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,8]萘啶-7(8H)-酮(Z1, 10mg, Y: 68.3%), 白色固体。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.96 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.87-6.75(m, 1H), 6.64(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.59 (t, *J*=8.5Hz, 1H), 6.12(d, *J* = 15.9Hz, 1H), 5.71-5.67(m, 1H), 4.39-3.95(m, 4H), 3.79-3.30(m, 4H), 3.06-2.98(m, 1H), 2.56-2.29(m, 1H), 1.80-1.73(m, 3H), 0.99-0.95(m, 3H), 0.85-0.80(m, 3H)。ES-API: $[M+H]^+$ =574.2。

步骤 10: 将化合物 Z1 通过制备型手性 HPLC 拆分(柱型: Chiralpak IC: 10μm,

20*250mm, 流动相: 乙腈:异丙醇:氨甲醇=70:30:0.2, 流速:15ml/min, 柱温:室温)得到:
一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z1-1(75 mg, 峰 1, 保留时间 3.94 min, Y:
15.4%), 淡黄色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.04 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 4.9 Hz,
1H), 8.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.96-6.81 (m, 1H), 6.75 – 6.58 (m, 2H),
5 6.18 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.82 – 5.69 (m, 1H), 4.49 – 4.00 (m, 4H), 3.90 – 3.43 (m, 4H), 3.08
(t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.7
Hz, 3H). ES-API: [M+H]⁺=574.2。和另一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z1-2(115
mg, 峰 2, 保留时间 5.04 min, Y: 23.6%), 淡黄色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)
10 δ 10.05 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H),
6.96-6.81 (m, 1H), 6.74 – 6.59 (m, 2H), 6.19 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 5.83 – 5.68 (m, 1H), 4.49 –
4.00 (m, 4H), 3.94 – 3.44 (m, 4H), 3.08 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 1.87 (s, 3H),
1.03 (dd, *J* = 6.3, 3.7 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ES-API: [M+H]⁺=574.2。异构体化合物
通过分析型手性 HPLC 方法(柱型: Chiralpak IC: 5μm, 4.6*250mm, 流动相:乙腈:异丙醇:
氨甲醇=70:30:0.2, 流速:1ml/min, 柱温=30℃)进行检测。

15 实施例 2 制备化合物 Z2



步骤 1: 在室温下, 向 100mL 圆底烧瓶中加入 5-(甲氧基亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二
氧六环-4,6-二酮(2.9g, 15.62mmol)和异丙醇(40 mL), 2-氯吡啶-3-胺(2.0g, 15.62mmol)分批
加入。反应回流搅拌 15 分钟。反应液冷却到室温, 析出的固体过滤, 滤饼用少量异丙
醇洗涤, 真空干燥得产物 5-((2-氯吡啶-3-基)氨基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-
20 二酮(3.90g, Y:58.2%), 白色固体。ES-API: [M+H]⁺=283.1

步骤 2: 向 500mL 圆底烧瓶中加入 200mL 二苯醚, 加热到 220℃, 分批加入 5-((2-
氯吡啶-3-基)氨基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(3.9g, 13.83mmol), 反应在
220℃下搅拌 20 分钟。反应液冷却到室温, 倒入石油醚中, 析出的固体过滤, 滤饼用石
油醚洗涤, 真空干燥得产物 8-氯-1,7-萘啶-4-醇(1.5g, Y:60%), 淡棕色固体。ES-API:
25 [M+H]⁺=181.0

步骤3: 向 50mL 圆底烧瓶中加入 8-氯-1,7-萘啶-4-醇(500 mg, 2.78 mmol), 乙酸钠(300 mg, 2.78 mmol), 无水乙醇 (25mL), 和 5%Pd/C(250mg), 反应在氢气球下室温搅拌 3 天。反应液用硅藻土过滤, 滤液浓缩, 粗品用快速硅胶柱(二氯甲烷/甲醇: 0-10%)纯化得产物 1,7-萘啶-4-醇(200mg, Y:49.3%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=147.1$

- 5 步骤 4: 1,7-萘啶-4-醇(550mg, 3.77mmol)溶于浓硫酸 (4.5mL), 冷却到 0℃, 浓硝酸 (1.0 mL, 15.08mmol) 缓慢滴加, 反应在 100℃ 下搅拌 1 小时。冷却的反应液倒入冰水中, 用浓氨水调 pH 到 6-7, 析出的固体过滤, 真空干燥得产物得 3-硝基-1,7-萘啶-4-醇 (530mg, Y:73.7%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=192.1$

- 10 步骤 5: 向 20mL 圆底烧瓶中加入 3-硝基-1,7-萘啶-4-醇(480mg, 2.51mmol)和三氯氧磷(4.68 mL, 50.20 mmol), 冷却到-15℃, 三乙胺(1.8 mL, 12.55 mmol)缓慢滴加, 反应室温下搅拌 1 小时。将反应液中倒入冰水中, 用冷的饱和碳酸氢钠溶液调 pH=8, 用二氯甲烷萃取 3 次。有机相干燥浓缩得产物 4-氯-3-硝基-1,7-萘啶(450mg, Y:85.7%), 棕色固体。ES-API: $[M+H]^+=210.1$ 。

- 15 步骤 6: 4-氯-3-硝基-1,7-萘啶(450mg, 2.15mmol)溶于 1, 4-二氧六环 (15mL)依次加入(R)-3-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.02g, 4.73mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(832mg, 6.45mmol), 反应在 80℃ 搅拌 3 小时。将反应液浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 50-100%)得产物(R)-3-(羟甲基)-4-(3-硝基-1,7-萘啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (330mg, Y:39.4%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=390.2$ 。

- 20 步骤 7: 向 50 mL 封管中依次加入(R)-3-(羟甲基)-4-(3-硝基-1,7-萘啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(310 mg, 0.80mmol), DMF(18mL), 和 NaH (96 mg, 2.40 mmol), 反应在 95℃ 搅拌 3 天。将冷却的反应液中倒入水中, 用乙酸乙酯萃取 2 次。有机相用饱和食盐水洗涤 3 次, 干燥浓缩, 粗品用厚薄层色谱板(二氯甲烷/甲醇=15: 1)得产物(R)-8a,9,11,12-四氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,7]萘啶-10(8H)-羧酸叔丁酯(175mg, Y:64%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=343.3$

- 25 步骤 8: (R)-8a,9,11,12-四氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,7]萘啶-10(8H)-羧酸叔丁酯 (100 mg, 0.29 mmol)溶于乙酸(4mL)加入氰基硼氢化钠(73 mg, 1.16 mmol), 反应室温搅拌过夜。将反应液中倒入冰水中, 用饱和碳酸氢钠溶液调 pH=8, 用二氯甲烷萃取 2 次。有机相用饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩, 粗品用厚薄层色谱板(二氯甲烷/甲醇/氨水=100: 8: 1)得产物(R)-1,2,3,4,8a,9,11,12-八氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,7]萘啶-10(8H)-羧酸叔丁酯(50mg, Y:49.4%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=390.2$ 。

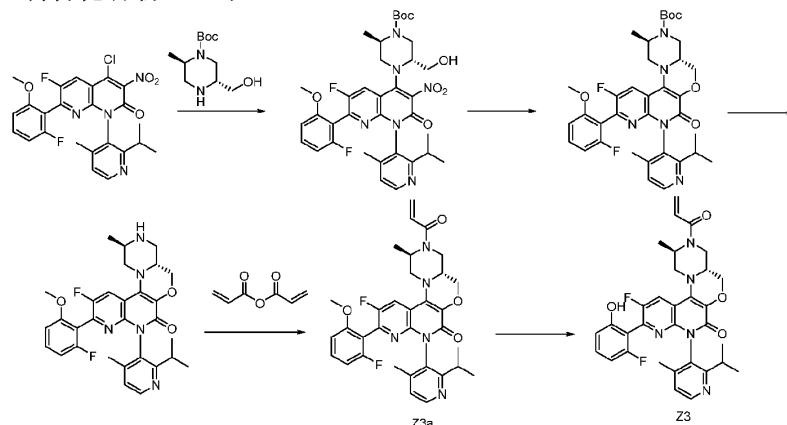
- 30 步骤 9: 向 5mL 微波管中加入(R)-1,2,3,4,8a,9,11,12-八氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,7]萘啶-10(8H)-羧酸叔丁酯(50mg, 0.14mmol), 4-溴-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶(83mg, 0.28mmol), 碳酸铯(136mg, 0.42mmol), $Pd_2(dba)_3$ (51mg, 0.056mmol), Ruphos (26mg, 0.056mmol)和甲苯(6mL), 氮气置换, 用微波反应器 120℃, 搅拌反应 1 小时, 冷却至室温, 过滤, 滤液干燥后浓缩, 粗品用厚薄层色谱板(二氯甲烷/甲醇/氨水=100: 5: 1)得到(8aR)-3-(5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-1,2,3,4,8a,9,11,12-八氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,7]萘啶-10(8H)-羧酸叔丁酯(60 mg, Y:74.1%)。ES-API: $[M+H]^+=561.3$

步骤 10: (8aR)-3-(5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-1,2,3,4,8a,9,11,12-

八氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,7]萘啶-10(8H)-羧酸叔丁酯(60mg, 0.11mmol)溶于二氯甲烷 (3mL), 加入三氟乙酸(0.8mL)。室温搅拌 1 小时, 反应液浓缩得产物(R)-3-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,3,4,8,8a,9,10,11,12-十氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,7]萘啶(60mg,粗产率), 无需纯化直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+=377.1$ 。

- 5 步骤 11: (R)-3-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,3,4,8,8a,9,10,11,12-十氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,7]萘啶(60mg, 0.11 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(71 mg, 0.55 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL), 将反应冷至 0℃, 向反应液中滴加丙烯酸酐(13 mg, 0.10 mmol)的二氯甲烷溶液(0.5mL)。反应在 0℃ 搅拌 10 分钟。向反应液中加入 10mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 用 10mL 二氯甲烷萃取 3 次。有机相干燥后浓缩, 粗品用制备 HPLC 纯化得产物(R)-1-(3-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,3,4,8a,9,11,12-辛氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,7]萘啶-10(8H)-基)丙基-2-烯-1-酮 (Z2, 12mg, Y:26.0%), 白色固体。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.91 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.21 – 7.07 (m, 2H), 6.89 – 6.64 (m, 1H), 6.09 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 3H), 3.96 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.86-3.53 (m, 4H), 3.45-3.30 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 2H), 2.28 (s, 3H)。
- 10 15 ES-API: $[M+H]^+=431.2$ 。

实施例 3 制备化合物 Z3a 和 Z3



- 步骤 1: 4-氯-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(700 mg, 1.40 mmol)溶于 DMF (10 mL), 加入(2R,5R)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.61 g, 7.0 mmol), 反应在 80℃ 搅拌 1 小时。将反应液中倒入 30mL 水中。用 20mL 乙酸乙酯萃取 3 次。有机相用饱和食盐水洗涤 3 次, 干燥浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-70%)得产物(2R,5R)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(325 mg, Y: 33.4%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=695.2$ 。

- 25 步骤 2: (2R,5R)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-5-(羟甲基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(300 mg, 0.44 mmol)溶于 DMA(20 mL), 加入 NaH (52 mg, 1.32 mmol), 反应在 125℃ 搅拌 20 小时。将冷却的反应液中倒入 15mL 水中。用 30mL 乙酸乙酯萃取 3 次。有机相用饱和食盐水洗涤 8 次, 干燥浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-100%)得产物(2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-7-氧代-1,2,4a,5,7,8-六氢
- 30

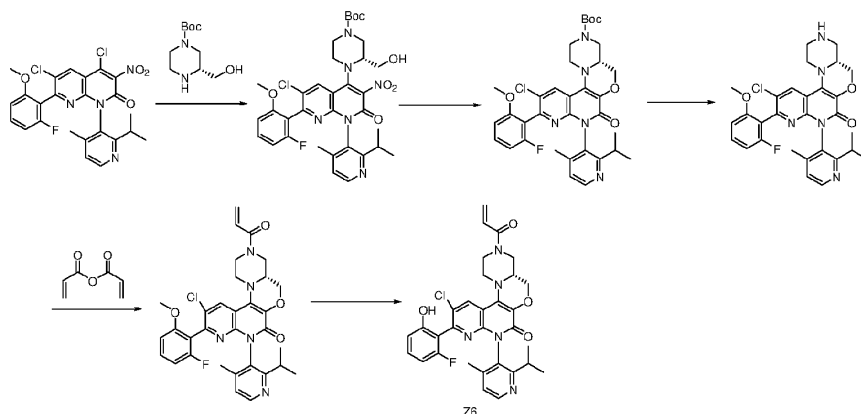
吡嗪[1',2':4,5][1,4]氧嗪[2,3-c][1,8]萘啶-3(4H)-羧酸叔丁酯(60 mg, Y:21.4%), 黄色固体。ES-API: [M+H]⁺=648.3。

步骤 3: (2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-7-氧代-1,2,4a,5,7,8-六氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]氧嗪[2,3-c][1,8]萘啶-3(4H)-羧酸叔丁酯(60 mg, 0.093 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 加入三氟乙酸(0.7 mL)。室温搅拌 1 小时, 反应液浓缩得产物(2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-1,2,3,4,4a,5-六氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,8]萘啶-7(8H)-酮(61 mg, 粗品), 直接用于下一步反应。ES-API: [M+H]⁺=548.2。

步骤 4: (2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-1,2,3,4,4a,5-六氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,8]萘啶-7(8H)-酮(61 mg, 0.093 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL), 加入三乙胺(47 mg, 0.46 mmol)。将反应冷至 0℃, 向反应液中滴加丙烯酸酐(17 mg, 0.14mmol)的二氯甲烷溶液(1 mL)。反应在 0℃搅拌 15 分钟。向反应液中加入 10mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 用 10mL 二氯甲烷萃取 3 次。有机相干燥后浓缩, 粗品用品用厚薄层色谱板(二氯甲烷/甲醇=10: 1)得产物((2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-1,2,3,4,4a,5-六氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]氧吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-7(8H)-酮 (Z3a, 32 mg, Y:57.4%), 白色固体。ES-API: [M+H]⁺=602.2。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.42 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 15.4, 8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.99 – 6.78 (m, 3H), 6.17 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.80-4.15 (m, 4H), 3.94 – 3.35 (m, 6H), 3.13-2.97 (m, 1H), 2.62-2.40 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 3H), 1.66-1.48 (m, 3H), 1.08 – 0.95 (m, 3H), 0.91 – 0.77 (m, 3H)。

步骤 5: (6aR,9R)-8-丙烯酰基-3-氟-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-13-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-9-甲基-6,6a, 7,8,9,10-六氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]氧吡嗪[3,2-c][1,8]萘啶-12(13H)-酮(32 mg, 0.053mmol)溶于二氯甲烷(1.5mL)。将反应冷至 0℃, 向其中滴加 17%三溴化硼的二氯甲烷溶液(1 mL)。反应在室温下搅拌 3 小时。将反应液倒入 20mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 用 20mL 二氯甲烷萃取 3 次。有机相干燥后浓缩, 粗品用制备 HPLC 纯化得产物(6aR,9R)-8-丙烯酰基-3-氟-2-(2-氟-6-羟基苯基)-13-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-9-甲基-6,6a,7,8,9,10-六氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]氧吡嗪[3,2-c][1,8]萘啶-12(13H)-酮 (Z3, 18 mg, Y: 57.6%), 白色固体。 ES-API:[M+H]⁺=588.3。

30 实施例 6 制备化合物 Z6



步骤 1: 4,6-二氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.8 g, 3.48 mmol)溶于 DMF (15 mL), 加入(R)-3-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(3 g, 13.92 mmol), 反应在 80℃ 搅拌 2 小时。将反应液中倒入 30mL 水中。用 20mL 乙酸乙酯萃取 3 次。有机相用饱和食盐水洗涤 3 次, 干燥浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-70%)得产物(3R)-4-(6-氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.3 g, 54%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+$ =697.2。

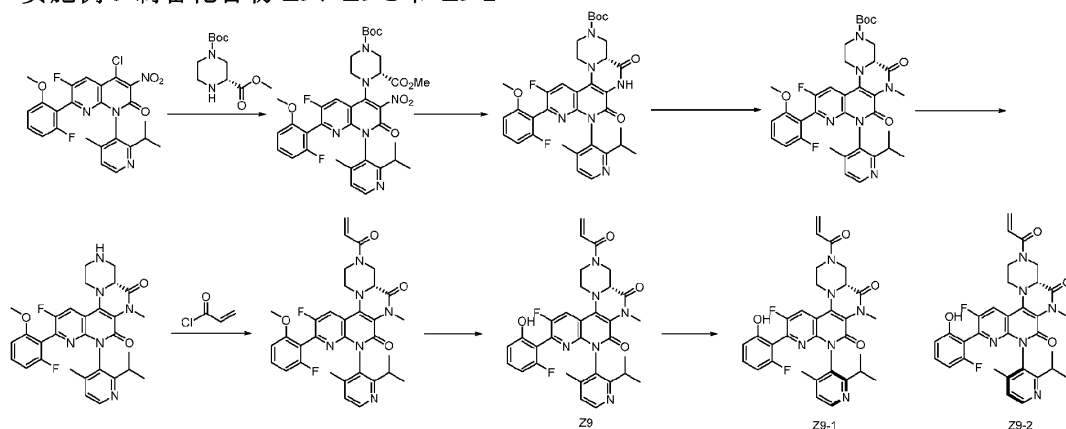
步骤 2: (3R)-4-(6-氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.3 g, 1.86 mmol)溶于 DMA(10 mL), 加入 LHMDs(5.6 mmol, 5.6 mmol, 1 M 四氢呋喃溶液), 反应在 140℃ 搅拌 20 小时。将冷却的反应液中倒入 15mL 水中。用 30mL 乙酸乙酯萃取 3 次。有机相用饱和食盐水洗涤 3 次, 干燥浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(甲醇/二氯甲烷: 0-10%)得(4aR)-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氧代-1,2,4a,5,7,8-六氢吡嗪并[1',2':4,5][1,4]噁嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3(4H)-羧酸叔丁酯(0.24 g, 20%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+$ =650.2。

步骤 3: (4aR)-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氧代-1,2,4a,5,7,8-六氢吡嗪并[1',2':4,5][1,4]噁嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3(4H)-羧酸叔丁酯(240 mg, 0.37 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL), 加入三氟乙酸(2 mL)。室温搅拌 0.5 小时, 反应液浓缩得产物(4aR)-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,5-六氢吡嗪并[1',2':4,5][1,4]噁嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-7(8H)-酮(203 mg, 粗品), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+$ =550.1。

步骤 4: (4aR)-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,5-六氢吡嗪并[1',2':4,5][1,4]噁嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-7(8H)-酮(203 mg, 0.37 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL), 加入三乙胺(187 mg, 1.85 mmol)。将反应冷至 0℃, 向反应液中滴加丙烯酸酐(37 mg, 0.30mmol)的二氯甲烷溶液(0.5 mL)。反应在 0℃ 搅拌 10 分钟。向反应液中加入 10mL 饱和 NaHCO_3 水溶液, 用 10mL 二氯甲烷萃取 3 次。有机相干燥后浓缩, 粗品用品用薄层色谱板(二氯甲烷/甲醇=10: 1)得产物(4aR)-3-丙烯酰基-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a, 5-六氢吡嗪并[1',2':4,5][1,4]噁嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-7(8H)-酮((223 mg, 粗品), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+$ =604.2。

步骤 5: (4aR)-3-丙烯酰基-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,5-六氢吡啶并[1',2':4,5][1,4]噁嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-7(8H)-酮(223 mg, 0.37 mmol)溶于二氯甲烷(1.5 mL)。将反应冷至 0℃, 向其中滴加 17%三溴化硼的二氯甲烷溶液(3 mL)。反应在室温下搅拌 1 小时。将反应液倒入 20mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 用 20mL 二氯甲烷萃取 3 次。有机相干燥后浓缩, 粗品用制备 HPLC 纯化得产物(4aR)-3-丙烯酰基-11-氯-10-(2-氟-6-羟基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,5-六氢吡啶并[1',2':4,5][1,4]噁嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-7(8H)-酮 (Z6, 26.28 mg, 11%), 白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.42-8.36 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 6.68-6.62 (m, 3H), 6.22-6.17 (m, 1H), 5.78-5.77 (m, 1H), 4.46-3.55 (m, 8H), 3.12-3.10 (m, 1H), 2.52-2.51 (m, 1H), 1.88-1.80(m, 3H), 1.06-1.04 (m, 3H), 0.89-0.86 (m, 3H). ES-API: [M+H]⁺=590.2。

实施例 9 制备化合物 Z9、Z9-1 和 Z9-2



步骤 1: 4-氯-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(500 mg, 1.00 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (6 mL), 依次加入(R)-1-(叔丁基)-3-甲基-哌嗪-1,3-二羧酸酯(732 mg, 3.00 mmol), 和 N,N-二异丙基乙胺(387 mg, 3.00 mmol), 反应在 120℃搅拌 2 小时。反应液中加入 100 mL 乙酸乙酯, 用 30 mL 稀盐水洗涤 4 次, 30 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-70%)得产物(3R)-1-(叔丁基)-3-甲基-4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)哌嗪-1,3-二羧酸酯(500 mg, Y: 70.6%), 黄色固体。ES-API: [M+H]⁺=709.2。

步骤 2: (3R)-1-(叔丁基)-3-甲基-4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)哌嗪-1,3-二羧酸酯(500 mg, 0.71 mmol)溶于乙酸(8 mL), 加入铁粉 (138 mg, 2.47 mmol), 反应在 80℃搅拌 30 分钟。反应液浓缩, 依次加入 50 mL 乙酸乙酯和 30 mL 饱和碳酸氢钠, 悬浮液用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 有机相分离, 依次用 30 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 30 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩得产物(4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡啶[1',2':4,5]吡啶[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(450 mg, Y: 98.6%), 淡黄色固体。ES-API: [M+H]⁺=647.2。

步骤 3: 向 15 mL 封管中依次加入(4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基

-4-甲基吡啶-3-基)-5,7-二氧化-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(450 mg, 0.70 mmol), 12 mL 丙酮, 无水碳酸钾 (290 mg, 2.10 mmol), 碘甲烷(596 mg, 4.20 mmol)。密封封管, 反应在 50℃ 搅拌 20 小时。反应液浓缩, 加入 60 mL 乙酸乙酯, 依次用 30 mL 水, 30 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-70%)得产物(4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6-甲基-5,7-二氧基-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(390 mg, Y:84.8%), 橙色固体。ES-API: $[M+H]^+=661.3$ 。

步骤 4: (4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6-甲基-5,7-二氧基-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(940 mg, 1.42 mmol)溶于二氯甲烷(6 mL), 加入三氟乙酸(2 mL)。室温搅拌 2 小时, 反应液浓缩得产物(4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(1.1 g, 粗品), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+=561.3$ 。

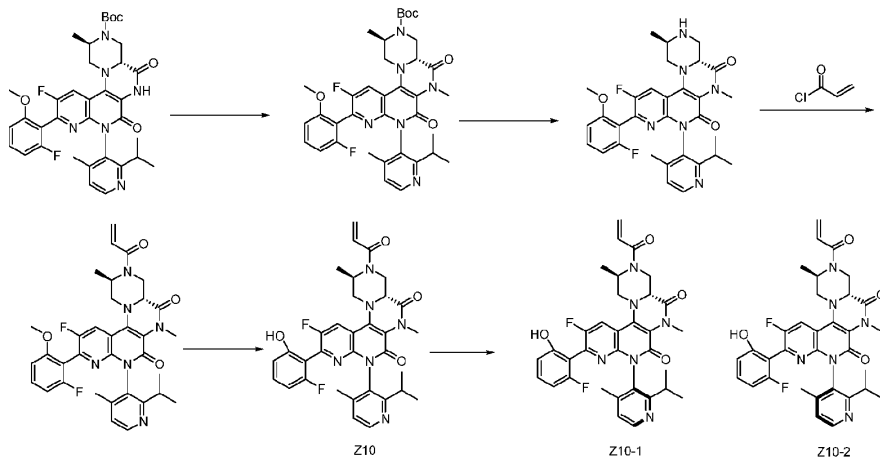
步骤 5: (4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(1.1 g, 粗品)溶于二氯甲烷(20 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺(916 mg, 7.10 mmol)。将反应冷至 0℃, 向反应液中加入丙烯酰氯(256 mg, 2.84 mmol), 反应在 0℃ 搅拌 15 分钟。向反应液中加入 30 mL 二氯甲烷, 依次用 15 mL 水, 15 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 15 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩, 干燥后浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-100%)得产物((4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(780 mg, Y:88.3%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=615.3$ 。

步骤 6: (4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(390 mg, 0.64 mmol)溶于二氯甲烷(9 mL)。将反应冷至 0℃, 向其中滴加 17%三溴化硼的二氯甲烷溶液(7 mL)。反应在室温下搅拌 6 小时。将反应液倒入 60mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 用 80 mL 二氯甲烷萃取 2 次。有机相依次用 50 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 80 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥后浓缩得产物(4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8,8]萘啶-5,7-二酮(Z9, 375 mg, Y: 98.4%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=601.2$ 。

步骤 7: (4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8,8]萘啶-5,7-二酮(750 mg, 1.25 mmol)用制备 HPLC 纯化, 然后再通过制备型手性 HPLC 拆分(柱型: IB:10μm, 30*250mm, 流动相: 己烷:EtOH=65:35, 流速:25ml/min, 柱温室温)得到: 一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z9-1(250 mg, 峰 1, 保留时间 6.463 min, Y: 33.3%), 淡黄色固体。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.11 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.46-8.34 (m, 2H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.10 - 6.79 (m, 1H), 6.74 - 6.62 (m, 2H), 6.15 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 1H), 3.63-3.47 (m, 2H), 3.39-3.08 (m, 4H), 2.83-2.59 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 1.99 (s, 3H),

1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES-API: $[M+H]^+ = 601.2$ 。和另一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z9-2(350 mg, 峰 2, 保留时间 8.252 min, Y: 46.7%), 淡黄色固体。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 7.10 – 6.79 (m, 1H), 6.76 – 6.59 (m, 2H), 6.15 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.02 – 3.89 (m, 1H), 3.62 – 3.50 (m, 2H), 3.33 – 3.09 (m, 4H), 2.88 – 2.61 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.10 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES-API: $[M+H]^+ = 601.2$ 。异构体化合物通过分析型手性 HPLC 方法(柱型: IB:5 μ m, 4.6*250mm, 流动相: 己烷:EtOH=65:35, 流速:1ml/min, 柱温=30 $^\circ$ C)进行检测。

10 实施例 10 制备化合物 Z10、Z10-1 和 Z10-2



步骤 1: 向 50 mL 封管中依次加入(2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-辛基-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(800 mg, 1.21 mmol), 20 mL 丙酮, 无水碳酸钾 (500 mg, 3.63 mmol), 碘甲烷(1.03 g, 7.26 mmol)。密封封管, 反应在 50 $^\circ$ C 搅拌 18 小时。反应液浓缩, 加入 60 mL 乙酸乙酯, 依次用 20 mL 水, 30 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-70%)得产物(2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-辛基-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(790 mg, Y:96.7%), 橙色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 675.3$ 。

步骤 2: (2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-辛基-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(790 mg, 1.42 mmol)溶于二氯甲烷(6 mL), 加入三氟乙酸(2 mL)。室温搅拌 2 小时, 反应液浓缩得产物(2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(810 mg, 粗品), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+ = 575.2$ 。

步骤 3: (2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(810 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(15 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺(755 mg, 5.85 mmol)。将反应冷至 0 $^\circ$ C,

向反应液中加入丙烯酰氯(211 mg, 2.34 mmol), 反应在 0℃ 搅拌 15 分钟。向反应液中加入 50 mL 二氯甲烷, 依次用 20 mL 水, 40 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 20 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥后浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-100%)得产物(2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基

5 -2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(670 mg, Y:91.0%), 淡黄色固体。ES-API: [M+H]⁺=629.2。

步骤 4: (2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(370 mg, 0.59 mmol)溶于二氯甲烷(8 mL)。将反应冷至 0℃, 向其中滴加 17%三溴化硼的二氯甲烷溶液(7 mL)。反应在室温下搅拌 3 小时。将反应液倒入 60mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 用 80 mL 二氯甲烷萃取 2 次。有机相依次用 50 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 80 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥后浓缩, 粗品用制备 HPLC 纯化得产物(2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8,8]萘啶-5-二酮(Z10, 249 mg, Y: 68.7%), 淡黄色固体。

15 ES-API:[M+H]⁺=615.2。

步骤 5: 化合物 Z10(450 mg, 1.06 mmol)用制备型手性 HPLC 拆分(柱型:OD-H: 10μm, 20*250mm, 流动相: 己烷:EtOH=80:20,流速:15ml/min, 柱温室温)得到: 一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z10-1(206 mg, 峰 1, 保留时间 8.321 min, Y: 45.7%), 淡黄色固体。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.13 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.02-7.95 (m, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 2H), 7.06-6.82 (m, 1H), 6.76 - 6.63 (m, 2H), 6.24 - 6.08 (m, 1H), 5.82 - 5.67 (m, 1H), 5.05 - 4.73 (m, 1H), 4.63 - 4.37 (m, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 14.1, 4.2 Hz, 1H), 3.39-3.20 (m, 4H), 2.94 - 2.78 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.61-1.49 (m, 3H), 1.02 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 3H). ES-API: [M+H]⁺=615.2。和另一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z10-2(209 mg, 峰 2, 保留时间 10.183 min, Y: 46.4%), 黄色固体。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.03-7.95 (m, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 7.06-6.82 (m, 1H), 6.75 - 6.61 (m, 2H), 6.21 - 6.09 (m, 1H), 5.80 - 5.65 (m, 1H), 5.05 - 4.72 (m, 1H), 4.63 - 4.37 (m, 1H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 14.2, 4.2 Hz, 1H), 3.43-3.21 (m, 4H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.80-2.72 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.60-1.48 (m, 3H), 1.11 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 3H). ES-API: [M+H]⁺=615.2。异构体化合物通过分析型手性 HPLC 方法(柱型:OD-H: 5μm, 4.6*250mm, 流动相: 己烷:EtOH=80:20,流速:1ml/min, 柱温=30℃)进行检测。

20

25

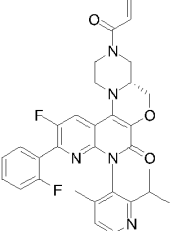
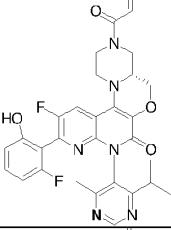
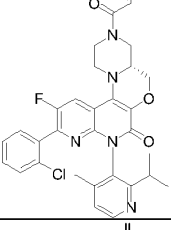
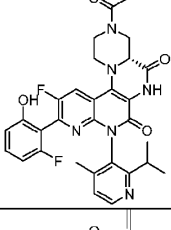
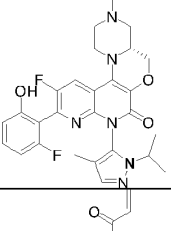
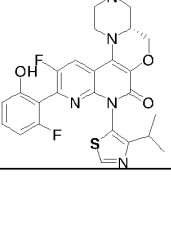
30

实施例 4 至 5, 7 至 8, 11 至 20

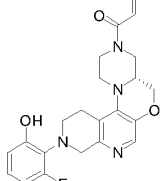
化合物 Z4 至 Z5, Z7 至 Z8, Z11 至 Z20 参照化合物 Z1 或 Z2 的类似方法进行制备, 其中各化合物起始原料可通过市购或参照本领域技术人员所熟知的现有方法进行制备, 中间体的类似合成方法是本领域技术人员参照现有方法容易得到的。

35

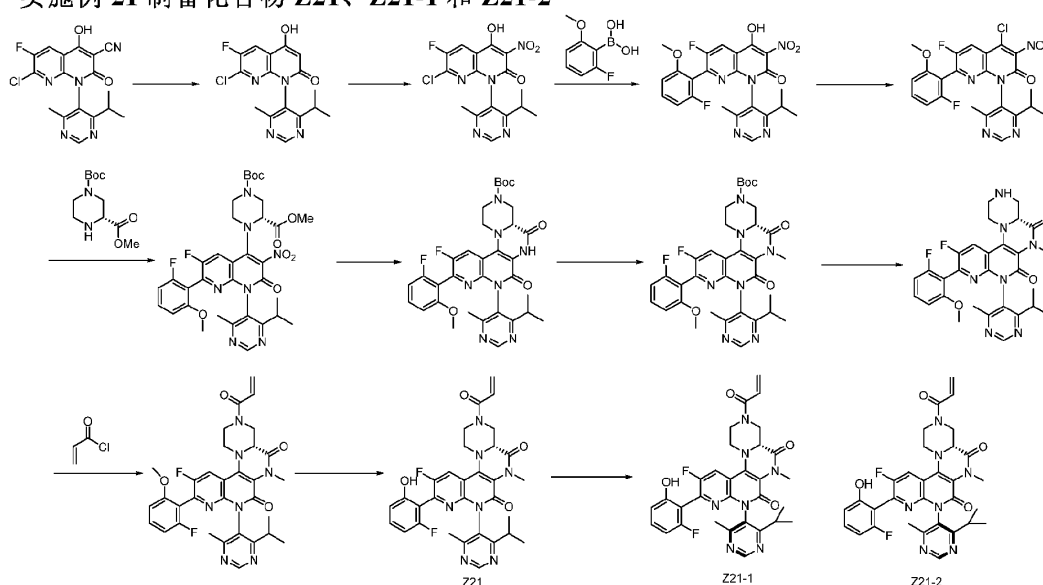
实施例编号	化合物编号	化合物结构	MS[M+H] ⁺
-------	-------	-------	----------------------

4	Z4		558.2
5	Z5		575.2
7	Z7		574.2
8	Z8		587.2
11	Z11		563.2
12	Z12		566.2

13	Z13		546.2
14	Z14		564.2
15	Z15		580.2
16	Z16		535.2
17	Z17		458.2
18	Z18		445.2
19	Z19		461.2

20	Z20		411.2
----	-----	---	-------

实施例 21 制备化合物 Z21、Z21-1 和 Z21-2



步骤 1: 向圆底烧瓶中加入 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(4-异丙基-6-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-腈(2 g, 5.34 mmol)12 mL 水和 12 mL 二氧六环。体系冷至 0℃后, 向反应液中滴加 12 mL 浓硫酸。滴加完毕, 反应在 120℃下搅拌 18 小时。反应完毕, 有大量固体析出。过滤, 滤饼用水洗三次。滤饼干燥后得到 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(4-异丙基-6-甲基嘧啶-5-基)-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.4 g, 75%),白色固体。粗产品直接用于下一步。ES-API: $[M+H]^+=349.1$ 。

步骤 2: 向圆底烧瓶中加入 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(4-异丙基-6-甲基嘧啶-5-基)-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.3 g, 3.72 mmol), 亚硝酸钠(26 mg, 0.37 mmol)和 8 mL 冰醋酸。向反应液中滴加浓硝酸(700 mg, 11.1 mmol)。将反应置于 30℃油浴中加热 2 小时。将反应液倒入冰水中, 有固体析出。过滤, 滤饼用水洗涤。收集滤饼, 并真空干燥得到 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(4-异丙基-6-甲基嘧啶-5-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.2 g, 纯度 76%), 黄色固体。粗产品直接用于下一步。ES-API: $[M+H]^+=394.1$ 。

步骤 3: 向反应瓶中加入 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(4-异丙基-6-甲基嘧啶-5-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (1.2 g, 3 mmol)、2-氟-6-甲氧基苯硼酸(2 g, 12 mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基(123 mg, 0.3 mmol)、氯(2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)] 钯(II)(216 mg, 0.3 mmol), 磷酸钾(1.9 g, 9 mmol), 15 mL 二氧六环和 3 mL 水。反应在氮气保护下, 110℃油浴中搅拌 1 小时, 停止反应。向反应液中加入 1 M 碳酸钾水溶液(30 mL), 用 20 mL EtOAc/PE(1: 1)萃取 1 次除掉杂质。水相再

用 6 M 盐酸水溶液调节 pH 至 4。用乙酸乙酯萃取 3 次。有机相用硫酸钠干燥，浓缩得到 6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-1-(4-异丙基-6-甲基嘧啶-5-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.1 g, 75%)，黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=483.1$ 。

步骤 4: 向圆底烧瓶中加入 6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-1-(4-异丙基-6-甲基嘧啶-5-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.2 g, 2.48 mmol)、二异丙基乙胺(3 g, 23.1 mmol)、乙腈(20 mL)。向其中滴加三氯氧磷(2.2 g, 14.5 mmol)。反应在 85 °C 搅拌 1 小时。LC-MS 检测反应完成。将反应液倒入冰水中，用乙酸乙酯萃取。有机相用硫酸钠干燥，浓缩得到 4-氯-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(4-异丙基-6-甲基嘧啶-5-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.1 g, 纯度 83%)，粗产品直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+=502.1$ 。

步骤 5: 向圆底烧瓶中加入 4-氯-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(4-异丙基-6-甲基嘧啶-5-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1 g, 2 mmol)、1-(叔丁基)3-甲基(R)-哌嗪-1,3-二羧酸酯(1.94 g, 8 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(516 mg, 4 mmol)和 N,N-二甲基乙酰胺(10 mL)，反应在 120 °C 下搅拌 2 小时。LC-MS 检测反应完成。将反应液中倒入 30 mL 水中。用乙酸乙酯萃取 3 次。有机相用饱和食盐水/水(v/v, 1: 1)洗涤四次，干燥浓缩，粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-40%)得 1-(叔丁基)3-甲基(3R)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(4-异丙基-6-甲基嘧啶-5-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)哌嗪-1,3-二羧酸酯(1 g, 纯度 82%)。ES-API: $[M+H]^+=710.2$ 。

步骤 6: 向反应瓶中加入 1-(叔丁基)3-甲基(3R)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(4-异丙基-6-甲基嘧啶-5-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)哌嗪-1,3-二羧酸酯(1 g, 1.4 mmol)、铁粉(390 mg, 7 mmol)和 15 mL 冰醋酸。反应在 80 °C 下搅拌 1 小时。LC-MS 检测反应完成。将反应液倒入 50 mL 碳酸氢钠水溶液中，用 30 mL 乙酸乙酯萃取 3 次。有机相干燥后浓缩得(4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(4-异丙基-6-甲基嘧啶-5-基)-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(850 mg, 93%)，黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=648.3$ 。

步骤 7: 向圆底烧瓶中加入(4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(4-异丙基-6-甲基嘧啶-5-基)-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(450 mg, 0.69 mmol)、碘甲烷(789 mg, 5.55 mmol)、碳酸钾(286 mg, 2.07 mmol)和 10 mL 丙酮。反应在封管，50 °C 条件下搅拌 16 小时，LC-MS 检测反应完毕。反应液用硅藻土过滤。滤液浓缩，粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-60%)得(4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(4-异丙基-6-甲基嘧啶-5-基)-6-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(260 mg, 57%)，黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=662.2$ 。

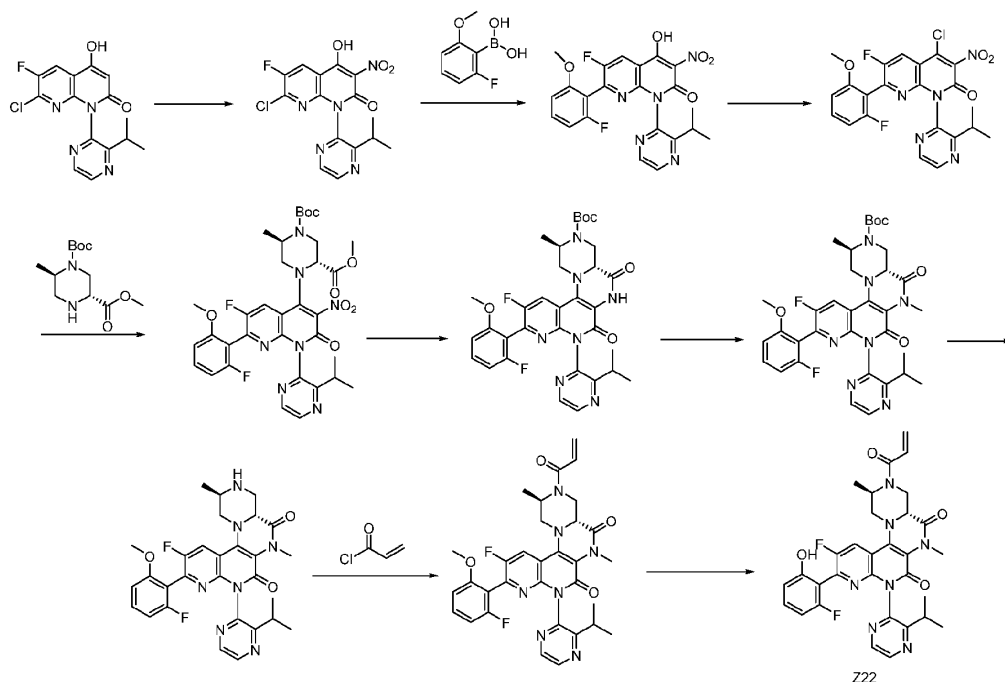
步骤 8: 向圆底烧瓶中加入(4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(4-异丙基-6-甲基嘧啶-5-基)-6-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(260 mg, 0.39 mmol)、1 mL 二氯甲烷和 3 mL 三氟乙酸。室温搅拌 1 小时，LC-MS 检测反应完毕。反应液浓缩得(4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(4-异丙基-6-甲基嘧啶-5-基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(219 mg)，黄色固体。粗产品直接用于下一步。ES-API: $[M+H]^+=562.2$ 。

步骤 9: 向 50 mL 圆底烧瓶中加入(4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(4-异丙基-6-甲基嘧啶-5-基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(219 mg, 0.39 mmol)、3 mL 二氯甲烷和三乙胺(158 mg, 1.56 mmol)。将反应冷至 0℃, 向反应液中滴加丙烯酰氯的二氯甲烷溶液(71 mg, 0.78 mmol, 0.5 mL)。反应在 0℃ 搅拌 10 分钟。向反应液中加入 40 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 20 mL 二氯甲烷萃取 3 次。有机相干燥后浓缩得到(4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(4-异丙基-6-甲基嘧啶-5-基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(240 mg, 87%纯度), 黄色固体。粗产品直接用于下一步。ES-API: $[M+H]^+=616.3$ 。

10 步骤 10: 向圆底烧瓶中加入(4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(4-异丙基-6-甲基嘧啶-5-基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(240 mg, 0.39mmol)、3 mL 二氯甲烷。将反应液冷至 0℃, 向其中滴加 17% 三溴化硼的二氯甲烷溶液(6 mL)。滴加完毕将反应在室温下搅拌 2 小时。将反应液倒入 30 mL 冰的饱和 NaHCO₃ 水溶液, 用 20mL 二氯甲烷萃取 3 次。有机相干燥后浓缩, 粗品用制备 HPLC 纯化得产物(4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-8-(4-异丙基-6-甲基嘧啶-5-基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(Z21, 130 mg, 55%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=602.2$ 。

步骤 11: 化合物(4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-8-(4-异丙基-6-甲基嘧啶-5-基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(130 mg)经过制备型手性 HPLC 拆分(柱型: Chiralpak IE: 10μm, 20*250mm; 流动相: 己烷: 乙醇: 二乙胺=70:30:0.2; 流速:15ml/min; 柱温室温)得到: 一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z21-1 (峰 2, 保留时间:12.33 min, 47 mg), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=602.2$ 。 ¹HNMR (500MHz, DMSO-*d*₆): 10.17 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.41 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.68-6.66 (m, 2H), 6.17-6.14 (m, 1H), 5.77-5.75 (m, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.46-4.44 (m, 1H), 4.0-3.95 (m, 1H), 3.55-3.54 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.20-3.18 (m, 1H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.13 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.06 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。和另一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z21-2 (峰 1, 保留时间:10.58 min, 48 mg), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=602.2$ 。 ¹HNMR (500MHz, DMSO-*d*₆): 10.16 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.41 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.68-6.66 (m, 2H), 6.17-6.14 (m, 1H), 5.77-5.75 (m, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.46-4.44 (m, 1H), 4.0-3.95 (m, 1H), 3.55-3.54 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.20-3.18 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.52-2.51 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.06 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.86 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。异构体化合物通过分析型手性 HPLC 方法(柱型: Chiralpak IE: 5μm, 4.6*250mm; 流动相: 己烷: 乙醇: 氨甲醇=70:30:0.2; 流速:1ml/min; 柱温=30 °C)进行检测。

35 实施例 22 制备化合物 Z22



步骤 1: 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(3-异丙基吡啶-2-基)-1,8-萘啶-2(1H)-酮(2g, 6 mmol)溶于乙酸 (5 mL), 依次加入亚硝酸钠(41 mg, 0.6 mmol)和浓硝酸(1.5g, 24 mmol), 反应在室温下搅拌 30 分钟。将反应液中缓慢倒入 100 mL 冰水中, 析出的固体过滤, 滤饼用 20 mL 冰水洗涤, 在真空下干燥得产物 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(3-异丙基吡啶-2-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.5 g, 65%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=380.2$ 。

步骤 2: 向 100 mL 三口圆底烧瓶中加入 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(3-异丙基吡啶-2-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.5g, 3.94mmol)、(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸(2.04g, 12 mmol)、氯(2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)] 钯(II)(288mg, 0.4 mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基(164mg, 0.4 mmol)、磷酸钾 (2.5g, 12 mmol)、10 mL 水和 40 mL 二氧六环。氮气保护下, 反应在 100℃ 搅拌 2~3 小时。反应完毕, 反应液冷却到室温, 加入 80mL 水和 100mL 甲基叔丁基醚, 萃取一次。水相用 1M 的盐酸溶液调 pH3~5, 用乙酸乙酯萃取(200mL*2), 合并乙酸乙酯相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液真空干燥后得产物 6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-1-(3-异丙基吡啶-2-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (1.6g, 粗品), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=470.1$ 。

步骤 3: 6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-1-(3-异丙基吡啶-2-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.6g, 3.4mmol)溶于乙腈(30 mL), 依次加入三氯氧磷(2.6g, 17 mmol), 和 N,N-二异丙基乙胺(3g, 23.8 mmol), 反应逐渐升至 80℃ 并搅拌 30 分钟。将反应液浓缩, 加入 30 mL 冷的乙腈, 冰水浴下滴加到 150mL 饱和碳酸氢钠溶液中, 用乙酸乙酯萃取 (200mL*2), 合并有机相, 200 mL 饱和食盐水洗涤一次。无水硫酸钠干燥, 过滤, 有机相干燥浓缩后, 粗品用快速硅胶柱(EtOAc/PE: 0-50%)纯化得 4-氯-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(3-异丙基吡啶-2-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(340mg, Y: 20%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=488.2$ 。

步骤 4: 4-氯-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(3-异丙基吡啶-2-基)-3-硝基-1,8-萘啶

-2(1H)-酮(310mg, 0.64mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (5mL), 依次加入 1-(叔丁基)3-甲基(3R,6R)-6-甲基哌嗪-1,3-二羧酸(247mg, 0.96 mmol), 和 N,N-二异丙基乙胺(250mg, 1.92mmol), 反应在 120℃搅拌 2 小时。反应液中加入 50 mL 乙酸乙酯, 用 30 mL 饱和食盐水洗涤三次。乙酸乙酯相干燥浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-80%)得产物 1-(叔丁基)3-甲基(3R,6R)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(3-异丙基吡嗪-2-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基哌嗪-1,3-二羧酸酯(317mg, Y: 70%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=710.2$ 。

步骤 5: 1-(叔丁基)3-甲基(3R,6R)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(3-异丙基吡嗪-2-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基哌嗪-1,3-二羧酸酯(280mg, 0.4mmol)溶于乙酸(4mL), 加入铁粉 (78 mg, 1.4 mmol), 反应在 80℃搅拌 30 分钟。反应液浓缩, 依次加入 50mL 乙酸乙酯和 30mL 饱和碳酸氢钠, 悬浮液用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 有机相分离, 依次用 100mL 饱和碳酸氢钠, 30 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩得产物(2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(3-异丙基吡嗪-2-基)-2-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(312mg, 粗品), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=648.1$ 。

步骤 6: 向 15 mL 封管中依次加入(2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(3-异丙基吡嗪-2-基)-2-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(295mg, 0.46mmol), 3 mL 丙酮, 无水碳酸钾(1g, 6.9 mmol), 碘甲烷(253mg, 1.84mmol)。密封封管, 反应在 55℃搅拌 18 小时。反应液加入 50 mL 乙酸乙酯, 用 20 mL 饱和食盐水洗涤 3 次, 干燥浓缩, 得产物(2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(3-异丙基吡嗪-2-基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(356mg, 粗品), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=662.2$ 。

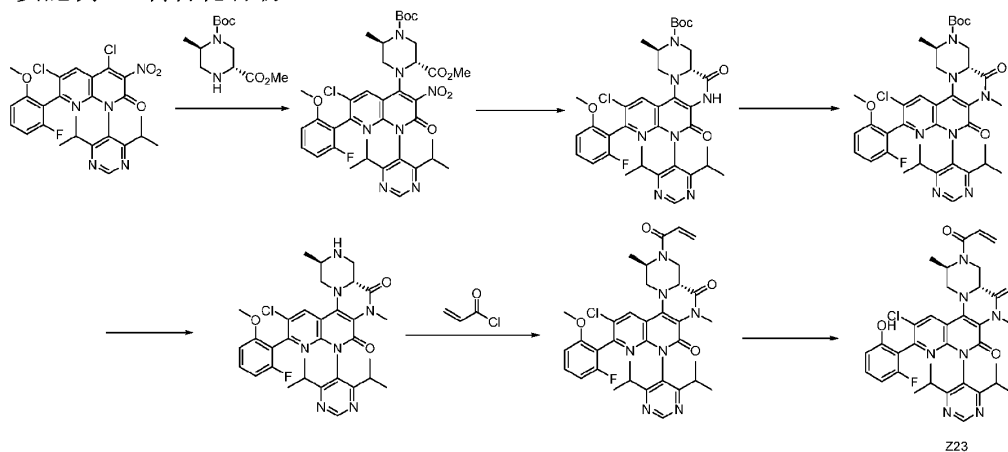
步骤 7: (2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(3-异丙基吡嗪-2-基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(356 mg, 0.54 mmol)溶于二氯甲烷(8 mL), 加入三氟乙酸(4mL)。室温搅拌 2 小时, 反应液浓缩得产物(2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(3-异丙基吡嗪-2-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(415 mg, 粗品), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+=562.2$ 。

步骤 8: (2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(3-异丙基吡嗪-2-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(415mg, 0.74 mmol)溶于二氯甲烷(15 mL), 加入三乙胺(3.0mL, 21.62mmol)。将反应冷至 0℃, 向反应液中滴加丙烯酰氯(115 mg, 1.28 mmol)。反应在 0℃搅拌 5 分钟。向反应液中加入 50 mL 二氯甲烷, 用 50mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 80mL 饱和食盐水洗涤, 干燥后浓缩, 粗品用粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-60%)得产物(2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(3-异丙基吡嗪-2-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(201mg, Y:44%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=616.2$ 。

步骤 9: 冰水浴条件下, 将(2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(3-

异丙基吡嗪-2-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮 (201mg, 0.33 mmol)加入到干燥二氯甲烷中(3.0mL),再加入三溴化硼(5.0mL),室温反应 30 分钟,冰水浴条件下,将上述反应液滴加入饱和碳酸氢钠饱和溶液中,二氯甲烷(50mL)萃取 2 次,干燥,浓缩,粗品用制备 HPLC 纯化得产物(2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-8-(3-异丙基吡嗪-2-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(Z22, 65mg, Y: 33%) ES-API: $[M+H]^+=602.2$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.17 (s, 1H), 8.75 (dd, $J = 4.0, 2.6$ Hz, 1H), 8.55 (dd, $J = 15.5, 2.4$ Hz, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 7.26 (dd, $J = 15.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 16.8, 10.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.16 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 20.0, 11.8$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.65-4.56 (m, 1H), 4.00 (t, $J = 28.0$ Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 3.05-2.62 (m, 2H), 1.63-1.48 (m, 3H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H)。

实施例 23 制备化合物 Z23



步骤 1: 向圆底烧瓶中加入 4-氯-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(4-异丙基-6-甲基嘧啶-5-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(0.8 g, 1.46 mmol)、1-(叔丁基)3-甲基(3R,6R)-6-甲基哌嗪-1,3-二羧酸酯(567 mg, 2.2 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(565 mg, 4.38 mmol)和 N,N-二甲基乙酰胺(10 mL),反应在 120 °C 下搅拌 1 小时。LC-MS 检测反应完成。将反应液中倒入 30 mL 水中。用乙酸乙酯萃取 3 次。有机相用饱和食盐水/水(v/v, 1: 1)洗涤四次,干燥浓缩得 1-(叔丁基)3-甲基(3R,6R)-4-(6-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基哌嗪-1,3-二羧酸酯(1 g, 收率 89%)。ES-API: $[M+H]^+=768.3$ 。

步骤 2: 向反应瓶中加入 1-(叔丁基)3-甲基(3R,6R)-4-(6-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基哌嗪-1,3-二羧酸酯(1 g, 1.3 mmol)、铁粉(300 mg, 5.3 mmol)和 8 mL 冰醋酸。反应在 80 °C 下搅拌 0.5 小时。LC-MS 检测反应完成。将反应液倒入 50 mL 碳酸氢钠水溶液中,用 30 mL 乙酸乙酯萃取 3 次。有机相干燥后浓缩得到粗品(2R,4aR)-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(761 mg, 83%),黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=706.3$ 。

步骤 3: 向圆底烧瓶中加入(2R,4aR)-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(761 mg, 1.08 mmol)、碘甲烷(1.5 g, 10.79 mmol)、碳酸钾(596 mg, 4.32 mmol)和 15 mL 丙酮。反应在封管, 50 °C 条件下搅拌 16 小时, LC-MS 检测反应完毕。

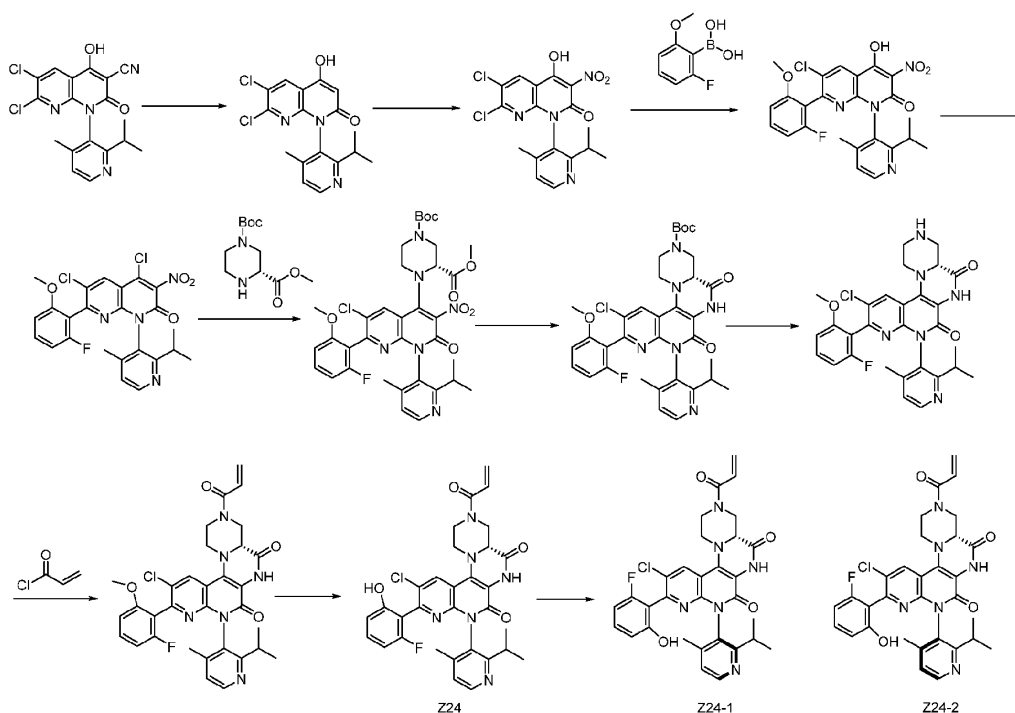
- 5 反应液用硅藻土过滤。滤液浓缩得到粗品(2R,4aR)-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(738 mg, 95%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=720.3$ 。

- 10 步骤 4: 向圆底烧瓶中加入(2R,4aR)-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(738 mg, 1.02 mmol)、2 mL 二氯甲烷和 5 mL 三氟乙酸。室温搅拌 1 小时, LC-MS 检测反应完毕。反应液浓缩得(2R,4aR)-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a, 6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(632 mg, 100%), 黄色固体。粗产品直接用于下一步。
- 15 ES-API: $[M+H]^+=620.3$ 。

- 步骤 5: 向 50 mL 圆底烧瓶中加入(2R,4aR)-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a, 6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(632 mg, 1.02 mmol)、3 mL 二氯甲烷和三乙胺(677 mg, 6.7 mmol)。将反应冷至 0°C, 向反应液中滴加丙烯酰氯的二氯甲烷溶液(249 mg, 2.77 mmol, 0.5 mL)。反应在 0°C 搅拌 10 分钟。向反应液中加入 40 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 20 mL 二氯甲烷萃取 3 次。有机相干燥后浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-60%)得到(2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮 (500 mg, 72%), 黄色固体。粗产品直接用于下一步。ES-API: $[M+H]^+=674.2$ 。
- 20

- 25 步骤 6: 向圆底烧瓶中加入(2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(500 mg, 0.74 mmol)、3 mL 二氯甲烷。将反应液冷至 0°C, 向其中滴加 17%三溴化硼的二氯甲烷溶液(12 mL)。滴加完毕将反应在 25 度下搅拌 25 小时。将反应液倒入 30 mL 冰的饱和 NaHCO_3 水溶液, 用 20 mL 二氯甲烷萃取 3 次。有机相干燥后浓缩, 粗品用制备 HPLC 纯化得产物(2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-10-(2-氟-6-羟基苯基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(Z23, 200 mg, 40%), 黄色固体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.10-10.5 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.25-8.23 (m, 1H), 7.22-7.21 (m, 1H), 6.86-6.74 (m, 1H), 6.67-6.64 (m, 2H), 6.17-6.14 (m, 1H), 5.75-5.71 (m, 1H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.62-4.42 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.74-3.72 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 5H), 2.77-2.64 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 3H), 1.05-0.97 (m, 9H), 0.86-0.84 (m, 3H)。ES-API: $[M+H]^+=660.3$ 。
- 30

实施例 24 制备化合物 Z24、Z24-1 和 Z24-2



步骤 1: 将 6,7-二氯-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲腈(30.0 g, 77.319 mmol)悬浮于 1, 4-二氧六环 (120 mL)水(120 mL)的混合溶液, 缓慢加入浓硫酸 (120 mL)。反应 120℃下搅拌 36 小时。将冷却的反应液中倒入 200 mL 冰水中, 用碳酸钠调 pH2~3, 用乙酸乙酯萃取(1000mL*2), 合并乙酸乙酯相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液真空干燥后得产物 6,7-二氯-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,8-萘啶-2(1H)-酮(24 g, Y:85.7%), 淡棕色固体。ES-API: $[M+H]^+=364.1$ 。

步骤 2: 6,7-二氯-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (3.16g, 8.705 mmol)溶于乙酸 (15 mL), 依次加入亚硝酸钠(100 mg, 1.58 mmol)和浓硝酸 (5.0 mL, 74.52 mmol), 反应在室温下搅拌 30 分钟。将反应液中缓慢倒入 100 mL 冰水中, 析出的固体过滤, 滤饼用 20 ml 冰水洗涤, 在真空下干燥得产物 6,7-二氯-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(3.5 g, Y:92%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=409.1$ 。

步骤 3: 向 100 mL 三口圆底烧瓶中加入 6,7-二氯-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(3.5g, 8.570mmol)、(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸 (5.8g, 34.10mmol)、四三苯基磷钨(1.15g, 0.9956 mmol)、碳酸钠 (3.5g, 33.02 mmol)、10 mL 水和 40 mL 二氧六环。氮气保护下, 反应在 100℃搅拌 2~3 小时。反应完毕, 反应液冷却到室温, 加入 80mL 水和 100mL 甲基叔丁基醚, 萃取一次。水相用 1M 的盐酸溶液调 pH3~5, 用乙酸乙酯萃取(200mL*2), 合并乙酸乙酯相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液真空干燥后得产物 6-氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(4.5g, 粗品), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=499.1$ 。

步骤 4: 6-氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基

-1,8-萘啶-2(1H)-酮(4.6g, 8.57 mmol)溶于乙腈(30 mL), 依次加入三氯氧磷(7.5g, 48.92 mmol), 和 N,N-二异丙基乙胺(10.5g, 81.24 mmol), 反应逐渐升至 80℃并搅拌 30 分钟。将反应液浓缩, 加入 30 mL 冷的乙腈, 冰水浴下滴加到 150mL 饱和碳酸氢钠溶液中, 用乙酸乙酯萃取(200mL*2), 合并乙酸乙酯相, 200 mL 饱和食盐水洗涤一次。无水硫酸钠干燥, 过滤, 有机相干燥浓缩后, 粗品用快速硅胶柱(EtOAc/PE: 0-50%)纯化得 4,6-二氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (3.05g, Y: 76%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=517.2$ 。

步骤 5: 4,6-二氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(2.5g, 4.843 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (25mL), 依次加入 1-(叔丁基)3-甲基(R)-哌嗪-1,3-二羧酸酯(3.5g, 14.34 mmol), 和 N,N-二异丙基乙胺(2.0g, 15.47mmol), 反应在 120℃搅拌 2 小时。反应液中加入 80 mL 乙酸乙酯, 用 80 mL 饱和食盐水洗涤三次。乙酸乙酯相干燥浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-80%)得产物 1-(叔丁基)3-甲基(3R)-4-(6-氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)哌嗪-1,3-二羧酸酯(2.7g, Y: 77%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=725.2$ 。

步骤 6: 1-(叔丁基)3-甲基(3R)-4-(6-氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)哌嗪-1,3-二羧酸酯(2.7g, 3.728mmol)溶于乙酸(30mL), 加入铁粉 (835 mg, 14.91 mmol), 反应在 80℃搅拌 30 分钟。反应液浓缩, 依次加入 200 mL 乙酸乙酯和 100mL 饱和碳酸氢钠, 悬浮液用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 有机相分离, 依次用 100mL 饱和碳酸氢钠, 150 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩得产物(4aR)-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(2.70g, 粗品), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=663.2$ 。

步骤 7: 向 100mL 单口烧瓶中依次加入(4aR)-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(250mg, 0.3774mmol), 4 mL 二氯甲烷, 4 mL 三氟乙酸, 室温搅拌 2 小时, 反应液浓缩得产物(4aR)-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(300mg, 粗品), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+=563.2$ 。

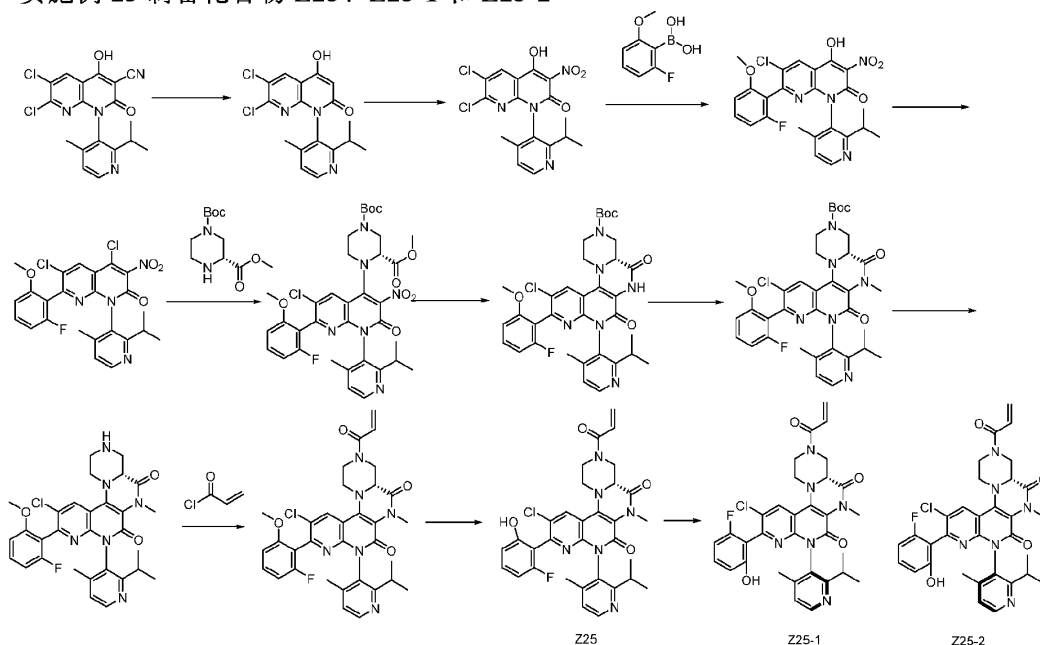
步骤 8: (4aR)-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(300mg, 0.3774 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL), 加入三乙胺(3.0mL, 21.62mmol)。将反应冷至 0℃, 向反应液中滴加丙烯酰氯(50 mg, 0.5524mmol)。反应在 0℃搅拌 15 分钟。向反应液中加入 80 mL 二氯甲烷, 用 100mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 80mL 饱和食盐水洗涤, 干燥后浓缩, 粗品用粗品用快速硅胶柱纯化(甲醇/二氯甲烷: 0-20%)得产物(4aR)-3-丙烯酰基-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(243mg, 粗品), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=617.2$ 。

步骤 9: 冰水浴条件下, (4aR)-3-丙烯酰基-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙

基-4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(243mg, 0.3774 mmol)加入到干燥二氯甲烷中(6.0mL),再加入三溴化硼(5.0mL, 5.0mmol),升至室温,反应过夜。冰水浴条件下,将上述反应液滴加入饱和碳酸氢钠饱和溶液中,二氯甲烷(80mL)萃取2次,干燥,浓缩,通过制备 HPLC 纯化得到(4aR)-3-丙烯酰基-11-氯-10-(2-氟-6-羟基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮 (Z24, 76mg, Y:32%)。[M+H]⁺=603.2。

步骤 10: 将化合物 Z24(76.0mg,0.1262mmol)通过制备型手性 HPLC 拆分(柱型: IA: 10 μ m, 30*250mm, 流动相: 己烷:EtOH=40:60, 流速:25ml/min, 柱温室温)得到: 一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z24-1(13.7mg, 峰 1, 保留时间 2.612 min, Y:18%), ES-API: [M+H]⁺= 603.2。和另一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z24-2 (21.4mg, 峰 2, 保留时间 3.985 min, Y:28%), ES-API: [M+H]⁺= 603.2。异构体化合物通过分析型手性 HPLC(柱型 IA: 5 μ m, 4.6*150mm, 流动相: 己烷:EtOH=40:60, 流速:1ml/min, 柱温=30 $^{\circ}$ C)进行检测。

实施例 25 制备化合物 Z25、Z25-1 和 Z25-2



15

步骤 1: 将 6,7-二氯-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲腈(30.0 g, 77.319 mmol)悬浮于 1, 4-二氧六环 (120 mL)水(120 mL)的混合溶液, 缓慢加入浓硫酸 (120 mL)。反应 120 $^{\circ}$ C下搅拌 36 小时。将冷却的反应液中倒入 200 mL 冰水中, 用碳酸钠调 pH2~3, 用乙酸乙酯萃取(1000mL*2), 合并乙酸乙酯相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液真空干燥后得产物 6,7-二氯-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,8-萘啶-2(1H)-酮(24 g, Y:85.7%), 淡棕色固体。ES-API: [M+H]⁺=364.1。

步骤 2: 6,7-二氯-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (3.16g, 8.705 mmol)溶于乙酸 (15 mL), 依次加入亚硝酸钠(100 mg, 1.58 mmol)和浓硝酸

(5.0 mL, 74.52 mmol), 反应在室温下搅拌 30 分钟。将反应液中缓慢倒入 100 mL 冰水中, 析出的固体过滤, 滤饼用 20 mL 冰水洗涤, 在真空下干燥得产物 6,7-二氯-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(3.5 g, Y:92%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=409.1$ 。

- 5 步骤 3: 向 100 mL 三口圆底烧瓶中加入 6,7-二氯-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(3.5g, 8.570mmol)、(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸(5.8g, 34.10mmol)、四三苯基磷钯(1.15g, 0.9956 mmol)、碳酸钠 (3.5g, 33.02 mmol)、10 mL 水和 40 mL 二氧六环。氮气保护下, 反应在 100℃ 搅拌 2~3 小时。反应完毕, 反应液冷却到室温, 加入 80mL 水和 100mL 甲基叔丁基醚, 萃取一次。水相用 1M 的盐酸溶液调 pH3~5, 用乙酸乙酯萃取(200mL*2), 合并乙酸乙酯相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液真空干燥后得产物 6-氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(4.5g, 粗品), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=499.1$ 。
- 10

- 步骤 4: 6-氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(4.6g, 8.57 mmol)溶于乙腈(30 mL), 依次加入三氯氧磷(7.5g, 48.92 mmol), 和 N,N-二异丙基乙胺(10.5g, 81.24 mmol), 反应逐渐升至 80℃ 并搅拌 30 分钟。将反应液浓缩, 加入 30 mL 冷的乙腈, 冰水浴下滴加到 150mL 饱和碳酸氢钠溶液中, 用乙酸乙酯萃取(200mL*2), 合并乙酸乙酯相, 200 mL 饱和食盐水洗涤 1 次。无水硫酸钠干燥, 过滤, 有机相干燥浓缩后, 粗品用快速硅胶柱(EtOAc/PE: 0-50%)纯化得 4,6-二氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(3.05g, Y:76%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=517.2$ 。
- 15
- 20

- 步骤 5: 4,6-二氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(2.5g, 4.843 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (25mL), 依次加入 1-(叔丁基)-3-甲基(R)-哌嗪-1,3-二羧酸酯(3.5g, 14.34 mmol), 和 N,N-二异丙基乙胺(2.0g, 15.47mmol), 反应在 120℃ 搅拌 2 小时。反应液中加入 80 mL 乙酸乙酯, 用 80 mL 饱和食盐水洗涤三次。乙酸乙酯相干燥浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-80%)得产物 1-(叔丁基)-3-甲基(3R)-4-(6-氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)哌嗪-1,3-二羧酸酯(2.7g, Y: 77%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=725.2$ 。
- 25

- 步骤 6: 1-(叔丁基)-3-甲基(3R)-4-(6-氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)哌嗪-1,3-二羧酸酯(2.7g, 3.728mmol)溶于乙酸(30mL), 加入铁粉 (835 mg, 14.91 mmol), 反应在 80℃ 搅拌 30 分钟。反应液浓缩, 依次加入 200 mL 乙酸乙酯和 100mL 饱和碳酸氢钠, 悬浮液用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 有机相分离, 依次用 100mL 饱和碳酸氢钠, 150 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩得产物(4aR)-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(2.70g, 粗品), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=663.2$ 。
- 30
- 35

步骤 7: 向 150 mL 封管中依次加入(4aR)-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(2.7g, 3.728mmol), 30 mL 丙酮, 无水碳酸钾(2.2g, 15.94

mmol), 碘甲烷(5.4g, 38.03mmol)。密封封管, 反应在 55℃ 搅拌 18 小时。反应液加入 150 mL 乙酸乙酯, 用 100 mL 饱和食盐水洗涤 3 次, 干燥浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-80%)得产物(4aR)-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(2.2g, Y: 87%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=677.2$ 。

步骤 8: (4aR)-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(517 mg, 0.7549 mmol)溶于二氯甲烷(8 mL), 加入三氟乙酸(2 mL)。室温搅拌 2 小时, 反应液浓缩得产物(4aR)-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(530 mg, 粗品), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+=577.2$ 。

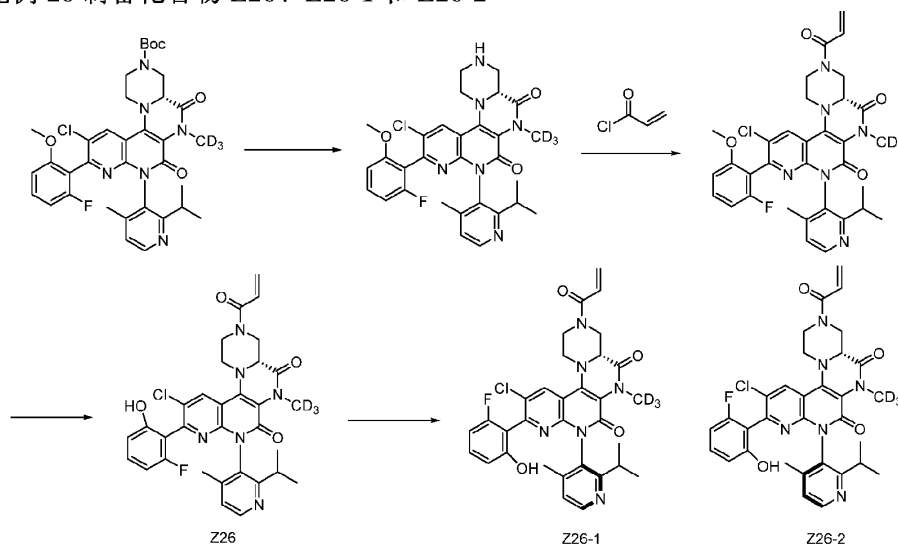
步骤 9: (4aR)-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(530mg, 0.7549 mmol)溶于二氯甲烷(15 mL), 加入三乙胺(3.0mL, 21.62mmol)。将反应冷至 0℃, 向反应液中滴加丙烯酰氯(100 mg, 1.1048 mmol)。反应在 0℃ 搅拌 15 分钟。向反应液中加入 80 mL 二氯甲烷, 用 100mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 80mL 饱和食盐水洗涤, 干燥后浓缩, 粗品用粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-60%)得产物(4aR)-3-丙烯酰基-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(280mg, Y: 59%), 黄色色固体。ES-API: $[M+H]^+=631.2$ 。

步骤 10: 冰水浴条件下, 将(4aR)-3-丙烯酰基-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(280mg, 0.444 mmol)加入到干燥二氯甲烷中(6.0mL), 再加入三溴化硼(5.0mL, 5.0mmol), 升至室温, 反应过夜。冰水浴条件下, 将上述反应液滴加入饱和碳酸氢钠饱和溶液中, 二氯甲烷(80mL)萃取 2 次, 干燥, 浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-60%)得产物(4aR)-3-丙烯酰基-11-氯-10-(2-氟-6-羟基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(Z25, 233mg, Y: 85%)。

步骤 11: 将化合物 Z25 通过制备型手性 HPLC 拆分(柱型: IA: 10μm, 30*250mm, 流动相: 己烷:EtOH=60:40, 流速:25ml/min, 柱温室温)得到: 一个阻转异构体化合物 Z25-1(76.8mg, 峰 1, 保留时间 2.531 min, Y: 34%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.03 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, *J* = 16.6, 10.5 Hz, 1H), 6.74 – 6.62 (m, 2H), 6.15 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.61 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 2.64 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 1.98 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.9 Hz, 3H)。ES-API: $[M+H]^+=617.2$ 。和另一个阻转异构体化合物 Z25-2(70mg, 峰 2, 保留时间 3.683 min, Y: 31%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.64 – 8.59 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 7.14 – 7.02 (m, 1H), 6.75 – 6.63 (m, 2H), 6.39 (dd, *J* = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.88

– 5.77 (m, 1H), 4.91 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.72 – 3.58 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.43 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.16 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.91 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.82–2.73 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。ES-API: $[M+H]^+ = 617.2$ 。异构体化合物通过分析型手性 HPLC 方法(柱型: IA: $5\mu\text{m}$, $4.6 \times 150\text{mm}$, 流动相: 己烷:EtOH=60:40, 流速:1ml/min, 柱温=30℃)进行检测。

实施例 26 制备化合物 Z26、Z26-1 和 Z26-2



步骤 1: (4aR)-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6-(甲基-d3)-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(511 mg, 0.7549 mmol)溶于二氯甲烷(8 mL), 加入三氟乙酸(2 mL)。室温搅拌 2 小时, 反应液浓缩得产物(4aR)-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6-(甲基-d3)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(520 mg, 粗品), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+ = 580.3$ 。

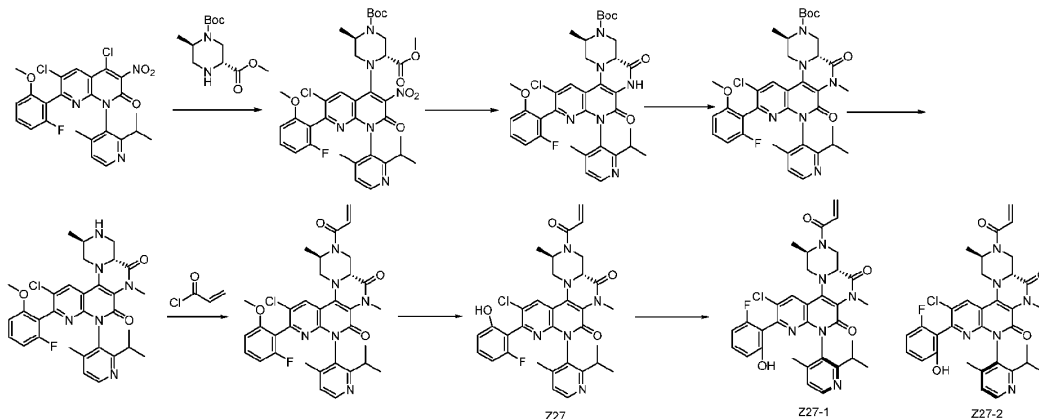
步骤 2: (4aR)-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6-(甲基-d3)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(520mg, 0.7549 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL), 加入三乙胺(3.0mL, 21.62mmol)。将反应冷至 0℃, 向反应液中滴加丙烯酰氯(100 mg, 1.1048 mmol)。反应在 0℃ 搅拌 15 分钟。向反应液中加入 80 mL 二氯甲烷, 用 100mL 饱和 NaHCO_3 水溶液, 80mL 饱和食盐水洗涤, 干燥后浓缩, 粗品用粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-60%)得产物(4aR)-3-丙烯酰基-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6-(甲基-d3)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(232mg, Y:48%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 634.2$ 。

步骤 3: 冰水浴条件下, 将(4aR)-3-丙烯酰基-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6-(甲基-d3)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(240mg, 0.3791 mmol)加入到干燥二氯甲烷(6.0mL), 再加入三溴化硼(5.0mL, 5.0mmol), 升至室温, 反应过夜。冰水浴条件下, 将上述反应液滴加入饱和碳酸氢钠饱和溶液中, 二氯甲烷(80mL)萃取 2 次, 干燥, 浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯

化(EtOAc/PE: 0-60%)得产物(4aR)-3-丙烯酰基-11-氯-10-(2-氟-6-羟基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6-(甲基-d₃)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(Z26, 187mg, Y:79%)。[M+H]⁺=620.3。

步骤4: 将化合物 Z26(187mg,0.302mmol) 通过制备型手性 HPLC 拆分(柱型: IA: 10μm, 30*250mm, 流动相: 己烷:EtOH=60:40,流速:25ml/min, 柱温室温)得到: 一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z26-1(68.8mg, 峰 1, 保留时间 2.525 min, Y:36.7%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.03 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 17.0, 10.6 Hz, 1H), 6.74 – 6.61 (m, 2H), 6.15 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.61 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.22 (s, 1H), 2.65 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.49 – 2.42 (m, 1H), 1.98 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.9 Hz, 3H)。ES-API: [M+H]⁺=620.3。和另一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z26-2 (63.2mg, 峰 2, 保留时间 3.683 min, Y:33.79%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 2H), 7.16 – 7.01 (m, 1H), 6.74 – 6.63 (m, 2H), 6.39 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.71 – 3.57 (m, 2H), 3.42 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.16 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.91 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。ES-API: [M+H]⁺=620.3。异构体化合物通过分析型手性 HPLC 方法(柱型: IA: 5μm, 4.6*150mm, 流动相: 己烷:EtOH=60:40,流速:1ml/min, 柱温=30℃)进行检测。

实施例 27 制备化合物 Z27、Z27-1 和 Z27-2



步骤1: 4,6-二氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(500mg,0.9686 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (5mL), 依次加入 1-(叔丁基)3-甲基(3R,6R)-6-甲基哌嗪-1,3-二羧酸酯(375mg,1.452 mmol), 和 N,N-二异丙基乙胺 (375mg, 2.907mmol), 反应在 120℃ 搅拌 2 小时。反应液中加入 80 mL 乙酸乙酯,用 80 mL 饱和食盐水洗涤三次。乙酸乙酯相干燥浓缩,粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-80%)得产物 1-(叔丁基)3-甲基(3R,6R)-4-(6-氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基哌嗪-1,3-二羧酸酯(535mg, Y:

74.5%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 739.2$ 。

步骤 2: 1-(叔丁基)-3-甲基(3R,6R)-4-(6-氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基哌嗪-1,3-二羧酸酯(530mg, 0.7179mmol)溶于乙酸(6mL), 加入铁粉 (200 mg, 3.571mmol), 反应在 80℃ 搅拌 30 分钟。

5 反应液浓缩, 依次加入 200 mL 乙酸乙酯和 100mL 饱和碳酸氢钠, 悬浮液用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 有机相分离, 依次用 100mL 饱和碳酸氢钠, 150 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩得产物(2R,4aR)-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(452mg, Y:92%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 677.2$ 。

10 步骤 3: 向 150 mL 封管中依次加入(2R,4aR)-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(445mg, 0.6583mmol), 10 mL 丙酮, 无水碳酸钾 (500mg, 2.633 mmol), 碘甲烷(1.20g, 6.5828mmol)。密封封管, 反应在 55℃ 搅拌 18 小时。反应液加入 150 mL 乙酸乙酯, 用 100 mL 饱和食盐水洗涤 3 次, 干燥浓缩, 粗品用快速
15 硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-80%)得产物(2R,4aR)-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(455mg, crude), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 691.3$ 。

步骤 4: (2R,4aR)-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(511 mg, 0.7549 mmol)溶于二氯甲烷(8 mL), 加入三氟乙酸(2 mL)。室温搅拌 2
20 小时, 反应液浓缩得产物(2R,4aR)-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮 (462mg, 粗品), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+ = 591.3$ 。

步骤 5: (2R,4aR)-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(462mg, 0.6283 mmol)溶于二氯甲烷(8 mL), 加入三乙胺(2.0mL, 14.41mmol)。将反应冷至 0℃, 向反应液中滴加丙烯酰氯(100 mg, 1.1048 mmol)。反应在 0℃ 搅拌 15 分钟。向反应液中加入 80 mL 二氯甲烷, 用 100mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 80mL 饱和食盐水洗涤, 干燥后
25 浓缩, 粗品用粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-60%)得产物(2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(290mg, Y:68%), 黄色固体。
30 ES-API: $[M+H]^+ = 645.2$ 。

步骤 6: 冰水浴条件下, 将(2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氯-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡并
35 [2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(290mg, 0.4503 mmol)加入到干燥二氯甲烷中(6.0mL), 再加入三溴化硼(6.0mL, 6.0mmol), 升至室温, 反应过夜。冰水浴条件下, 将上述反应液滴加入饱和碳酸氢钠饱和溶液中, 二氯甲烷(80mL)萃取 2 次, 干燥, 浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-60%)得产物(2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氯-10-(2-氟-6-羟基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡并[2,3-c][1,8]

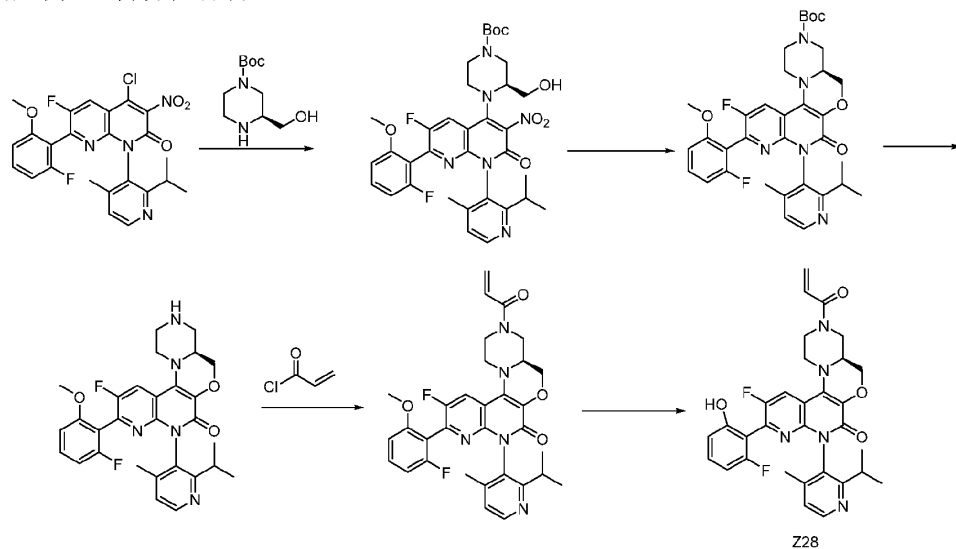
萘啶-5,7-二酮(Z27, 307mg,粗品)。[M+H]⁺=631.2。

步骤 7: 将化合物 Z27 通过制备型手性 HPLC 拆分(柱型: IA*:10 μ m, 30*250mm, 流动相: 己烷:EtOH=60:40,流速:25ml/min, 柱温室温)得到: 一个阻转异构体化合物

Z27-1(67.7mg,峰 1, 保留时间 2.394 min, Y:23.4%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ

10.05 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 7.02 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.74 – 6.63 (m, 2H), 6.15 (dd, *J* = 16.8, 2.3 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.60 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 14.1, 3.9 Hz, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.81 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H)。ES-API: [M+H]⁺=631.2。和另一个阻转异构体化合物 Z27-2(64.6mg, 峰 2, 保留时间 3.382 min, Y:23.2%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 16.8, 10.8 Hz, 1H), 6.72 – 6.61 (m, 2H), 6.34 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 5.11 – 5.01(m, 1H), 4.77 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 14.0, 4.4 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.30 – 3.17 (m, 1H), 3.03 (dd, *J* = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.80-2.68 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。ES-API: [M+H]⁺=631.2。异构体化合物通过分析型手性 HPLC 方法(柱型: IA: 5 μ m, 4.6*150mm, 流动相: 己烷:EtOH=60:40,流速:1ml/min, 柱温=30 $^{\circ}$ C)进行检测。

实施例 28 制备化合物 Z28



步骤 1: 4-氯-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(400 mg,0.80 mmol)溶于 DMF (5 mL), 加入(S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(432 mg, 2.00 mmol), N,N-二异丙基乙胺(310 mg, 2.40 mmol), 反应在 75 $^{\circ}$ C 搅拌 2 小时。反应液用 100 mL 乙酸乙酯稀释, 用 40 mL 饱和食盐水洗涤 5 次, 干燥浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-70%)得产物(3S)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(420 mg, Y: 77.2%), 黄色固体。ES-API: [M+H]⁺=681.3。

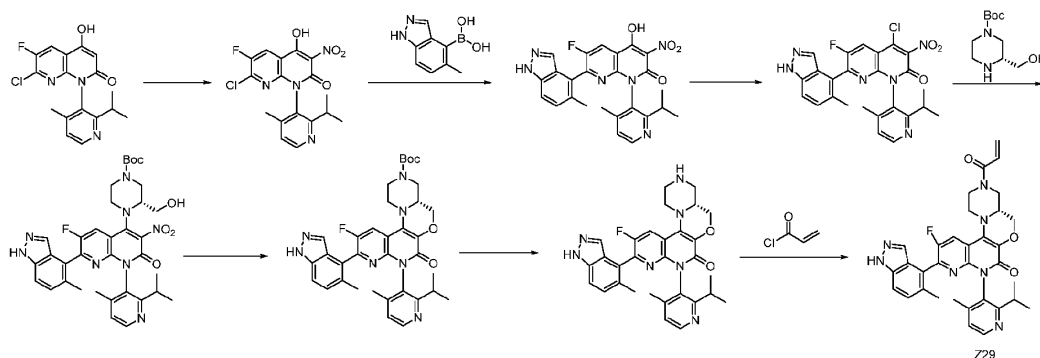
步骤 2: (3S)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(420 mg, 0.62mmol)溶于 DMA(20 mL), 加入 LiHMDS (1.55 mL, 1.55 mmol, 1.0 M in THF), 反应缓慢加热 140℃ 搅拌 24 小时。反应液用 100 mL 乙酸乙酯稀释, 用 40 mL 稀食盐水洗涤 4 次, 用 40 mL 饱和食盐水洗涤 1 次, 干燥浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-100%)得产物 (4aS)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氧代-1,2,4a,5,7,8-六氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,8]萘啶-3(4H)-羧酸叔丁酯(180 mg, Y:46.0%), 黄色固体。ES-API: [M+H]⁺=634.3。

步骤 3: (4aS)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氧代-1,2,4a,5,7,8-六氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]氧代[2,3-c][1,8]萘啶-3(4H)-羧酸叔丁酯(35 mg, 0.055 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL), 加入三氟乙酸(1 mL)。室温搅拌 1 小时, 反应液浓缩得产物(4aS)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a, 5-六氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,8]萘啶-7(8H)-酮(185 mg, 粗品), 直接用于下一步反应。ES-API: [M+H]⁺=534.3。

步骤 4: (4aS)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a, 5-六氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,8]萘啶-7(8H)-酮 (185 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(6 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺(180 mg, 1.40 mmol)。将反应冷至 0℃, 向反应液中滴加丙烯酰氯(50 mg, 0.56 mmol)的二氯甲烷溶液(0.5mL)。反应在 0℃ 搅拌 15 分钟。向反应液中加入 50 mL 二氯甲烷, 依次用 15 mL 水, 15 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤 2 次, 15 mL 饱和食盐水洗涤, 有机相干燥后浓缩得产物(4aS)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a, 5-六氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,8]萘啶-7(8H)-酮(160 mg, Y:95.8%), 黄色固体。ES-API: [M+H]⁺=588.3。

步骤 5: (4aS)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a, 5-六氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,8]萘啶-7(8H)-酮(160 mg, 0.27 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL)。将反应冷至 0℃, 向其中滴加 17%三溴化硼的二氯甲烷溶液(3 mL)。反应在室温下搅拌 3 小时。将反应液倒入 25 mL 冷的饱和 NaHCO₃ 水溶液, 用 50mL 二氯甲烷萃取。有机相依次用 25 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 25 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥后浓缩, 粗品用制备 HPLC 纯化得产物(4aS)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,5-六氢吡嗪[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,8]萘啶-7(8H)-酮 (Z28, 90 mg, Y: 57.6%), 淡黄色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.04 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.27-7.17 (m, 2H), 7.01 - 6.78 (m, 1H), 6.77 - 6.58 (m, 2H), 6.18 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.87 - 5.66 (m, 1H), 4.51-3.97(m, 4H), 3.91 - 3.39 (m, 4H), 3.14 - 3.01 (m, 1H), 2.62 - 2.41 (m, 1H), 1.91-1.76 (m, 3H), 1.12 - 0.98 (m, 3H), 0.94-0.83 (m, 3H)。ES-API:[M+H]⁺=574.2。

实施例 29 制备化合物 Z29



步骤 1: 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,8-萘啶-2(1H)-酮
(4.0g, 11.53 mmol) 溶于乙酸 (9 mL), 依次加入亚硝酸钠 (79 mg, 1.15 mmol) 和浓硝酸 (2.3 mL, 34.6 mmol), 反应在室温下搅拌 30 分钟。将反应液中缓慢倒入 100 mL 冰水中, 析出的固体过滤, 滤饼用 20 mL 冰水洗涤, 在真空下干燥得产物 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (3.1 g, Y: 80%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 393.1$ 。

步骤 2: 向 100 mL 三口圆底烧瓶中加入 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (1.0g, 2.55 mmol)、(5-甲基-1H-吡唑-4-基)硼酸 (1.8g, 10.2 mmol)、四三苯基磷钯 (589 mg, 0.51 mmol)、碳酸钾 (1.76g, 12.75 mmol)、2 mL 水和 8 mL 二氧六环。氮气保护下, 反应在 110°C 搅拌 1 小时。反应完毕, 反应液冷却到室温, 加入 80 mL 水和 100 mL 甲基叔丁基醚, 萃取一次。水相用 1M 的盐酸溶液调 pH 3-4, 固体析出, 过滤, 得到固体产物真空干燥, 得产物 6-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (0.8g, 50%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 489.2$ 。

步骤 3: 6-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (0.6g, 1.23 mmol) 溶于乙腈 (20 mL), 依次加入三氯氧磷 (0.94g, 6.15 mmol), 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.27g, 9.84 mmol), 反应逐渐升至 80°C 并搅拌 24h。将反应液浓缩, 加入 30 mL 冷的乙腈, 冰水浴下滴加到 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液中, 用乙酸乙酯萃取 (200 mL * 2), 合并乙酸乙酯相, 50 mL 饱和食盐水洗涤一次。无水硫酸钠干燥, 过滤, 有机相干燥浓缩后, 粗品用快速硅胶柱 (EtOAc/PE: 0-80%) 纯化得 4-氯-6-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (0.3g, Y: 50%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 507.0$ 。

步骤 4: 4-氯-6-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (150 mg, 0.296 mmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (25 mL), 依次加入 (R)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (1.48g, 3.20 mmol), 反应在 80°C 搅拌 1.5 小时。反应液中加入 80 mL 乙酸乙酯, 用 80 mL 饱和食盐水洗涤三次。乙酸乙酯相干燥浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化 (EtOAc/PE: 0-80%) 得产物 (3R)-4-(6-氟-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (10 mg, Y: 40%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 787.3$ 。

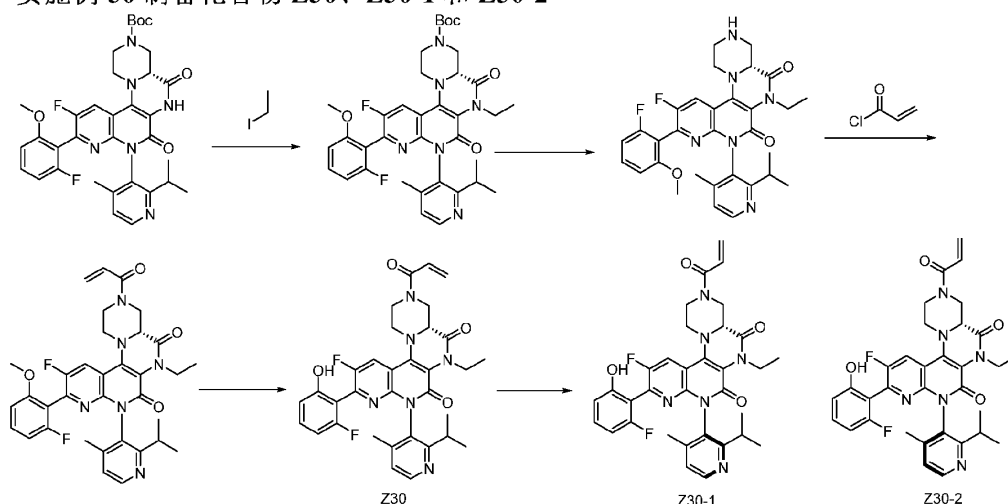
步骤 5: (3R)-4-(6-氟-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-硝基

-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(90mg, 0.13mmol)溶于溶于N,N-二甲基乙酰胺 (25mL), 加入氢化钠 (15.7 mg, 0.39 mmol), 反应在 130℃ 搅拌 18h。冷却至室温, 倒入冰水中, 3M 盐酸调至 pH=7, 加入 30 mL 乙酸乙酯, 有机相分离, 依次用 30mL 水, 30 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩得产物(4aR)-11-氟-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-10-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-7-氧代-1,2,4a,5,7,8-六氢吡嗪并[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,8]萘啶-3(4H)-羧酸叔丁酯(60mg, Y:70%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=640.3$ 。

步骤 6: (4aR)-11-氟-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-10-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-7-氧代-1,2,4a,5,7,8-六氢吡嗪并[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,8]萘啶-3(4H)-羧酸叔丁酯(60 mg, 0.094 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL), 加入三氟乙酸(2 mL)。室温搅拌 2 小时, 反应液浓缩得产物(4aR)-11-氟-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-10-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,3,4,4a,5-六氢吡嗪并[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,8]萘啶-7(8H)-酮(50 mg, 粗品), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+=540.2$ 。

步骤 7: (4aR)-11-氟-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-10-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,3,4,4a,5-六氢吡嗪并[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,8]萘啶-7(8H)-酮(50mg, 0.093 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL), 加入三乙胺(60mg, 0.465mmol)。将反应液冷至 0℃, 向反应液中滴加丙烯酰氯(10.5 mg, 0.083 mmol)。反应在 0℃ 搅拌 15 分钟。向反应液中加入 20 mL 二氯甲烷, 用 20mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 20mL 饱和食盐水洗涤, 干燥后浓缩, 经制备 HPLC 纯化得产物(4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-10-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,3,4,4a,5-六氢吡嗪并[1',2':4,5][1,4]噁嗪[2,3-c][1,8]萘啶-7(8H)-酮(Z29, 15mg, Y:28%)。ES-API: $[M+H]^+=594.2$ 。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.08 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.20 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.45 (d, J = 46.5 Hz, 1H), 4.35 – 4.20 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.85 (d, J = 51.4 Hz, 1H), 3.75 – 3.57 (m, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.90 (d, J = 33.7 Hz, 3H), 1.03 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 0.81 (dd, J = 20.9, 6.4 Hz, 3H)。

实施例 30 制备化合物 Z30、Z30-1 和 Z30-2



步骤 1: 向 15 mL 封管中依次加入(4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基

-4-甲基吡啶-3-基)-5,7-二氧化-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(310 mg, 0.48 mmol), 10 mL 丙酮, 无水碳酸钾 (265 mg, 1.92 mmol), 碘乙烷(599 mg, 3.84 mmol)。密封封管, 反应在 55℃ 搅拌 18 小时。反应液浓缩, 加入 60 mL 乙酸乙酯, 依次用 30 mL 水, 30 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-70%)得产物(4aR)-6-乙基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-5,7-二氧化-1,2,4,4a,5,6,7,8-辛基-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(290 mg, Y:89.7%), 橙色固体。ES-API: $[M+H]^+=675.3$ 。

步骤 2: (4aR)-6-乙基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-5,7-二氧化-1,2,4,4a,5,6,7,8-辛基-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(290 mg, 0.43 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL), 加入三氟乙酸(1 mL)。室温搅拌 2 小时, 反应液浓缩得产物(4aR)-6-乙基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(300 mg, 粗品), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+=575.2$ 。

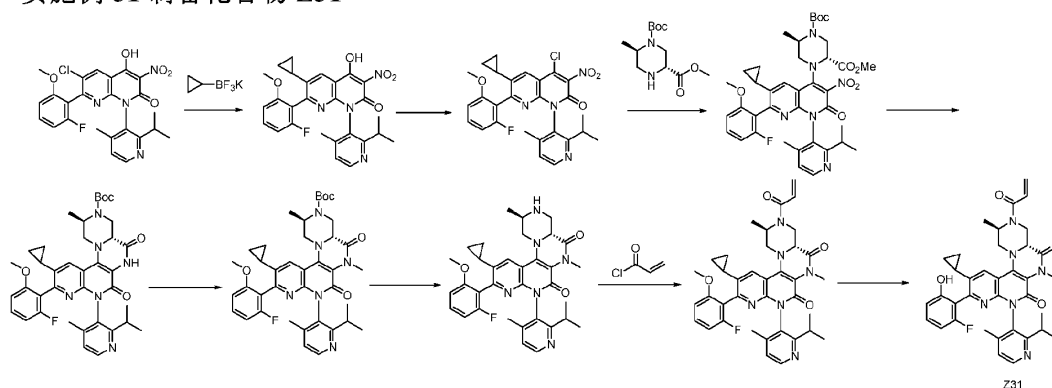
步骤 3: (4aR)-6-乙基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(300 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(15 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺(464 mg, 3.60 mmol)。将反应冷至 0℃, 向反应液中加入丙烯酰氯(130 mg, 1.44 mmol), 反应在 0℃ 搅拌 15 分钟。向反应液中加入 45 mL 二氯甲烷, 依次用 25 mL 水, 25 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 25 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩, 干燥后浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-90%)得产物(4aR)-3-丙烯酰基-6-乙基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(2450 mg, Y:90.7%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=615.3$ 。

步骤 4: (4aR)-3-丙烯酰基-6-乙基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(245 mg, 0.39 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)。将反应冷至 0℃, 向其中滴加 17%三溴化硼的二氯甲烷溶液(5 mL)。反应在室温下搅拌 3 小时。将反应液倒入 60 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 用 50 mL 二氯甲烷萃取 2 次。有机相依次用 30 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 30 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥后浓缩得产物(4aR)-3-丙烯酰基-6-乙基-11-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(Z30, 240 mg, Y: 100%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=615.3$ 。

步骤 5: 化合物 Z30 (240 mg, 0.39 mmol)用制备 HPLC 纯化, 然后通过制备型手性 HPLC 拆分(柱型: IB: 10μm, 30*250mm, 流动相: 己烷:EtOH=70:30, 流速: 25ml/min, 柱温室温)得到: 一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z30-1(71 mg, 峰 1, 保留时间 6.342 min, Y: 29.6%), 淡黄色固体。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.11 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.18 (m, 2H), 7.12-6.80 (m, 1H), 6.75 – 6.62 (m, 2H), 6.15 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.18-3.93 (m, 3H), 3.63-3.50 (m, 2H), 3.26-3.06 (m, 1H), 2.80-2.55 (m, 1H), 2.50-2.39 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.10 – 0.95 (m, 6H), 0.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). ES-API: $[M+H]^+=615.2$ 。和另一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z30-2(73

mg, 峰 2, 保留时间 7.970 min, Y: 30.5%), 淡黄色固体。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.31 – 7.19 (m, 2H), 7.12–6.80 (m, 1H), 6.77 – 6.62 (m, 2H), 6.15 (dd, *J* = 16.8, 2.1 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.20 – 4.02 (m, 2H), 4.00–3.91 (m, 1H), 3.65–3.53 (m, 2H), 3.26–3.06 (m, 1H), 2.82–2.58 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.15 – 0.93 (m, 9H).¹ES-API: [M+H]⁺=615.2。异构体化合物通过分析型手性 HPLC 方法 (柱型: IB: 5 μ m, 4.6*250mm, 流动相: 己烷:EtOH=70:30, 流速:1ml/min, 柱温=30℃) 进行检测。

实施例 31 制备化合物 Z31



10

步骤 1: 向 250 mL 圆底烧瓶中加入 6-氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.0 g, 2.0 mmol)、环丙基三氟硼酸钾(1.48 g, 10.0 mmol)、氯(2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)] 钯(II)(144 mg, 0.20 mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基(82 mg, 0.20 mmol)、碳酸钾(1.66 g, 12.0 mmol)、2mL 水和 20mL 甲苯。氮气保护下, 反应在 125℃ 搅拌 18 小时。反应液浓缩, 加入 50mL 水, 用 3.0M 稀盐酸调 pH=3.0, 用 50 mL 二氯甲烷萃取 2 次, 有机相干燥后浓缩得产物 6-环丙基-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(850mg, 粗品), 棕色固体。ES-API: [M+H]⁺=505.2。

步骤 2: 6-环丙基-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.6 g, 粗品)溶于乙腈(50 mL), 依次加入三氯氧磷(2.43 g, 15.85 mmol), 和 N,N-二异丙基乙胺(3.27 g, 25.36 mmol), 反应在 85℃ 下搅拌 1 小时。将反应液浓缩, 加入 120 mL 乙酸乙酯依次用 60 mL 水, 60 mL 饱和碳酸氢钠洗涤 2 次, 60 mL 饱和食盐水洗涤。有机相干燥浓缩后, 粗品用快速硅胶柱(EtOAc/PE: 0-35%)纯化得产物 4-氯-6-环丙基-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(520 mg, Y:24.8%), 淡黄色固体。ES-API: [M+H]⁺=523.2。

步骤 3: 4-氯-6-环丙基-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(490 mg, 0.94 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (6 mL), 依次加入 (3R,6R)-1-N-BOC-6-甲基哌嗪-3-甲酸甲酯(485 mg, 1.88 mmol), 和 N,N-二异丙基乙胺(364 mg, 2.82 mmol), 反应在 125℃ 搅拌 3 小时。反应液中加入 100mL 乙酸乙酯, 用 30 mL 稀盐水洗涤 4 次, 30 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-50%)得产物(3R,6R)-1-N-BOC-4-(6-环丙基-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异

丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基哌嗪-3-甲酸甲酯(485 mg, Y: 69.4%), 橙色固体。ES-API: $[M+H]^+=745.3$ 。

步骤 4: (3R,6R)-1-N-BOC-4-(6-环丙基-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基哌嗪-3-甲酸甲酯(455 mg, 0.61 mmol)溶于乙酸(8 mL), 加入铁粉 (120 mg, 2.14 mmol), 反应在 80℃ 搅拌 30 分钟。反应液浓缩, 依次加入 80 mL 乙酸乙酯和 50 mL 饱和碳酸氢钠, 悬浮液用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 有机相分离, 依次用 25 mL 饱和碳酸氢钠, 25 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩得产物(2R,4aR)-11-环丙基-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-辛基-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(415 mg, Y: 99.5%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=683.3$ 。

步骤 5: 向 50 mL 封管中依次加入(2R,4aR)-11-环丙基-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-辛基-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(415 mg, 0.61 mmol), 12 mL 丙酮, 无水碳酸钾 (337 mg, 2.44 mmol), 碘甲烷(693 mg, 4.88 mmol)。密封封管, 反应在 50℃ 搅拌 18 小时。反应液加入 60 mL 乙酸乙酯, 依次用 15 mL 水, 15 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩, 粗品用制备薄层色谱板纯化(二氯甲烷/甲醇=25: 1)得产物(2R,4aR)-11-环丙基-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-辛基-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(160 mg, Y: 37.8%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=697.3$ 。

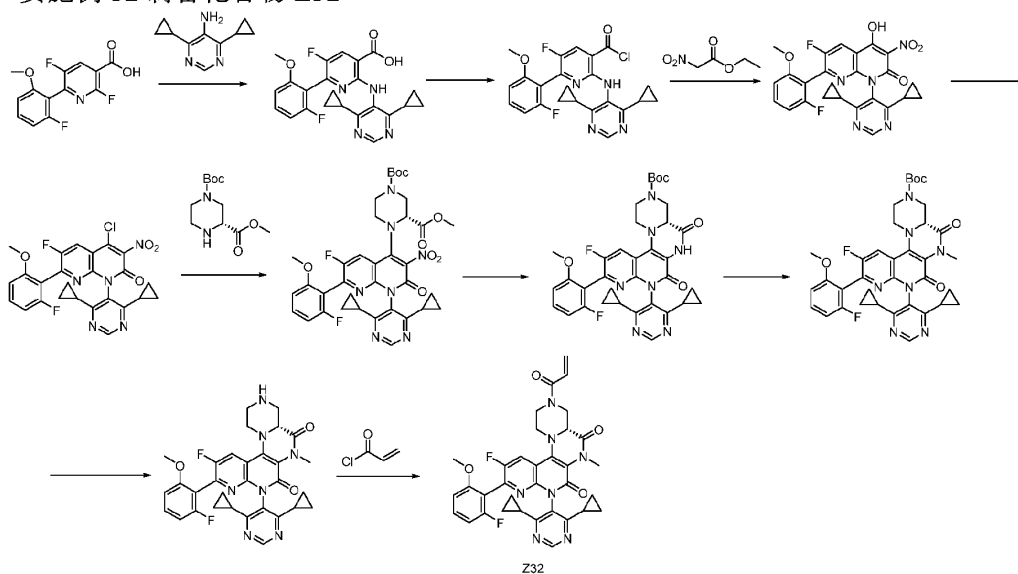
步骤 6: (2R,4aR)-11-环丙基-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-辛基-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(160 mg, 0.23 mmol)溶于二氯甲烷(3.5 mL), 加入三氟乙酸(0.8 mL)。室温搅拌 2 小时, 反应液浓缩得产物((2R,4aR)-11-环丙基-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-1,2,4,4a, 6,8-六氢-3H-吡嗪[4', 3': 4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(165 mg, 粗品), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+=597.2$ 。

步骤 7: (2R,4aR)-11-环丙基-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-1,2,4,4a, 6,8-六氢-3H-吡嗪[4', 3': 4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(165 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(10 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺(148 mg, 1.15 mmol)。将反应冷至 0℃, 向反应液中滴加丙烯酰氯(41 mg, 0.46 mmol)。反应在 0℃ 搅拌 15 分钟。向反应液中加入 30 mL 二氯甲烷, 依次用 15 mL 水, 15 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 15 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩, 干燥后浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(二氯甲烷/甲醇: 0-5%)得产物(2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-环丙基-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(140 mg, Y: 93.7%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=651.3$ 。

步骤 8: (2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-环丙基-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(130 mg, 0.20 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)。将反应冷至 0℃, 向其中滴加 17% 三溴化硼的二氯甲烷溶液(3 mL)。反应在室温下搅拌 3 小时。将反应液倒入 40 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 用 25 mL 二氯甲烷萃取 2 次。有机相干燥后浓缩, 粗品用制备 HPLC 纯化得产

物(2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-环丙基-10-(2-氟-6-羟基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮 (Z31, 65 mg, Y: 51.1%), 白色固体。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.74 – 6.60 (m, 2H), 6.22 – 6.08 (m, 1H), 5.81 – 5.69 (m, 1H), 5.05-4.81 (m, 1H), 4.62-4.41 (m, 1H), 4.03-3.90 (m, 1H), 3.75 (dd, *J* = 14.1, 4.2 Hz, 1H), 3.39-3.25 (m, 4H), 2.83-2.67 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.01 – 1.75 (m, 3H), 1.70 – 1.46 (m, 4H), 1.14 – 0.55 (m, 10H). ES-API: [M+H]⁺=637.3。

实施例 32 制备化合物 Z32



10

步骤 1: 4,6-二环丙基嘧啶-5-胺(742mg, 4.24mmol)溶于干燥的四氢呋喃中 (20 mL), 在冰水浴条件, 加入 2M 的 NaHMDS(8.48mL, 16.96 mmol), 在冰水浴条件下搅拌 20 分钟。加入 2,5-二氟-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)烟酸(1.2g, 4.24mmol), 室温搅拌 3h, 将反应液中缓慢倒入 30 mL 冰水中, 稀盐酸(3M)调节 pH=5-6, 乙酸乙酯萃取, 50 mL 饱和食盐水洗涤一次。无水硫酸钠干燥, 过滤, 有机相干燥浓缩后, 粗品用快速硅胶柱(EtOAc/PE: 20-40%)纯化得产物 2-((4,6-二环丙基嘧啶-5-基)氨基)-5-氟-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)烟酸 (1.8 g, Y:98%), 黄色固体。ES-API: [M+H]⁺=439.1。

步骤 2: 将 2-((4,6-二环丙基嘧啶-5-基)氨基)-5-氟-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)烟酸(1.5g, 3.42mmol)溶解在二氯乙烷中, 加入二氯亚砷(4.07g, 34.2mmol)。反应在 80℃ 搅拌 2 小时。反应完毕, 反应液冷却到室温, 浓缩, 50 度真空减压干燥 4h, 得产物 2-((4,6-二环丙基嘧啶-5-基)氨基)-5-氟-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)烟酰氯(1.57g, 粗品), 淡黄色固体。甲醇检测 ES-API: [M+H]⁺=453.2。

步骤 3: 在冰水浴条件下, 将氢化钠(1.97g, 49.35mmol)加入到硝酸乙酸乙酯(1.31g, 9.86mmol)的四氢呋喃中, 搅拌 30 分钟, 随后加入 2-((4,6-二环丙基嘧啶-5-基)氨基)-5-氟-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)烟酰氯(1.57g, 3.29mmol)室温搅拌 1h, 然后升温至 80℃ 反应

2h。倒入冰水中，3M 盐酸调节 pH3-4，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，有机相干燥浓缩后得产物 1-(4,6-二环丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(110mg, Y:20%)。ES-API: $[M+H]^+=508.1$ 。

步骤 4: 1-(4,6-二环丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(110mg, 0.20 mmol)溶于乙腈(10 mL)，依次加入三氯氧磷(153mg, 1.0 mmol)，和 N,N-二异丙基乙胺(77g, 0.6 mmol)，反应逐渐升至 80℃ 并搅拌 3h。将反应液浓缩，加入 30 mL 冷的乙腈，冰水浴下滴加到 30mL 饱和碳酸氢钠溶液中，用乙酸乙酯萃取(50mL*2)，合并有机相，30 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，有机相干燥浓缩后，粗品用快速硅胶柱(EtOAc/PE: 0-80%)纯化得 4-氯-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(4,6-二环丙基嘧啶-5-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(110mg, Y: 68%)，黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=526.2$ 。

步骤 5: 4-氯-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(4,6-二环丙基嘧啶-5-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(110mg, 0.296 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (3mL)，依次加入 1-(叔丁基)3-甲基(R)-哌嗪-1,3-二羧酸酯(54mg, 0.22 mmol)，反应在 120℃ 搅拌 2 小时。反应完毕，加入 30 mL 乙酸乙酯，用 30 mL 饱和食盐水洗涤三次。乙酸乙酯相干燥浓缩，得到粗品，目标产物(3R)-1-叔丁基 3-甲基 4-(1-(4,6-二环丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)哌嗪-1,3-二酮(50mg, Y: 46%)，黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=734.3$ 。

步骤 6: ((3R)-1-叔丁基 3-甲基 4-(1-(4,6-二环丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)哌嗪-1,3-二酮(50mg, 0.068mmol)溶解在醋酸中 (25mL)，加入铁粉 (11.5 mg, 0.204 mmol)，反应在 80℃ 搅拌 30 分钟。反应液浓缩，依次加入 30 mL 乙酸乙酯和 30mL 饱和碳酸氢钠，悬浮液用硅藻土过滤，滤饼用乙酸乙酯洗涤，有机相分离，依次用 30mL 饱和碳酸氢钠，30 mL 饱和食盐水洗涤，干燥浓缩得产物(4aR)-8-(4,6-二环丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5,7-二氧代-4,4a,5,6,7,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3(2H)-羧酸叔丁酯(40mg, 粗品)，黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=672.2$ 。

步骤 7: 将(4aR)-8-(4,6-二环丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5,7-二氧代-4,4a,5,6,7,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3(2H)-羧酸叔丁酯(40mg, 0.059 mmol)，30 mL 丙酮，无水碳酸钾(33mg, 0.24 mmol)，碘甲烷(85mg, 0.59mmol)密封封管，反应在 50℃ 搅拌 18 小时。反应液加入 20 mL 乙酸乙酯，用 20 mL 饱和食盐水洗涤，干燥浓缩，粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-80%)得产物(4aR)-叔丁基 8-(4,6-二环丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-甲基-5,7-二氧代-4,4a,5,6,7,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3(2H)-酮(40mg, Y: 90%)，黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=686.2$ 。

步骤 8: (4aR)-叔丁基 8-(4,6-二环丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-甲基-5,7-二氧代-4,4a,5,6,7,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3(2H)-酮(44 mg)溶于二氯甲烷(3 mL)，加入三氟乙酸(1 mL)。室温搅拌 2 小时，反应液浓缩得产物(4aR)-8-(4,6-二环丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-甲基-2,3,4,4a-四氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7(6H, 8H)-二酮(40 mg, 粗品)，直接用于下

水和 20 mL 二氧六环。氮气保护下，反应在 100℃ 搅拌 3 小时。反应完毕，反应液冷却到室温，加入 20 mL 水和 50 mL 甲基叔丁基醚，萃取一次。水相用 1M 的盐酸溶液调 pH3-5，用乙酸乙酯萃取(50 mL*2)，合并乙酸乙酯相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液真空干燥后得产物 6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-1-(1-异丙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-硝基

5 -1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.5g,粗品)，淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=472.1$ 。

步骤 4: 6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-1-(1-异丙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.5g, 3.18 mmol)溶于乙腈(15 mL)，依次加入三氯氧磷(2.4 mL, 25.5 mmol)，和 N,N-二异丙基乙胺(2.6 mL, 15.9 mmol)，反应逐渐升至 80℃ 并搅拌 30 分钟。将反应液浓缩，加入 10 mL 冷的乙腈，冰水浴下滴加到 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液中，用
10 乙酸乙酯萃取(20 mL*2)，合并乙酸乙酯相，20 mL 饱和食盐水洗涤一次。无水硫酸钠干燥，过滤，有机相干燥浓缩后，粗品用快速硅胶柱(EtOAc/PE: 0-50%)纯化得 4-氯-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(1-异丙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(0.9g, Y: 65%)，黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=490.1$ 。

步骤 5: 4-氯-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(1-异丙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(490mg, 1.0 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (5 mL)，依次加入(3R,6R)-1-叔丁基 3-甲基 6-甲基哌嗪-1,3-二羧酸(310mg, 1.2 mmol)，和 N,N-二异丙基乙胺(390mg, 3mmol)，反应在 120℃ 搅拌 2 小时。反应液中加入 20 mL 乙酸乙酯，用 20 mL 饱和食盐水洗涤三次。乙酸乙酯相干燥浓缩，得产物(3R,6R)-1-叔丁基-3-甲基 4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(1-异丙基-4-甲基-1H-吡唑-5-yl)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)哌嗪-1,3-二酮(620mg, 粗品)，黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=712.2$ 。
20

步骤 6: (3R,6R)-1-叔丁基-3-甲基 4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(1-异丙基-4-甲基-1H-吡唑-5-yl)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)哌嗪-1,3-二酮(620mg, 0.872mmol)溶解在醋酸中 (8 mL)，加入铁粉 (146 mg, 2.62 mmol)，反应在 80℃ 搅拌 30 分钟。反应液浓缩，依次加入 30 mL 乙酸乙酯和 30 mL 饱和碳酸氢钠，悬浮液用硅藻土过滤，滤饼用
25 乙酸乙酯洗涤，有机相分离，依次用 30 mL 饱和碳酸氢钠，30 mL 饱和食盐水洗涤，干燥浓缩得产物(2R,4aR)-叔丁基 11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(1-异丙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-5,7-二氧代-4,4a,5,6,7,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3(2H)-羧酸叔丁酯(300mg, 粗品)，黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=650.3$ 。

步骤 7: 将(2R,4aR)-叔丁基 11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(1-异丙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-5,7-二氧代-4,4a,5,6,7,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3(2H)-羧酸叔丁酯(300mg, 0.462 mmol)，6 mL 丙酮，无水碳酸钾(255mg, 1.84 mmol)，碘甲烷(656mg, 4.62mmol)密封封管，反应在 50℃ 搅拌 18 小时。反应液加入 20 mL 乙酸乙酯，用 20 mL 饱和食盐水洗涤，干燥浓缩，粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-80%)
30 得产物(2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(1-异丙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-4,4a,5,6,7,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3(2H)-羧酸叔丁酯(350mg, Y: 95%)，黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=664.3$ 。

步骤 8: (2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(1-异丙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-4,4a,5,6,7,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3(2H)-羧酸叔丁酯(350 mg)溶于二氯甲烷(4 mL)，加入三氟乙酸(2 mL)。室温搅拌 2 小

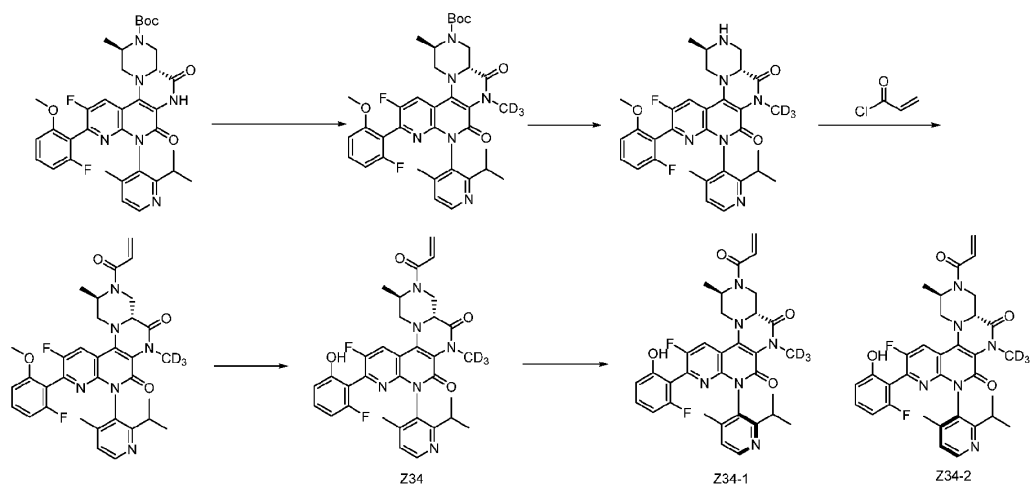
时, 反应液浓缩得产物(2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(1-异丙基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a-四氢-1H-吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7(6H, 8H)-二酮(40 mg,粗品), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+=564.2$ 。

步骤 9: (2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(1-异丙基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a-四氢-1H-吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7(6H, 8H)-二酮(350mg, 0.62 mmol)溶于二氯甲烷(6 mL), 加入二异丙基乙胺(480mg, 3.72mmol)。将反应冷至 0℃, 向反应液中滴加丙烯酰氯(112.5 mg, 1.24 mmol)。反应在 0℃ 搅拌 15 分钟。向反应液中加入 20 mL 二氯甲烷, 用 20mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 20mL 饱和食盐水洗涤, 干燥后浓缩, 粗品经制备色谱纯化得产物(2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(1-异丙基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a-四氢-1H-吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7(6H, 8H)-二酮(250mg, Y:60%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=618.3$ 。

步骤 10: 冰水浴条件下, 将(2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(1-异丙基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a-四氢-1H-吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7(6H, 8H)-二酮(250mg, 0.405 mmol)加入到干燥二氯甲烷中(6.0mL), 再加入三溴化硼(4.0mL, 4.0mmol), 升至室温, 反应 1h。冰水浴条件下, 将上述反应液滴加入饱和碳酸氢钠饱和溶液中, 二氯甲烷(30mL)萃取 2 次, 干燥, 浓缩, 得产物(2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-8-(1-异丙基-4-甲基-1H-吡啶-5-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a-四氢-1H-吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7(6H, 8H)-二酮(Z33)。

步骤 11: 将化合物 Z33 经制备 HPLC 纯化得到: 一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z33-1 (峰 1, 30mg, 保留时间 9.576 min, Y:50%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.17 (s, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.4, 5.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.29 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 16.8, 10.6$ Hz, 1H), 6.81 – 6.68 (m, 2H), 6.20 – 6.11 (m, 1H), 5.81 – 5.69 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.61 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.01 – 3.83 (m, 2H), 3.73 (dd, $J = 14.2, 4.2$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 2.86 (dd, $J = 48.2, 12.0$ Hz, 1H), 1.76 – 1.59 (m, 3H), 1.55 (dd, $J = 16.6, 6.7$ Hz, 3H), 1.26 (dd, $J = 32.6, 6.6$ Hz, 3H), 1.21 – 1.10 (m, 3H)。和另一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z33-2 (峰 2, 15mg, 保留时间 9.663 min, Y:25%)。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.17 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.29 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.81 – 6.68 (m, 2H), 6.20 – 6.11 (m, 1H), 5.81 – 5.69 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.61 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.01 – 3.83 (m, 2H), 3.73 (dd, $J = 14.2, 4.2$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 2.86 (m, 1H), 1.76 – 1.59 (m, 3H), 1.55 (m, 3H), 1.30 (dd, $J = 32.6, 6.6$ Hz, 3H), 1.23 – 1.15 (m, 3H)。异构体化合物通过分析型 HPLC 方法进行检测。

实施例 34 制备化合物 Z34、Z34-1 和 Z34-2



步骤 1: 向 15 mL 封管中依次加入(2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-辛基-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪
5 [2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(115 mg, 0.17 mmol), 4 mL 丙酮, 无水碳酸钾 (94 mg, 0.68 mmol), 氘代碘甲烷(246 mg, 1.70 mmol)。密封封管, 反应在 50℃ 搅拌 18 小时。反应液加入 30 mL 乙酸乙酯, 依次用 12 mL 水, 15 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩得产物 (2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-6-(甲基-d3)-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-辛基-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(118 mg, Y: 100.0%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=678.3$ 。

步骤 2: (2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-6-(甲基-d3)-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-辛基-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(118 mg, 0.17 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 加入三氟乙酸(0.7 mL)。室温搅拌 2 小时, 反应液浓缩得产物(2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-6-(甲基-d3)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(120 mg, 粗品), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+=578.2$ 。

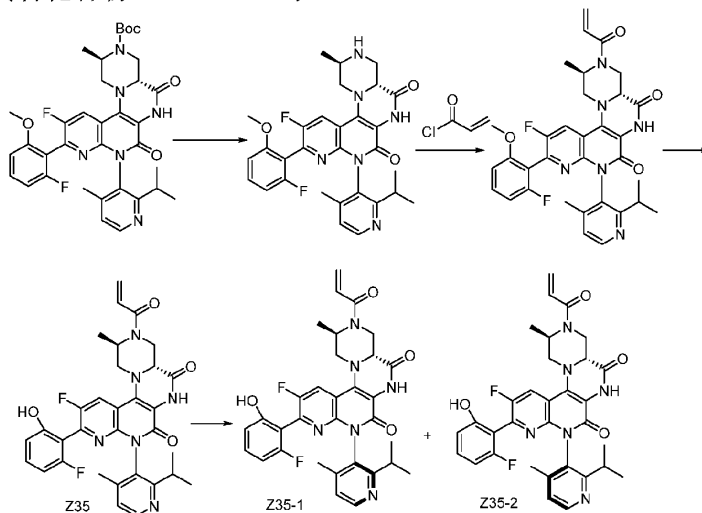
步骤 3: (2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-6-(甲基-d3)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(120 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(5 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺(110 mg, 0.85 mmol)。将反应冷至 0
20 °C, 向反应液中滴加丙烯酰氯(31 mg, 0.34 mmol)。反应在 0℃ 搅拌 15 分钟。向反应液中加入 25 mL 二氯甲烷, 依次用 15 mL 水, 15 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 15 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩, 干燥后浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-100%)得产物 (2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-6-(甲基-d3)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(85
25 mg, Y: 77.3%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=632.2$ 。

步骤 4: (2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-6-(甲基-d3)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(85 mg, 0.13 mmol)溶于二氯甲烷(1.5 mL)。将反应冷至 0℃, 向其中滴加 17% 三溴化硼的二氯甲烷溶液(1.5 mL)。反应在室温下搅拌 4 小时。将反应液倒入 40mL 饱和

NaHCO₃ 水溶液, 用 25 mL 二氯甲烷萃取 2 次。有机相干燥后浓缩, 粗品用制备 HPLC 纯化得产物(2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-6-(甲基-d₃)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮 (Z34)。

- 5 步骤 5: 将化合物 Z34 通过制备型手性 HPLC 拆分(柱型:OD-H: 10μm, 20*250mm, 流动相: 己烷:EtOH=80:20, 流速:15ml/min, 柱温室温)纯化得到: 一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z34-1(23 mg, 峰 1, 保留时间 11.056 min, Y: 28.7%), 淡黄色固体。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.14 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.05-6.84 (m 1H), 6.77 – 6.64 (m, 2H), 6.18 – 6.13 (m, 1H), 5.77 – 5.71 (m, 1H), 5.03-4.77 (m, 1H), 4.61-4.41 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.73 (dd, *J* = 14.1, 4.2 Hz, 1H), 3.39 – 3.20 (m, 1H), 2.92 – 2.79 (m, 1H), 2.47-2.36 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.58-1.53 (m, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). ES-API: [M+H]⁺=618.2。和另一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z34-2(25 mg, 峰 2, 保留时间 14.067 min, Y: 31.2%), 淡黄色固体。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.05-6.85 (m 1H), 6.74 – 6.63 (m, 2H), 6.18 – 6.13 (m, 1H), 5.77 – 5.71 (m, 1H), 5.04-4.77 (m, 1H), 4.62-4.41 (m, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.73 (dd, *J* = 14.1, 4.2 Hz, 1H), 3.43 – 3.25 (m, 1H), 2.95 – 2.83 (m, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.58-1.53 (m, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). ES-API: [M+H]⁺=618.2。异构体化合物通过分析型手性 HPLC 方法(柱型:OD-H: 5μm, 4.6*250mm, 流动相: 己烷:EtOH=80:20, 流速:1ml/min, 柱温=30℃)进行检测。

实施例 35 制备化合物 Z35、Z35-1 和 Z35-2



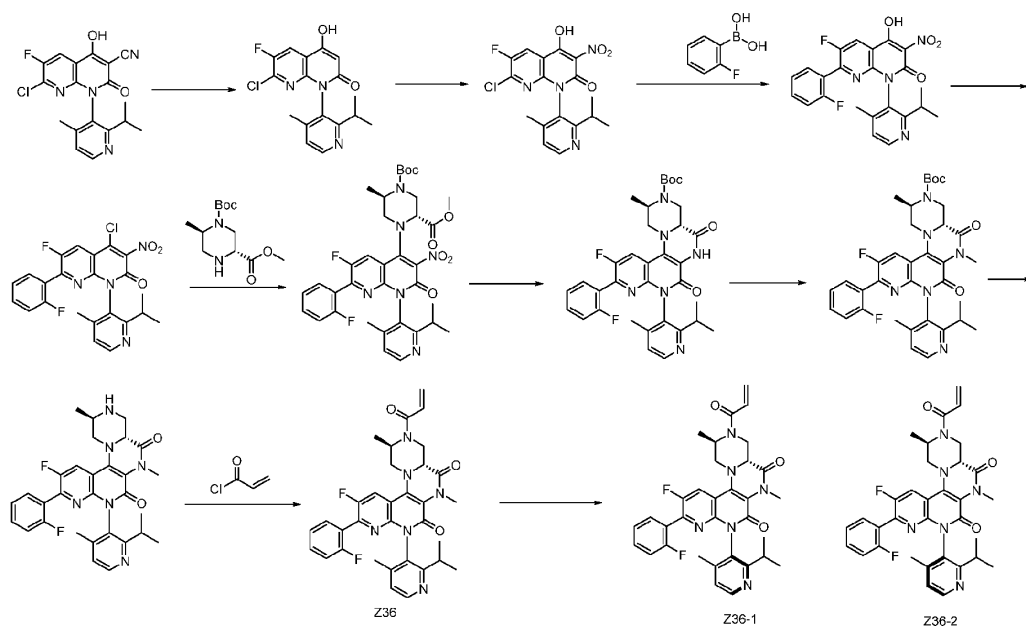
- 25 步骤 1: (2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-辛基-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯 (200 mg, 0.30 mmol) 溶于二氯甲烷(4 mL), 加入三氟乙酸(1 mL)。室温搅拌 2 小时, 反应液浓缩得产物(2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(210 mg, 粗品), 直接用于下一步反应。ES-API: [M+H]⁺=561.3。

步骤 2: (2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(210 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(10 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺(194 mg, 1.50 mmol)。将反应冷至 0℃, 向反应液中滴加丙烯酰氯(54 mg, 0.60 mmol)。反应在 0℃ 搅拌 15 分钟。向反应液中加入 30 mL 二氯甲烷, 依次用 15 mL 水, 15 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 15 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥后浓缩得产物(2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(175 mg, Y:95.0%), 淡黄色固体。ES-API: [M+H]⁺=615.3。

步骤 3: (2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(175 mg, 0.28 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL)。将反应冷至 0℃, 向其中滴加 17%三溴化硼的二氯甲烷溶液(4 mL)。反应在室温下搅拌 3 小时。将反应液倒入 80 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 用 30 mL 二氯甲烷萃取 2 次。有机相干燥后浓缩得产物(2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c][1,8]萘啶-5-二酮 (Z35, 170 mg, Y: 99.4%), 淡黄色固体。ES-API: [M+H]⁺=601.2。

步骤 4: 化合物 Z35 (170 mg, 0.28 mmol)用制备 HPLC 纯化, 然后通过制备型手性 HPLC 拆分(柱型: IA: 10μm, 30*250mm, 流动相: 己烷:EtOH=40:60, 流速:25ml/min, 柱温=30℃)得到: 一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z35-1(19 mg, 峰 1, 保留时间 2.905 min, Y: 11.1%), 淡黄色固体。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.60-10.46 (m, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.01-7.91 (m, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 7.03-6.82 (m, 1H), 6.75 – 6.63 (m, 2H), 6.20 – 6.10 (m, 1H), 5.79 – 5.70 (m, 1H), 5.08 – 4.70 (m, 1H), 4.67-4.39 (m, 1H), 4.09-3.97 (m, 1H), 3.72 (dd, *J* = 14.1, 4.0 Hz, 1H), 3.31 – 3.18 (m, 1H), 3.02 – 2.87 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.58-1.44 (m, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。ES-API:[M+H]⁺=601.2。和另一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z35-2 (19 mg, 峰 2, 保留时间 8.769 min, Y: 11.1%), 淡黄色固体。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.60-10.46 (m, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.01-7.91 (m, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 7.03-6.82 (m, 1H), 6.75 – 6.63 (m, 2H), 6.20 – 6.08 (m, 1H), 5.78 – 5.67 (m, 1H), 5.10 – 4.70 (m, 1H), 4.67-4.39 (m, 1H), 4.09-3.97 (m, 1H), 3.72 (dd, *J* = 14.1, 3.8 Hz, 1H), 3.31 – 3.18 (m, 1H), 3.06 – 2.92 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.58-1.44 (m, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。ES-API:[M+H]⁺=601.2。异构体化合物通过分析型手性 HPLC 方法(柱型: IA: 5μm, 4.6*150mm, 流动相: 己烷:EtOH=40:60, 流速:1ml/min, 柱温=30℃)进行检测。

实施例 36 制备化合物 Z36、Z36-1 和 Z36-2



步骤 1: 将 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲腈(3.6 g, 10.0 mmol) 悬浮于 1, 4-二氧六环 (10 mL)、水 (120 mL) 的混合溶液, 缓慢加入浓硫酸 (10 mL)。反应 120℃ 下搅拌 18 小时。将冷却的反应液中倒入 20 mL 冰水中, 用碳酸钠调 pH2-3, 用乙酸乙酯萃取 (1000 mL * 2), 合并乙酸乙酯相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液真空干燥后得产物 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (3.36 g, Y: 90%), 淡棕色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 348.1$ 。

步骤 2: 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (3.36 g, 10 mmol) 溶于乙酸 (7 mL), 依次加入亚硝酸钠 (69 mg, 1.0 mmol) 和浓硝酸 (2.0 mL, 30 mmol), 反应在室温下搅拌 30 分钟。将反应液中缓慢倒入 21 mL 冰水中, 析出的固体过滤, 滤饼用 10 mL 冰水洗涤, 在真空下干燥得产物 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (3.0 g, Y: 90%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 393.1$ 。

步骤 3: 向 100 mL 三口圆底烧瓶中加入 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (1.5 g, 3.93 mmol)、(2-氟苯基)硼酸 (2.67 g, 15.72 mmol)、四三苯基磷钨 (908 mg, 0.786 mmol)、碳酸钾 (2.72 g, 19.65 mmol)、4 mL 水和 20 mL 二氧六环。氮气保护下, 反应在 100℃ 搅拌 3 小时。反应完毕, 反应液冷却到室温, 加入 20 mL 水和 50 mL 甲基叔丁基醚, 萃取一次。水相用 1M 的盐酸溶液调 pH3-5, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL * 2), 合并乙酸乙酯相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液真空干燥后得产物 6-氟-7-(2-氟苯基)-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (1.5 g, Y: 65%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 453.1$ 。

步骤 4: 6-氟-7-(2-氟苯基)-4-羟基-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (1.5 g, 3.18 mmol) 溶于乙腈 (15 mL), 依次加入三氯氧磷 (2.4 mL, 25.5 mmol), 和 N,N-二异丙基乙胺 (2.6 mL, 15.9 mmol), 反应逐渐升至 80℃ 并搅拌 30 分钟。将反应液浓缩, 加入 10 mL 冷的乙腈, 冰水浴下滴加到 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液中, 用乙酸乙酯萃

取(20mL*2), 合并乙酸乙酯相, 20 mL 饱和食盐水洗涤一次。无水硫酸钠干燥, 过滤, 有机相干燥浓缩后, 粗品用快速硅胶柱(EtOAc/PE: 0-50%)纯化得 4-氯-6-氟-7-(2-氟苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(0.9g, Y: 65%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=471.1$ 。

- 5 步骤 5: 4-氯-6-氟-7-(2-氟苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(490mg, 1.0 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (5mL), 依次加入(3R,6R)-1-叔丁基-3-甲基-6-甲基哌嗪-1,3-二羧酸(310mg, 1.2 mmol), 和 N,N-二异丙基乙胺(390mg, 3mmol), 反应在 120℃ 搅拌 1 小时。反应液中加入 20 mL 乙酸乙酯, 用 20 mL 饱和食盐水洗涤三次。乙酸乙酯相干燥浓缩, 得产物(3R,6R)-1-叔丁基-3-甲基-4-(6-氟-7-(2-氟苯基)-1-(1-异丙基-4-甲基-1H-吡啶-5-yl)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)哌嗪-1,3-二酮(620mg, Y50%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=692.2$ 。

- 10 步骤 6: (3R,6R)-1-叔丁基-3-甲基-4-(6-氟-7-(2-氟苯基)-1-(1-异丙基-4-甲基-1H-吡啶-5-yl)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)哌嗪-1,3-二酮(620mg, 0.872mmol)溶解在醋酸中 (8mL), 加入铁粉 (146 mg, 2.62 mmol), 反应在 80℃ 搅拌 30 分钟。反应液浓缩, 依次加入 30 mL 乙酸乙酯和 30mL 饱和碳酸氢钠, 悬浮液用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 有机相分离, 依次用 30mL 饱和碳酸氢钠, 30 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩得产物(2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-5,7-二氧代-4,4a,5,6,7,8-六氢-1H-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3(2H)-羧酸叔丁酯(300mg, Y80%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=631.3$ 。

- 20 步骤 7: 将(2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-5,7-二氧代-4,4a,5,6,7,8-六氢-1H-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3(2H)-羧酸叔丁酯(300mg, 0.462 mmol), 6 mL 丙酮, 无水碳酸钾(255mg, 1.84 mmol), 碘甲烷(656mg, 4.62mmol)密封封管, 反应在 50℃ 搅拌 18 小时。反应液加入 20 mL 乙酸乙酯, 用 20 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-80%)得产物
- 25 (2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-4,4a,5,6,7,8-六氢-1H-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3(2H)-羧酸叔丁酯(350mg, Y: 95%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=645.2$ 。

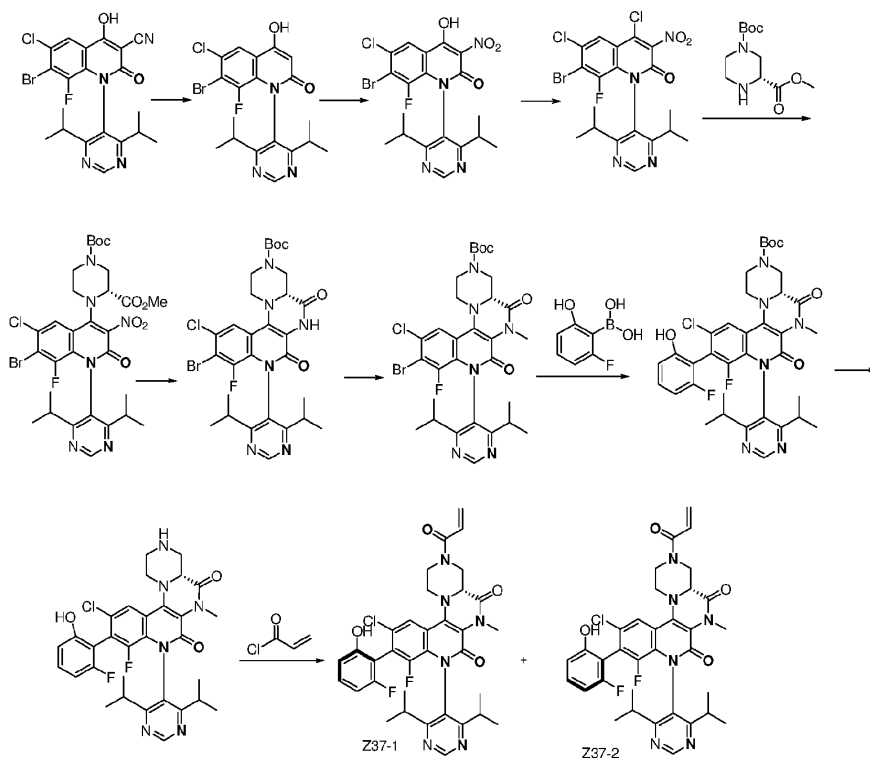
- 30 步骤 8: (2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-4,4a,5,6,7,8-六氢-1H-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3(2H)-羧酸叔丁酯(350 mg)溶于二氯甲烷(4 mL), 加入三氟乙酸(2 mL)。室温搅拌 2 小时, 反应液浓缩得产物(2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a-四氢-1H-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7(6H, 8H)-二酮(40 mg, 粗品), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+=545.2$ 。

- 35 步骤 9: (2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟苯基)-8-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a-四氢-1H-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7(6H, 8H)-二酮(350mg, 0.62 mmol)溶于二氯甲烷(6 mL), 加入二异丙基乙胺(480mg, 3.72mmol)。将反应冷至 0℃, 向反应液中滴加丙烯酰氯(112.5 mg, 1.24 mmol)。反应在 0℃ 搅拌 15 分钟。向反应液中加入 20 mL 二氯甲烷, 用 20mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 20mL 饱和食盐水洗涤, 干燥后浓缩, 粗品经制备 HPLC 纯化得产物(2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟苯基)-8-(2-异丙

基-4-甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a-四氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘
 啉-5,7(6H, 8H)-二酮(Z36, 60mg, Y:18%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 698.3$ 。 1H NMR
 (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 14.3, 9.2$ Hz, 1H), 7.52 (tdd, J
 5 1H), 6.21 – 6.09 (m, 1H), 5.80 – 5.69 (m, 1H), 5.07 – 4.75 (m, 1H), 4.64 – 4.39 (m, 1H), 4.03
 (dd, $J = 27.3, 4.3$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 14.2, 4.3$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 2.1$ Hz, 4H), 2.95 –
 2.80 (m, 1H), 2.45 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.02 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.56 (dd, $J = 17.1, 6.7$ Hz,
 3H), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

步骤 10: 将化合物 Z36 通过制备型手性 HPLC 拆分(柱: Chiralpak IB: 10 μ m,
 10 30*250mm; 流动相: 己烷 : EtOH : 氨甲醇=50:50:0.2; 流速: 25ml / min; 柱温室温)得
 到: 一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z36-1(峰 1, 22mg, 保留时间 10.211 min,
 Y:38%), ES-API: $[M+H]^+ = 599.2$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H),
 8.04 (dd, $J = 14.3, 9.2$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.7, 5.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 3H), 7.23 (t,
 $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.95-6.70 (m, 1H), 6.21 – 6.09 (m, 1H), 5.80 – 5.69 (m, 1H), 5.07 – 4.75
 15 (m, 1H), 4.64 – 4.39 (m, 1H), 4.03-3.70 (m, 1H), 3.74 (dd, $J = 14.2, 4.3$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J =$
 2.1 Hz, 4H), 2.95 – 2.80 (m, 1H), 2.45 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.02 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.56 (dd,
 $J = 17.1, 6.7$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。和另一个阻转异构
 体化合物, 结构任意指定为 Z36-2(峰 2, 20mg, 保留时间 12.534 min, Y:34%), ES-API:
 $[M+H]^+ = 599.2$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 14.5,$
 20 9.2 Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 4H), 6.95-6.77 (m, 1H), 6.20 – 6.11 (m, 1H),
 5.78 – 5.70 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.61 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.02 – 3.93 (m, 1H), 3.74 (dd, J
 = 14.2, 4.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 4H), 2.92 – 2.76 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.56-1.45 (m, 3H), 1.11
 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.99 (dd, $J = 6.8, 2.9$ Hz, 3H)。异构体化合物通过分析型手性 HPLC 方
 25 法(柱: Chiralpak IB: 5 μ m, 4.6*250mm; 流动相: 己烷 : EtOH : 氨甲醇=50:50:0.2; 流速:
 1ml / min; 柱温=30 $^{\circ}$ C)进行检测。

实施例 37 制备化合物 Z37、Z37-1 和 Z37-2



步骤 1: 将 7-溴-6-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-8-氟-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-碳腈(2.0 g, 4.17 mmol)悬浮于 1, 4-二氧六环 (10 mL), 缓慢加入浓硫酸 (10 mL)和水(10 mL)的混合液。反应 120℃下搅拌 18 小时。将冷却的反应液中倒入 50 mL 冰水中, 析出的固体过滤, 滤饼用少量水洗涤, 真空干燥后得产物 7-溴-6-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-8-氟-4-羟基喹啉-2(1H)-酮(1.5 g, Y:79.1%), 淡棕色固体。ES-API: $[M+H]^+=454.0, 456.1$ 。

步骤 2: 7-溴-6-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-8-氟-4-羟基喹啉-2(1H)-酮(1.4 g, 3.08 mmol)溶于乙酸 (4 mL), 依次加入亚硝酸钠(21 mg, 0.31 mmol)和浓硝酸(0.62 mL, 9.24 mmol), 反应在室温下搅拌 30 分钟。将反应液中倒入 10 mL 冰水中, 析出的固体过滤, 滤饼用 6 mL 水洗涤, 在真空下干燥得产物 7-溴-6-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-8-氟-4-羟基-3-硝基喹啉-2(1H)-酮(1.25 g, Y:81.2%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=499.0, 501.0$ 。

步骤 3: 7-溴-6-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-8-氟-4-羟基-3-硝基喹啉-2(1H)-酮(1.25 g, 2.50 mmol)溶于乙腈(25 mL), 依次加入三氯氧磷(1.15 mL, 12.50 mmol), 和 N,N-二异丙基乙胺(3.48 mL, 20.0 mmol), 反应在 85℃下搅拌 30 分钟。将反应液浓缩, 加入 100 mL 乙酸乙酯依次用 30 mL 水, 30 mL 饱和碳酸氢钠洗涤 2 次, 30 mL 饱和食盐水洗涤。有机相干燥浓缩后, 粗品用快速硅胶柱(EtOAc/PE: 0-15%)纯化得产物 7-溴-4,6-二氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-8-氟-3-硝基喹啉-2(1H)-酮(650 mg, Y: 50.1%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=517.0, 519.0$ 。

步骤 4: 7-溴-4,6-二氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-8-氟-3-硝基喹啉-2(1H)-酮(370 mg, 0.71 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (5 mL), 依次加入(R)-1-(叔丁基)3-甲基-哌嗪-1,3-二羧酸酯(520 mg, 2.13 mmol), 和 N,N-二异丙基乙胺(275 mg, 2.13 mmol), 反应在 120℃搅拌 2 小时。反应液中加入 80 mL 乙酸乙酯, 用 30 mL 稀盐水洗涤 4 次, 30 mL 饱和食

盐水洗，干燥浓缩，粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-25%)得产物(R)-1-(叔丁基)-3-甲基-4-(7-溴-6-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-8-氟-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)哌嗪-1,3-二羧酸酯(400 mg, Y: 77.1%), 橙色固体。ES-API: $[M+H]^+=725.0, 727.2$ 。

步骤 5: (R)-1-(叔丁基)-3-甲基-4-(7-溴-6-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-8-氟-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)哌嗪-1,3-二羧酸酯(380 mg, 0.52 mmol)溶于乙酸(7 mL), 加入铁粉 (103 mg, 1.83 mmol), 反应在 80℃ 搅拌 30 分钟。反应液浓缩, 依次加入 100 mL 乙酸乙酯和 60 mL 饱和碳酸氢钠, 悬浮液用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 有机相分离, 依次用 40 mL 饱和碳酸氢钠, 40 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩得产物(R)-10-溴-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-9-氟-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c]喹啉-3-羧酸叔丁酯(347 mg, Y: 100%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=663.2, 665.2$ 。

步骤 6: 向 50 mL 封管中依次加入(R)-10-溴-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-9-氟-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c]喹啉-3-羧酸叔丁酯(317 mg, 0.48 mmol), 12 mL 丙酮, 无水碳酸钾(265 mg, 1.92 mmol), 碘甲烷(678 mg, 4.80 mmol)。密封封管, 反应在 50℃ 搅拌 18 小时。反应液加入 60 mL 乙酸乙酯, 依次用 25 mL 水, 25 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-30%)得产物(R)-10-溴-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-9-氟-6-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-辛基-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c]喹啉-3-羧酸叔丁酯(310 mg, Y: 95.8%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=677.1, 679.2$ 。

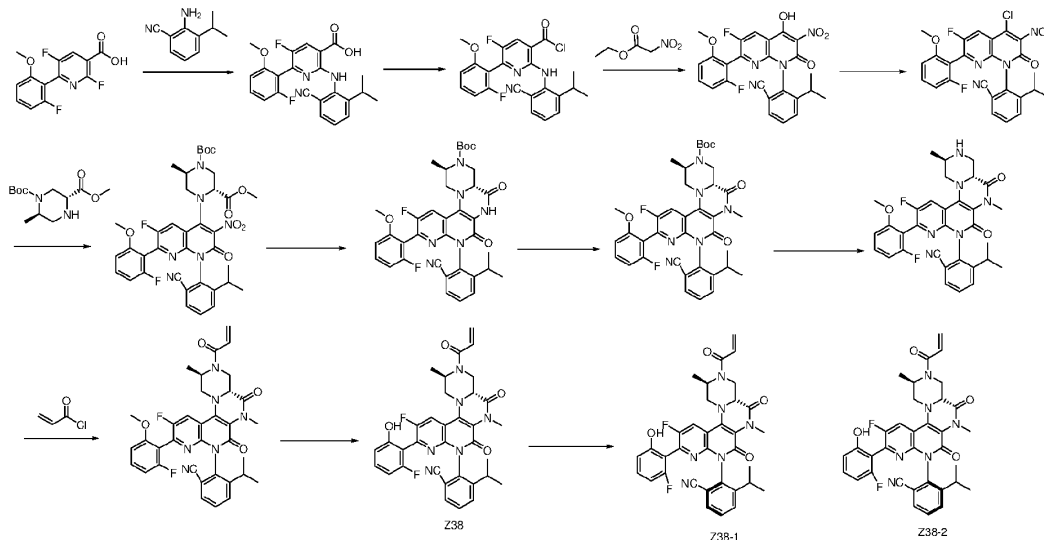
步骤 7: 向 100 mL 圆底烧瓶中加入(R)-10-溴-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-9-氟-6-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-辛基-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c]喹啉-3-羧酸叔丁酯(285 mg, 0.42 mmol)、(2-氟-6-羟基苯基)硼酸(262 mg, 1.68 mmol)、氯(2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)] 钯(II)(30 mg, 0.042 mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基(17 mg, 0.042 mmol)、磷酸钾(356 mg, 1.68 mmol)、3 mL 水和 15 mL 二氧六环。氮气保护下, 反应在 90℃ 搅拌 2 小时。反应液浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-50%)得产物(4aR)-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-9-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-6-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c]喹啉-3-羧酸叔丁酯(230 mg, Y: 77.2%), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+=709.2$ 。

步骤 8: (4aR)-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-9-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-6-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c]喹啉-3-羧酸叔丁酯(230 mg, 0.32 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 加入三氟乙酸(0.8 mL)。室温搅拌 1 小时, 反应液浓缩得产物(4aR)-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-9-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1', 2', 5]吡嗪[2,3-c]喹啉-5,7-二酮(270 mg, 粗品), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+=609.2$ 。

步骤 9: (4aR)-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-9-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1', 2', 5]吡嗪[2,3-c]喹啉-5,7-二酮(270 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(12 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺(206 mg, 1.60 mmol)。将反应冷至 0℃, 向反应液中滴加丙烯酰氯(26 mg, 0.29 mmol)。反应在 0℃ 搅拌 15 分钟。向反应液中加入 30 mL 二氯甲烷, 依次用 10 mL 水, 10 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 10 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥后浓缩, 粗品用制备 HPLC 纯化得到: 一个阻转异构体, 结构任意指定为 Z37-1(保留

时间: 10.095 min; 40 mg, Y:18.6%), 白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.27 (dd, *J* = 15.4, 8.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 16.4, 10.6 Hz, 1H), 6.77-6.67(m, 2H), 6.15 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.07-3.97(m, 1H), 3.67-3.41 (m, 2H), 3.31-3.11 (m, 4H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.74 – 2.56 (m, 2H), 1.30 – 0.72 (m, 12H). ES-API: [M+H]⁺=663.2. 和另一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z37-2(保留时间: 10.424 min; 50 mg, Y:23.2%), 白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.21 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.27 (dd, *J* = 15.4, 8.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 16.7, 10.7 Hz, 1H), 6.77 – 6.65 (m, 2H), 6.15 (dd, *J* = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.66-3.41 (m, 2H), 3.30 – 3.10 (m, 4H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.70 – 2.54 (m, 2H), 1.21 – 0.84 (m, 12H). ES-API: [M+H]⁺=663.2. 异构体化合物采用分析型 HPLC 方法进行检测。

实施例 38 制备化合物 Z38、Z38-1 和 Z38-2



15

步骤 1: 2-氰基-6-异丙基苯基-3-胺(742mg, 4.24mmol)溶于干燥的四氢呋喃中 (20 mL), 在冰水浴条件, 加入 2M 的 NaHMDS(8.48mL, 16.96 mmol), 在冰水浴条件下搅拌 20 分钟。加入 2,5-二氟-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)烟酸(1.2g, 4.24mmol), 室温搅拌 3h, 将反应液中缓慢倒入 30 mL 冰水中, 稀盐酸(3M)调节 pH=5-6, 乙酸乙酯萃取, 50 mL 饱和食盐水洗涤一次。无水硫酸钠干燥, 过滤, 有机相干燥浓缩后, 粗品用快速硅胶柱 (EtOAc/PE: 20-40%)纯化得产物 2-((2-氰基-6-异丙基苯基)氨基)-5-氟-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)烟酸(1.8 g, Y:98%), 黄色固体。ES-API: [M+H]⁺=424.1。

步骤 2: 将 2-((2-氰基-6-异丙基苯基)氨基)-5-氟-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)烟酸(1.5g, 3.42mmol)溶解在二氯乙烷中, 加入二氯亚砷(4.07g, 34.2mmol)。反应在 80℃ 搅拌 2 小时。反应完毕, 反应液冷却到室温, 浓缩, 50 度真空减压干燥 4h, 得产物 2-((2-氰基-6-异丙基苯基-3-基)氨基)-5-氟-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)烟酰氯(1.57g, 粗品), 淡黄色固体。甲醇检测 ES-API: [M+H]⁺=438.1(MeOH)。

步骤 3: 在冰水浴条件下, 将氢化钠(1.97g, 49.35mmol)加入到硝酸乙酸乙酯(1.31g, 9.86mmol)的四氢呋喃中, 搅拌 30 分钟, 随后加入 2-((2-氰基-6-异丙基苯基-3-基)氨基)-5-氟-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)烟酰氯(1.57g, 3.29mmol)室温搅拌 1h, 然后升温至 80℃反应 2h。倒入冰水中, 3M 盐酸调节 pH3-4, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 有机相干燥浓缩后得产物 1-(2-氰基-6-异丙基苯基-3-基)-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(110mg, Y:20%)。ES-API: $[M+H]^+=493.1$ 。

步骤 4: 1-(2-氰基-6-异丙基苯基-3-基)-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(110mg, 0.20 mmol)溶于乙腈(10 mL), 依次加入三氯氧磷(153mg, 1.0 mmol), 和 N,N-二异丙基乙胺(77g, 0.6 mmol), 反应逐渐升至 80℃并搅拌 3h。将反应液浓缩, 加入 30 mL 冷的乙腈, 冰水浴下滴加到 30mL 饱和碳酸氢钠溶液中, 用乙酸乙酯萃取(50mL*2), 合并有机相, 30 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 有机相干燥浓缩后, 粗品用快速硅胶柱(EtOAc/PE: 0-80%)纯化得 4-氯-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-氰基-6-异丙基苯基-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(110mg, Y: 68%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=511.1$ 。

步骤 5: 4-氯-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-氰基-6-异丙基苯基-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(110mg, 0.296 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (3mL), 依次加入(3R,6R)-1-叔丁基 3-甲基 6-甲基哌嗪-1,3-二羧酸(54mg, 0.22 mmol), 反应在 120℃搅拌 2 小时。反应完毕, 加入 30 mL 乙酸乙酯, 用 30 mL 饱和食盐水洗涤三次。乙酸乙酯相干燥浓缩, 得到粗品, 目标产物(3R,6R)-1-叔丁基 3-甲基 4-(1-(2-氰基-6-异丙基苯基)-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基哌嗪-1,3-二羧酸(50mg, Y: 46%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=733.3$ 。

步骤 6: (3R,6R)-1-叔丁基 3-甲基 4-(1-(2-氰基-6-异丙基苯基)-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基哌嗪-1,3-二羧酸(50mg, 0.068mmol)溶解在醋酸中 (25mL), 加入铁粉 (11.5 mg, 0.204 mmol), 反应在 80℃搅拌 30 分钟。反应液浓缩, 依次加入 30 mL 乙酸乙酯和 30mL 饱和碳酸氢钠, 悬浮液用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 有机相分离, 依次用 30mL 饱和碳酸氢钠, 30 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩得产物(2R,4aR)-叔丁基 8-(2-氰基-6-异丙基苯基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基-5,7-二氧代-4,4a, 5,6,7,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3(2H)-羧酸酯(40mg, 粗品), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=671.2$ 。

步骤 7: 将(2R,4aR)-叔丁基 8-(2-氰基-6-异丙基苯基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基-5,7-二氧代-4,4a, 5,6,7,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3(2H)-羧酸酯(40mg, 0.059 mmol), 30 mL 丙酮, 无水碳酸钾(33mg, 0.24 mmol), 碘甲烷(85mg, 0.59mmol)密封封管, 反应在 50℃搅拌 18 小时。反应液加入 20 mL 乙酸乙酯, 用 20 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-80%)得产物(2R,4aR)-叔丁基 8-(2-氰基-6-异丙基苯基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-4,4a,5,6,7,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3(2H)-羧酸酯(40mg, Y: 90%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=685.2$ 。

步骤 8: (2R,4aR)-叔丁基 8-(2-氰基-6-异丙基苯基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-4,4a,5,6,7,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3(2H)-

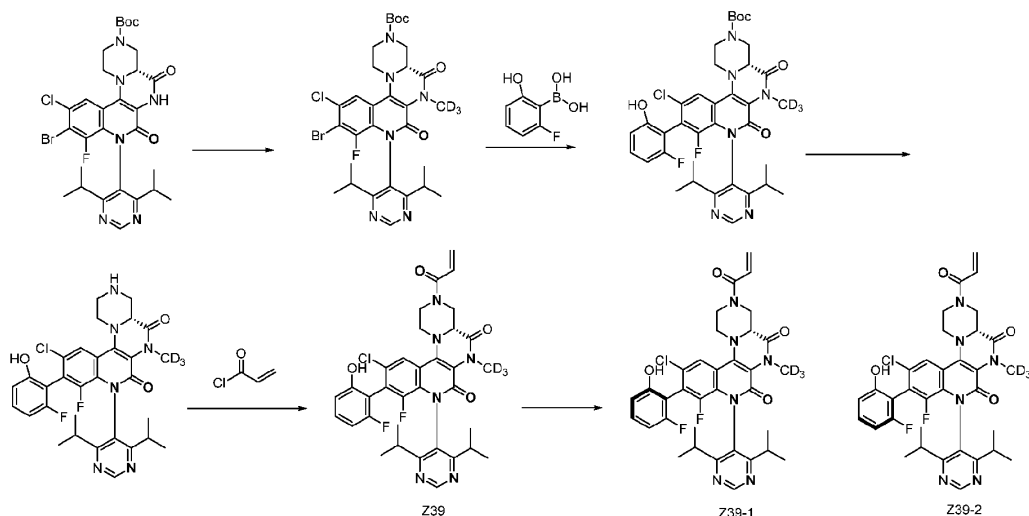
羧酸酯(44 mg)溶于二氯甲烷(3 mL),加入三氟乙酸(1 mL)。室温搅拌 2 小时,反应液浓缩得产物 2-(((2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-2,3,4,4a,5,6-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-8(7H)-基)-3-异丙基苄腈(40 mg,粗品),直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+=585.2$ 。

- 5 步骤 9: 2-(((2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-2,3,4,4a,5,6-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-8(7H)-基)-3-异丙基苄腈(40mg, 0.068 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL),加入二异丙基乙胺(53mL, 0.408mmol)。将反应冷至 0℃,向反应液中滴加丙烯酰氯(12.4 mg, 0.137 mmol)。反应在 0℃搅拌 15 分钟。向反应液中加入 20 mL 二氯甲烷,用 20mL 饱和 NaHCO_3 水溶液,20mL 饱和食盐水洗涤,干燥后浓缩,粗品经制备色谱纯化得产物 2-((2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-2,3,4,4a,5,6-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-8(7H)-基)-3-异丙基苄腈(32mg,Y:70%),黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=639.3$ 。

- 15 步骤 10: 2-((2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-2,3,4,4a,5,6-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-8(7H)-基)-3-异丙基苄腈(32mg, 0.068 mmol)加入到干燥二氯甲烷中(4.0mL),再加入三溴化硼(4.0mL, 4.0mmol),升至室温,反应 1h。冰水浴条件下,将上述反应液滴加入饱和碳酸氢钠饱和溶液中,二氯甲烷(30mL)萃取 2 次,干燥,浓缩,粗品经制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇: 10/1)纯化得产物 2-((2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-2,3,4,4a,5,6-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-8(7H)-基)-3-异丙基苄腈(Z38, 25mg,Y:80%),黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=625.2$ 。

- 25 步骤 11: 将化合物 Z38 通过制备型手性 HPLC 拆分(柱型: Chiralpak IB: 10 μm , 30*250mm; 流动相: 己烷: EtOH: 氨甲醇=50:50:0.2; 流速: 25ml/min; 柱温室温)得到: 一个阻转异构体化合物,结构任意指定为 Z38-1(峰 1, 7mg, 保留时间 10.117 min, Y:28%),ES-API: $[M+H]^+=625.2$ 。和另一个阻转异构体化合物,结构任意指定为 Z38-2(峰 2, 9mg, 保留时间 12.237 min, Y:39%),ES-API: $[M+H]^+=625.2$ 。异构体化合物通过分析型手性 HPLC 方法(柱: Chiralpak IB: 5 μm , 4.6*250mm; 流动相: 己烷: EtOH: 氨甲醇=50:50:0.2; 流速: 1ml/min; 柱温= 30℃)进行检测。

实施例 39 制备化合物 Z39、Z39-1 和 Z39-2



步骤 1: 向 15 mL 封管中依次加入(R)-10-溴-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-9-氟-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c]喹啉-3-羧酸叔丁酯(230 mg, 0.35 mmol), 8 mL 丙酮, 无水碳酸钾(193 mg, 1.40 mmol), 氘代碘甲烷(507 mg, 3.50 mmol)。密封封管, 反应在 50℃ 搅拌 18 小时。反应液加入 60 mL 乙酸乙酯, 依次用 25 mL 水, 25 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-30%)得产物(R)-10-溴-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-9-氟-6-(氘代甲基-d₃)-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-辛基-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c]喹啉-3-羧酸叔丁酯(185 mg, Y: 78.5%), 淡黄色固体。ES-API: [M+H]⁺=680.2, 682.2。

步骤 2: 向 100 mL 圆底烧瓶中加入(R)-10-溴-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-9-氟-6-氘代甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-辛基-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c]喹啉-3-羧酸叔丁酯(185 mg, 0.27 mmol)、(2-氟-6-羟基苯基)硼酸(262 mg, 1.35 mmol)、氯(2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)] 钯(II)(19 mg, 0.027 mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基(11 mg, 0.027 mmol)、磷酸钾(229 mg, 1.08 mmol)、2 mL 水和 10 mL 二氧六环。氮气保护下, 反应在 90℃ 搅拌 4 小时。反应液浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-50%)得产物(4aR)-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-9-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-6-(氘代甲基-d₃)-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c]喹啉-3-羧酸叔丁酯(140 mg, Y: 72.4%), 黄色固体。ES-API: [M+H]⁺=712.3。

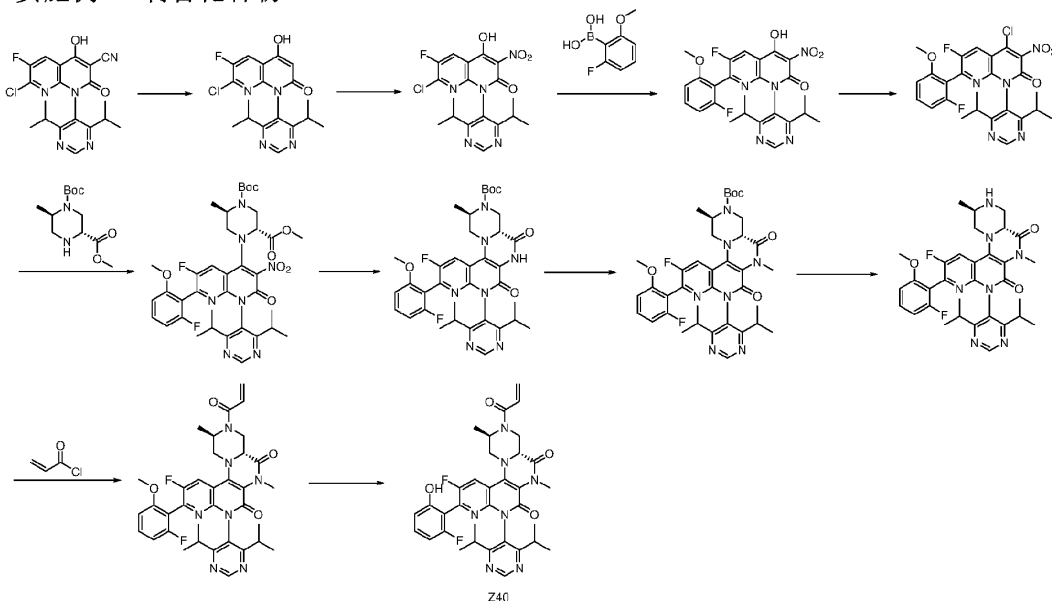
步骤 3: (4aR)-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-9-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-6-(氘代甲基-d₃)-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c]喹啉-3-羧酸叔丁酯 (140 mg, 0.20 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 加入三氟乙酸(0.8 mL)。室温搅拌 1 小时, 反应液浓缩得产物(4aR)-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-9-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-6-(氘代甲基-d₃)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1', 2', 5]吡嗪[2,3-c]喹啉-5,7-二酮(165 mg, 粗品), 直接用于下一步反应。ES-API: [M+H]⁺=612.3。

步骤 4: (4aR)-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-9-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-6-(氘代甲基-d₃)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1', 2', 5]吡嗪[2,3-c]喹啉-5,7-二酮(165 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(8 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺(129 mg, 1.0 mmol)。将反应冷至 0℃, 向反

应液中滴加丙烯酰氯(16 mg, 0.18 mmol)。反应在 0℃ 搅拌 15 分钟。向反应液中加入 30 mL 二氯甲烷, 依次用 10 mL 水, 10 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 10 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥后浓缩得产物(4aR) -3-丙烯酰基-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-9-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-6-(氘代甲基-d₃)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2',5]吡嗪[2,3-c]喹啉-5,7-二酮 (Z39)。

步骤 5: 将化合物 Z39 用制备 HPLC 纯化得到: 一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z39-1(保留时间: 10.088 min; 23 mg, Y:17.6%), 白色固体。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.19 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.27 (dd, *J* = 15.5, 8.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 16.7, 10.7 Hz, 1H), 6.77-6.69 (m, 2H), 6.15 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.62 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.19 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.70-2.54 (m, 2H), 1.14-0.95 (m, 12H). ES-API: [M+H]⁺ = 666.2。和另一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z39-2(保留时间: 10.420 min; 30 mg, Y:22.9%), 白色固体。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.27 (dd, *J* = 15.4, 8.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 16.7, 10.2 Hz, 1H), 6.79-6.66 (m, 2H), 6.15 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.63-3.44 (m, 2H), 3.19 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.73-2.55 (m, 2H), 1.25-0.78 (m, 12H). ES-API: [M+H]⁺ = 666.2。异构体化合物用分析型 HPLC 方法进行检测。

实施例 40 制备化合物 Z40



20

步骤 1: 将 7-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-6-氟-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲腈(2 g, 5 mmol)悬浮于 1, 4-二氧六环(12 mL), 缓慢加入浓硫酸(12 mL)和水(12 mL)的混合液。反应 120℃ 下搅拌过夜, 反应液冷却后倒入冰水(50 mL)中, 乙酸乙酯(50 mL*3)萃取, 有机相干燥后浓缩得产物 7-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-6-氟-4-羟基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.8 g, Y:96%), 淡黄色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 377.2。

25

步骤 2: 7-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-6-氟-4-羟基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.56 g, 4.14 mmol)溶于乙酸(5.46 mL),依次加入亚硝酸钠(29 mg, 0.42 mmol)和浓硝酸(780 mg, 12.42 mmol),室温下搅拌 20 分钟。将反应液中倒入 6 mL 水中,析出黄色固体,过滤,滤饼用 6 mL 水洗涤,在真空下干燥得产物 7-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-6-氟-4-羟基-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.6 g, Y:91%),淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=422.0$ 。

步骤 3: 7-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-6-氟-4-羟基-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.56 g, 3.70 mmol),(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸(3.14 g, 18.49 mmol),氯(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(266 mg, 0.37 mmol),2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯(152 mg, 0.37 mmol),磷酸钾(2.36 g, 11.09 mmol)的 8 mL 水和 40 mL 二氧六环混合液用氮气置换三次,100℃反应 2 小时。将反应液倒入 50 mL 水中,甲基叔丁基醚(30mL*2)洗涤,水相用 1.0M 稀盐酸调 pH=6.0 后,用乙酸乙酯(30mL*2)萃取,有机相干燥后浓缩得到粗品 1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.55 g, Y:82%),黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=512.2$ 。

步骤 4: 往 1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.53 g, 2.99 mmol)的乙腈(20 mL)溶液中依次加入三氯氧磷(2.29 g,14.96 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(3.09 g, 23.93 mmol)。反应在 80℃下搅拌 1 小时。将反应液浓缩,加入 50 mL 乙酸乙酯,依次用 30 mL 饱和碳酸氢钠洗涤 2 次,30 mL 水和 30 mL 饱和食盐水洗涤。有机相干燥浓缩后,粗品用快速硅胶柱(EtOAc/PE: 0-50%)纯化得产物 4-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(800 mg, Y:50%),淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=530.2$ 。

步骤 5: 将 4-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(800 mg,1.51 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(8 mL),依次加入 1-(叔丁基)-3-甲基(3R,6R)-6-甲基哌嗪-1,3-二羧酸(390 mg, 1.51 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(585 mg, 4.53 mmol),120℃搅拌 2 小时。冷却后反应液中加入 30 mL 乙酸乙酯,用 30 mL 碳酸氢钠洗涤 2 次,30 mL 稀盐水洗涤 2 次,30 mL 水洗涤一次,30 mL 饱和食盐水洗涤一次,干燥浓缩,并用快速硅胶柱(0-100%EtOAc/PE)纯化得到 1-(叔丁基)-3-甲基(3R,6R)-4-(1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基哌嗪-1,3-二羧酸(540 mg, Y:47%)。ES-API: $[M+H]^+=752.2$ 。

步骤 6: 1-(叔丁基)-3-甲基(3R,6R)-4-(1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基哌嗪-1,3-二羧酸(540 mg,0.72 mmol)溶于乙酸(5 mL),加入铁粉(140 mg,2.51 mmol),80℃搅拌 1 小时。反应液浓缩,加入 50 mL 乙酸乙酯,用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH=8,悬浮液用硅藻土过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤,有机相分离,依次用 25 mL 饱和碳酸氢钠,25 mL 饱和食盐水洗涤,干燥浓缩得到粗品(2R,4aR)-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(540 mg),黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=690.3$ 。

步骤 7: 向 50 mL 封管中依次加入(2R,4aR)-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(540 mg, 0.78 mmol),丙酮(10 mL),无水碳酸钾 (433

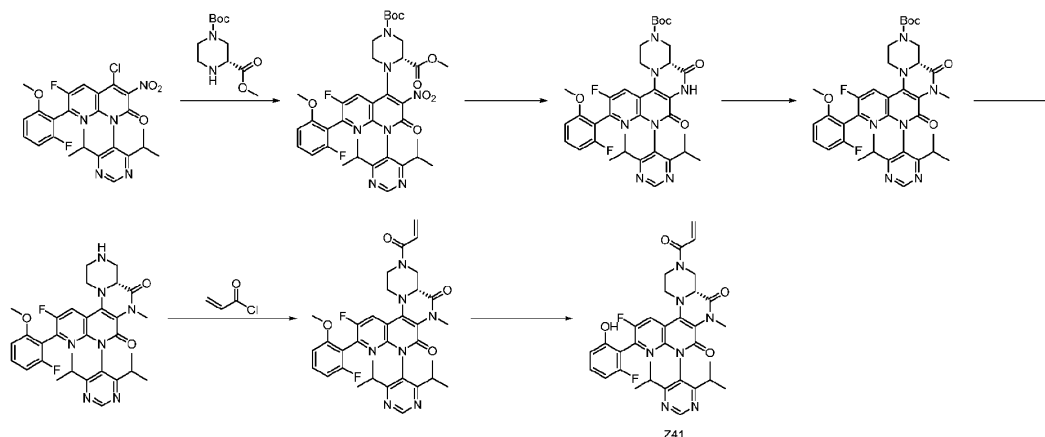
mg, 3.13 mmol), 碘甲烷(1.11 g, 7.83 mmol)。封管密封, 反应在 50℃ 搅拌过夜。反应液过滤, 浓缩, 溶于二氯甲烷(10 mL), 并用水(10 mL)洗涤, 有机相干燥浓缩得到粗品叔丁基(2R,4aR)-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸盐(420 mg), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=704.3$ 。

步骤 8: (2R,4aR)-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧叔丁酯(420 mg, 0.60 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL), 加入三氟乙酸(4 mL)。室温搅拌 2 小时, 反应液浓缩得粗品(2R,4aR)-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(360 mg), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+=604.3$ 。

步骤 9: (2R,4aR)-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(360 mg, 0.60 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺(385 mg, 2.98 mmol)。将反应液冷至 0℃, 向反应液中滴加丙烯酰氯(108 mg, 1.19 mmol)。反应液在 0℃ 搅拌 5 分钟, 浓缩, 粗品用快速硅胶柱(0-80%EtOAc/PE)纯化得产物(2R,4aR)-3-丙烯酰基-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(220 mg, Y:56%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=658.2$ 。

步骤 10: (2R,4aR)-3-丙烯酰基-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(220 mg, 0.33 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)。将反应液冷至 0℃, 向其中滴加 17%三溴化硼的二氯甲烷溶液(3 mL), 室温搅拌过夜。将反应液倒入 40mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 25 mL 二氯甲烷萃取 2 次。有机相干燥后浓缩, 粗品用制备 HPLC 纯化得产物(2R,4aR)-3-丙烯酰基-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮 (Z40, 115 mg, Y:53%), 淡黄色固体。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.14 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 14.8, 8.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 15.4, 8.2 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 75.5, 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.22 – 6.09 (m, 1H), 5.79 – 5.61 (m, 1H), 5.13 – 4.55 (m, 1H), 4.77-4.42 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 28.2, 3.9 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 14.2, 4.2 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 15.3 Hz, 1H), 3.33 – 3.13 (m, 1H), 3.03 – 2.85 (m, 1H), 2.79 (dd, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 2.51-2.45 (m, 3H), 1.56 (dd, J = 18.3, 6.7 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。ES-API: $[M+H]^+=644.2$ 。

实施例 41 制备化合物 Z41



步骤 1: 将 4-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1*H*)-酮(1 g, 1.89 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺(10 mL), 依次加入 1-(叔丁基)3-甲基(R)-哌嗪-1,3-二羧酸酯(1.39 g, 5.67 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(733 mg, 5.67 mmol), 120°C 搅拌 2 小时。冷却后反应液中加入 30 mL 乙酸乙酯, 用 30 mL 碳酸氢钠洗涤 2 次, 30 mL 稀盐水洗涤 2 次, 30 mL 水洗涤一次, 30 mL 饱和食盐水洗涤一次, 干燥浓缩, 并用快速硅胶柱(0-100%EtOAc/PE)纯化得到 1-(叔丁基)3-甲基(3R)-4-(1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)哌嗪-1,3-二羧酸酯(1.3 g, Y:80%)。ES-API: $[M+H]^+ = 738.3$ 。

步骤 2: 1-(叔丁基)3-甲基(3R)-4-(1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)哌嗪-1,3-二羧酸酯(1.23 g, 1.67 mmol)溶于乙酸(12 mL), 加入铁粉(326 mg, 5.84 mmol), 80°C 搅拌 2 小时。反应液浓缩, 加入 50 mL 乙酸乙酯, 用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH=8, 悬浮液用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 有机相分离, 依次用 25 mL 饱和碳酸氢钠, 25 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩得到粗品叔丁基(4aR)-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-*c*][1,8]萘啶-3-羧酸(1.08 g, Y:95%), 灰绿色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 676.2$ 。

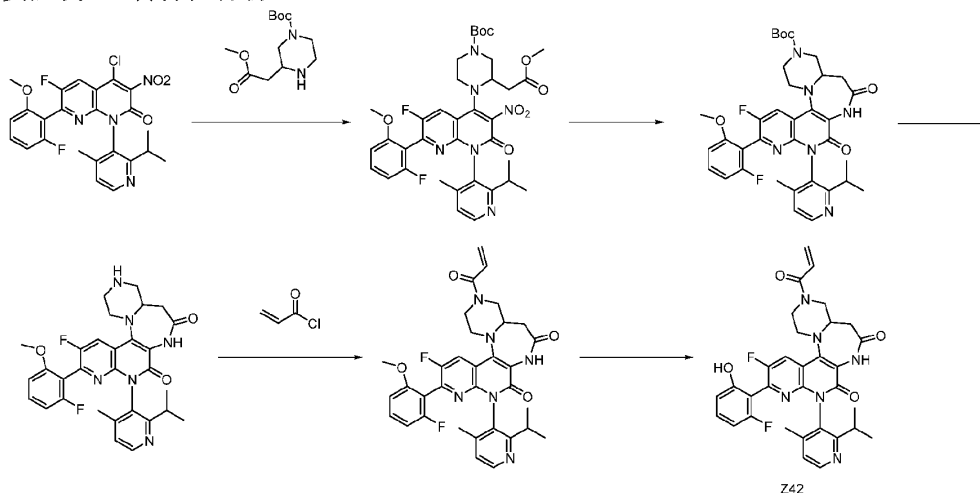
步骤 3: 向 15 mL 封管中依次加入(4aR)-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-*c*][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(500 mg, 0.74 mmol), 丙酮(10 mL), 无水碳酸钾 (307 mg, 2.22 mmol), 碘甲烷(630 mg, 4.44 mmol)。封管密封, 反应在 50°C 搅拌过夜。反应液过滤, 浓缩, 溶于二氯甲烷(10 mL), 并用水(10 mL)洗涤, 有机相干燥浓缩得到粗品(4aR)-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-*c*][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(410 mg, Y:80%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 690.2$ 。

步骤 4: (4aR)-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-*c*][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(410 mg, 0.60 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL), 加入三氟乙酸(1 mL)。室温搅拌 2 小时, 反应液浓缩得粗品(4aR)-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-甲基

-2,3,4,4a,6,8-六氢-1*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-*c*][1,8]萘啶-5,7-二酮(350 mg), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+=590.2$ 。

- 步骤 5: (4aR)-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-*c*][1,8]萘啶-5,7-二酮(350 mg, 0.59 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(230 mg, 1.78 mmol)。将反应冷至 0℃, 向反应液中滴加丙烯酰氯(107 mg, 1.19 mmol)。反应液在 0℃ 搅拌 5 分钟, 浓缩, 粗品用快速硅胶柱(0-100%EtOAc/PE)纯化得产物(4aR)-3-丙烯酰基-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-*c*][1,8]萘啶-5,7-二酮(300 mg, Y:80%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=644.2$ 。
- 步骤 6: (4aR)-3-丙烯酰基-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-*c*][1,8]萘啶-5,7-二酮(300 mg, 0.47 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)。将反应冷至 0℃, 向其中滴加 17%三溴化硼的二氯甲烷溶液(5 mL), 室温搅拌过夜。将反应液倒入 40mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 25 mL 二氯甲烷萃取 2 次。有机相干燥后浓缩, 粗品用制备 HPLC 纯化得产物(4aR)-3-丙烯酰基-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-*c*][1,8]萘啶-5,7-二酮 (Z41, 97 mg, Y:35%), 淡黄色固体。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.13 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 15.5, 8.2 Hz, 1H), 7.03 (dt, *J* = 111.6, 55.9 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.68 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.58 (t, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.22 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.79 (dt, *J* = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 2.69 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.51-2.45 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。ES-API: $[M+H]^+=630.2$ 。

实施例 42 制备化合物 Z42



25

步骤 1: 4-氯-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1*H*)-酮(1.2 g, 2.40 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺 (10 mL), 依次加入(3-(2-甲氧基-2-氧乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(743 mg, 2.87 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(930 mg, 7.20

mmol), 反应在 120℃ 搅拌 2 小时。反应液中加入 50mL 乙酸乙酯, 用 25 mL 稀盐水洗
 涤 4 次, 20 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-50%)
 得到黄色固体叔丁基-4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝
 基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-3-(2-甲氧基-2-氧乙基)哌嗪-1-羧酸(580 mg, Y: 28%)。

5 ES-API: $[M+H]^+=723.3$ 。

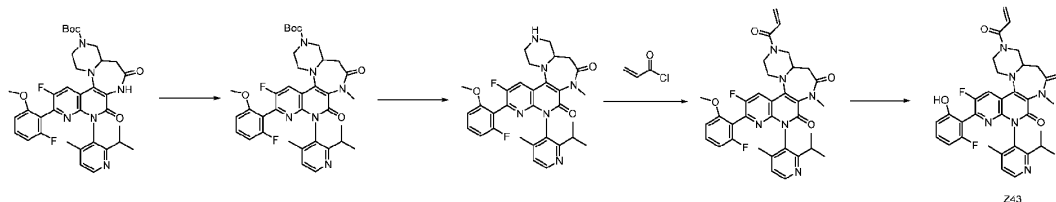
步骤 2: 4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-3-硝基-2-氧
 代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-3-(2-甲氧基-2-氧乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(550 mg, 0.76 mmol)
 溶于乙酸(5.5 mL), 加入铁粉(149 mg, 2.66 mmol), 反应在 80℃ 搅拌 2 小时。反应液浓
 缩, 依次加入 50 mL 乙酸乙酯和 30 mL 饱和碳酸氢钠, 悬浮液用硅藻土过滤, 滤饼用乙
 10 酸乙酯洗涤, 有机相分离, 依次用 25 mL 饱和碳酸氢钠, 25 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥
 浓缩得到黄色固体 12-氟-11-(2-氟-6-甲氧基苯基)-9-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6,8-二氧
 代-1,2,4a,5,6,7,8,9-八氢吡嗪并[1',2':4,5][1,4]二氮杂 [2,3-c][1,8]萘啶-3(4H)-羧酸叔丁酯
 (520 mg)。ES-API: $[M+H]^+=661.3$ 。

步骤 3: 12-氟-11-(2-氟-6-甲氧基苯基)-9-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6,8-二氧代
 15 -1,2,4a,5,6,7,8,9-八氢吡嗪并[1',2':4,5][1,4]二氮杂[2,3-c][1,8]萘啶-3(4H)-羧酸叔丁酯(100
 mg, 0.15 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL), 加入三氟乙酸(1 mL)。室温搅拌 2 小时, 反应液浓
 缩得产物 12-氟-11-(2-氟-6-甲氧基苯基)-9-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,5,7,9-八
 氢吡嗪并[1',2':4,5][1,4]二氮杂[2,3-c][1,8]萘啶-6,8-二酮(85 mg, 粗品), 直接用于下一步反
 应。ES-API: $[M+H]^+=561.3$ 。

步骤 4: 12-氟-11-(2-氟-6-甲氧基苯基)-9-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,5,7,9-
 20 八氢吡嗪并[1',2':4,5][1,4]二氮杂[2,3-c][1,8]萘啶-6,8-二酮(85 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(2
 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(58 mg, 0.45 mmol)。将反应液冷至 0℃, 向反应液中滴加
 丙烯酰氯(27 mg, 0.30 mmol), 0℃ 搅拌 10 分钟。向反应液中加入 25 mL 二氯甲烷, 依
 次用 15 mL 水, 15 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 15 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩, 粗品
 25 用快速硅胶柱(EtOAc/PE: 0-100%)纯化得产物 3-丙烯酰基-12-氟-11-(2-氟-6-甲氧基苯
 基)-9-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,5,7,9-八氢吡嗪并[1',2':4,5][1,4]二氮杂
 [2,3-c][1,8]萘啶-6,8-二酮(60 mg, Y: 65%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=615.3$ 。

步骤 5: 3-丙烯酰基-12-氟-11-(2-氟-6-甲氧基苯基)-9-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-
 基)-1,2,3,4,4a,5,7,9-八氢吡嗪并[1',2':4,5][1,4]二氮杂[2,3-c][1,8]萘啶-6,8-二酮(60 mg, 0.10
 30 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)。将反应液冷至 0℃, 向其中滴加 17%三溴化硼的二氯甲烷溶
 液(3 mL)。反应在室温下搅拌 2 小时。将反应液倒入 40mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 25
 mL 二氯甲烷萃取 2 次。有机相干燥后浓缩, 粗品用制备 HPLC 制备得产物 3-丙烯酰基
 -12-氟-11-(2-氟-6-羟基苯基)-9-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4,4a,5,7,9-八氢吡嗪并
 [1',2':4,5][1,4]二氮杂[2,3-c][1,8]萘啶-6,8-二酮(Z42, 27 mg, Y: 46%), 淡黄色固体。¹H NMR
 35 (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.11 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H),
 7.23-7.28 (m, 2H), 6.85-7.00 (m, 1H), 6.78 - 6.62 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.77 (d, *J* = 9.9 Hz,
 1H), 3.93 (s, 7H), 3.09 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.60 (s, 1H), 1.86 (d, *J* = 23.4 Hz, 3H), 1.06 (t, *J*
 = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (dd, *J* = 9.7, 6.8 Hz, 3H)。ES-API: $[M+H]^+=601.2$ 。

实施例 43 制备化合物 Z43



步骤 1: 冰浴条件下, 将钠氢(91 mg, 2.27 mmol)加入到 12-氟-11-(2-氟-6-甲氧基苯基)-9-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-6,8-二氧代-1,2,4a,5,6,7,8,9-八氢吡嗪并[1',2':4,5][1,4]二氮杂并[2,3-c][1,8]萘啶-3(4H)-羧酸叔丁酯(300 mg, 0.45 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液中, 搅拌 30 分钟。然后把碘甲烷(650 mg, 4.54 mmol)加入到反应液中, 室温搅拌过夜。反应液用饱和氯化铵溶液(30 mL)淬灭, 乙酸乙酯(30 mL*3)萃取, 有机相干燥, 浓缩, 并用快速硅胶柱(0-10%甲醇/二氯甲烷)纯化, 得产物 12-氟-11-(2-氟-6-甲氧基苯基)-9-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-7-甲基-6,8-二氧代-1,2,4a,5,6,7,8,9-八氢吡嗪并[1',2':4,5][1,4]二氮杂并[2,3-c][1,8]萘啶-3(4H)-羧酸叔丁酯(190 mg, Y:62%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=675.3$ 。

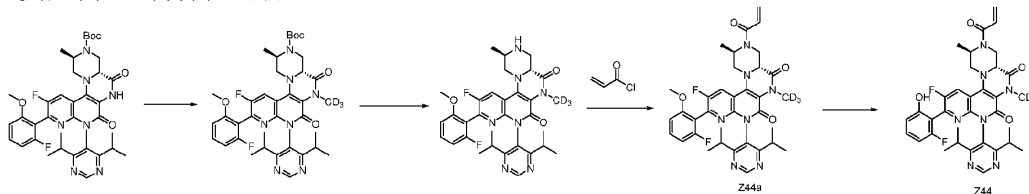
步骤 2: 12-氟-11-(2-氟-6-甲氧基苯基)-9-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-7-甲基-6,8-二氧代-1,2,4a,5,6,7,8,9-八氢吡嗪并[1',2':4,5][1,4]二氮杂并[2,3-c][1,8]萘啶-3(4H)-羧酸叔丁酯(188 mg, 0.28 mmol)溶于二氯甲烷(8 mL), 加入三氟乙酸(2 mL)。室温搅拌 2 小时, 反应液浓缩得粗品 12-氟-11-(2-氟-6-甲氧基苯基)-9-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-7-甲基-1,2,3,4,4a,5,7,9-八氢吡嗪并[1',2':4,5][1,4]二氮杂并[2,3-c][1,8]萘啶-6,8-二酮(160 mg), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+=575.2$ 。

步骤 3: 12-氟-11-(2-氟-6-甲氧基苯基)-9-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-7-甲基-1,2,3,4,4a,5,7,9-八氢吡嗪并[1',2':4,5][1,4]二氮杂并[2,3-c][1,8]萘啶-6,8-二酮(160 mg, 0.28 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(108 mg, 0.84 mmol)。将反应冷至 0°C, 向反应液中滴加丙烯酰氯(50 mg, 0.56 mmol)。反应液在 0°C 搅拌 5 分钟, 浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(0-80%EtOAc/PE)得产物 3-丙烯酰基-12-氟-11-(2-氟-6-甲氧基苯基)-9-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-7-甲基-1,2,3,4,4a,5,7,9-八氢吡嗪并[1',2':4,5][1,4]二氮杂并[2,3-c][1,8]萘啶-6,8-二酮(170 mg, Y:97%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=629.2$ 。

步骤 4: 3-丙烯酰基-12-氟-11-(2-氟-6-甲氧基苯基)-9-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-7-甲基-1,2,3,4,4a,5,7,9-八氢吡嗪并[1',2':4,5][1,4]二氮杂并[2,3-c][1,8]萘啶-6,8-二酮(170 mg, 0.27 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)。将反应冷至 0°C, 向其中滴加 17%三溴化硼的二氯甲烷溶液(3 mL), 室温搅拌 2 小时。将反应液倒入 40 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 25 mL 二氯甲烷萃取 2 次。有机相干燥后浓缩, 粗品用制备 HPLC 纯化得产物 3-丙烯酰基-12-氟-11-(2-氟-6-羟基苯基)-9-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-7-甲基-1,2,3,4,4a,5,7,9-八氢吡嗪并[1',2':4,5][1,4]二氮杂并[2,3-c][1,8]萘啶-6,8-二酮 (Z43, 95 mg, Y:57%), 淡黄色固体。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.47 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 4.8, 2.1 Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.04 - 6.82 (m, 1H), 6.72-6.67 (m, 1H), 6.66-6.62 (m, 1H), 6.19 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.60 - 4.45 (m, 1H), 4.36 - 4.10 (m, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.93-3.78 (m, 1H), 3.65 (dd, *J* = 21.9, 10.6 Hz, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 3.09 (s, 3H),

3.17 – 2.99 (m, 1H), 2.76-2.63 (m, 2H), 2.37-2.28 (m, 1H), 1.90 (d, $J = 47.0$ Hz, 3H), 1.05 (dd, $J = 31.1, 6.7$ Hz, 3H), 0.93 (dd, $J = 42.5, 6.6$ Hz, 3H). ES-API: $[M+H]^+ = 615.2$.

实施例 44 制备化合物 Z44a、Z44



5

步骤 1: 向 15 mL 封管中依次加入(2R,4aR)-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(350 mg, 0.51 mmol), 丙酮(5 mL), 无水碳酸钾 (210 mg, 1.52 mmol), 氘代碘甲烷(735 mg, 5.07 mmol)。封管密封, 50℃搅拌过夜。反应液过滤, 浓缩得产物(2R,4aR)-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基-6-(甲基-d3)-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(250 mg), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 707.3$ 。

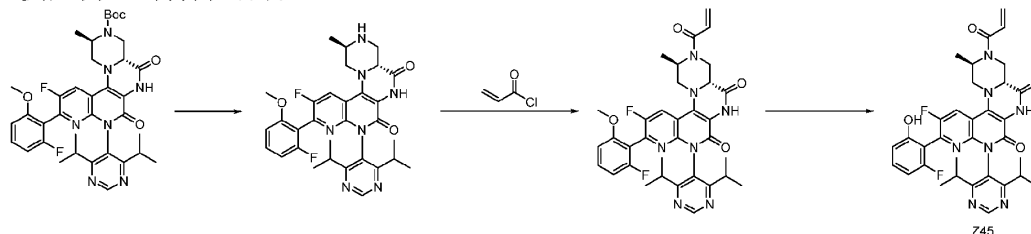
步骤 2: (2R,4aR)-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基-6-(甲基-d3)-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(250 mg, 0.35 mmol)溶于二氯甲烷(8 mL), 加入三氟乙酸(2 mL)。室温搅拌 2 小时, 反应液浓缩得粗品(2R,4aR)-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基-6-(甲基-d3)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(215 mg), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+ = 607.3$ 。

步骤 3: (2R,4aR)-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基-6-(甲基-d3)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(215 mg, 0.35 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺(226 mg, 1.75 mmol)。将反应冷至 0℃, 向反应液中滴加丙烯酰氯(63 mg, 0.70 mmol)。反应液在 0℃搅拌 10 分钟, 浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(0-80%EtOAc/PE)得产物 Z44a(122 mg, P:100%, Y:52%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 661.3$ 。

步骤 4: (2R,4aR)-3-丙烯酰基-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基-6-(甲基-d3)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮 (Z44a, 120 mg, 0.18 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)。将反应冷至 0℃, 向其中滴加 17%三溴化硼的二氯甲烷溶液(3 mL), 室温搅拌过夜。将反应液倒入 40mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 25 mL 二氯甲烷萃取 2 次。有机相干燥后浓缩, 粗品用制备 HPLC 纯化得产物(2R,4aR)-3-丙烯酰基-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-2-甲基-6-(甲基-d3)-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(Z44, 69 mg, P:100%, Y: 59%), 淡黄色固体。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.00 (dd, $J = 14.2, 8.7$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 15.3, 7.8$ Hz, 1H), 6.95 (ddd, $J = 75.8, 16.7, 10.5$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.65 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.24 – 6.01 (m, 1H), 5.82 – 5.66 (m, 1H), 5.04-4.60 (m, 1H), 4.77-4.42 (m, 1H), 4.02 (dd, $J = 28.4, 3.7$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 14.1, 4.1$ Hz, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.99 – 2.74 (m, 2H), 2.48 – 2.44 (m, 1H), 1.55 (dd, $J =$

18.5, 6.7 Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES-API: $[M+H]^+ = 647.3$ 。

实施例 45 制备化合物 Z45



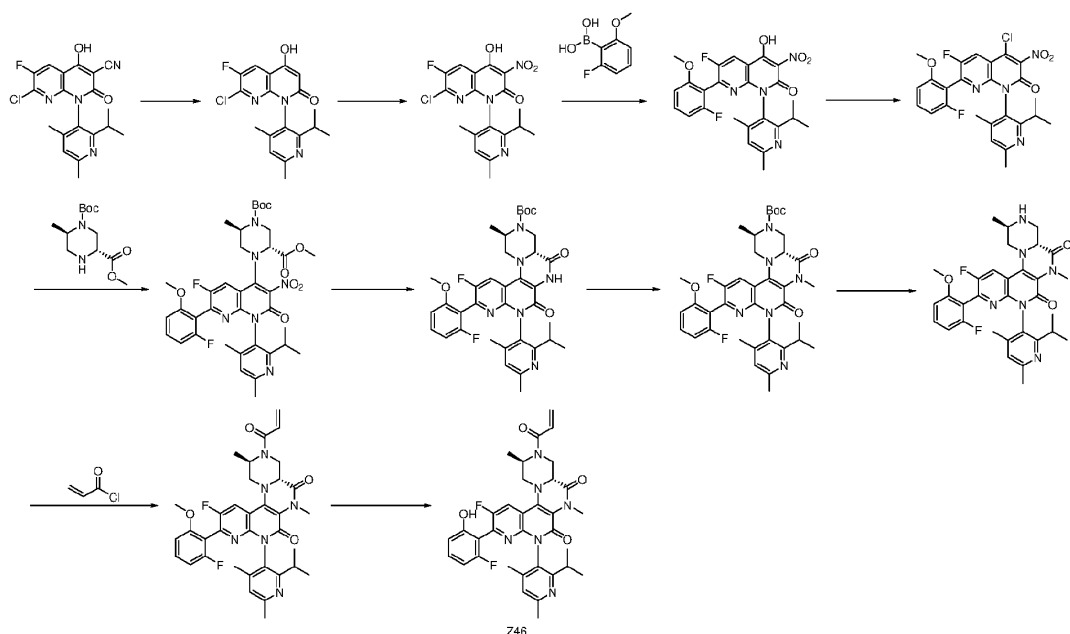
5

步骤 1: (2R,4aR)-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-*c*][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(50 mg, 0.07 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL), 加入三氟乙酸(1 mL)。室温搅拌 2 小时, 反应液浓缩得粗品(2R,4aR)-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-*c*][1,8]萘啶-5,7-二酮(43 mg), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+ = 590.2$ 。

步骤 2: (2R,4aR)-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-*c*][1,8]萘啶-5,7-二酮(43 mg, 0.07 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(45 mg, 0.35 mmol)。将反应冷至 0℃, 向反应液中滴加丙烯酰氯(13 mg, 0.14 mmol)。反应液在 0℃搅拌 5 分钟, 浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-80%)得产物(2R,4aR)-3-丙烯酰基-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-*c*][1,8]萘啶-5,7-二酮(26 mg, Y: 56%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 644.2$ 。

步骤 3: (2R,4aR)-3-丙烯酰基-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-*c*][1,8]萘啶-5,7-二酮(26 mg, 0.04 mmol)溶于二氯甲烷(0.5 mL)。将反应冷至 0℃, 向其中滴加 17%三溴化硼的二氯甲烷溶液(0.5 mL), 室温搅拌过夜。将反应液倒入 4 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 3 mL 二氯甲烷萃取 2 次。有机相干燥后浓缩, 粗品用制备 HPLC 纯化得产物(2R,4aR)-3-丙烯酰基-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-2-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1*H*-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-*c*][1,8]萘啶-5,7-二酮 (Z45, 8 mg, Y: 31%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 630.2$ 。

实施例 46 制备化合物 Z46



步骤 1: 将 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(2-异丙基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-腈(8 g, 20.68 mmol)悬浮于 1,4-二氧六环(40 mL), 缓慢加入浓硫酸(40 mL)和水(40 mL)的混合液。反应 120℃ 下搅拌过夜, 将冷却的反应液中倒入 150 mL 冰水中, 用氢氧化钾水溶液调 pH=6, 乙酸乙酯萃取, 有机相干燥后浓缩, 得产物 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(2-异丙基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-1,8-萘啶-2(1H)-酮(7.6 g, Y:96%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=362.2$ 。

步骤 2: 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(2-异丙基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-1,8-萘啶-2(1H)-酮(7.6 g, 21.01 mmol)溶于乙酸(26 mL), 依次加入亚硝酸钠(145 mg, 2.10 mmol)和浓硝酸(3.97 g, 63.01 mmol), 室温下搅拌 20 min。将反应液中倒入 20 mL 水中, 析出黄色固体, 过滤, 滤饼用 6 mL 水洗涤, 在真空下干燥得产物 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(2-异丙基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(4 g, Y:47%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=407.1$ 。

步骤 3: 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(2-异丙基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(4 g, 9.83 mmol), (2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸(8.36 g, 49.16 mmol), 氯(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(705 mg, 0.98 mmol), 2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯(402 mg, 0.98 mmol), 磷酸钾(6.26 g, 29.50 mmol)的 8 mL 水和 40 mL 二氧六环混合液用氮气置换三次, 100℃ 反应 2h。将反应液倒入 50 mL 水中, 甲基叔丁基醚(30 mL*2)洗涤, 水相用 3.0M 稀盐酸调 pH=6.0 后, 用乙酸乙酯(30 mL*2)萃取, 有机相干燥后浓缩得到粗品 6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-1-(2-异丙基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(4 g, Y:82%)。ES-API: $[M+H]^+=497.2$ 。

步骤 4: 往 6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-1-(2-异丙基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(4 g, 8.06 mmol)的乙腈(60 mL)溶液中依次加入三氯氧磷(6.18 g, 40.30 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(8.33 g, 68.48 mmol)。反应在 80℃ 下搅拌 1 小时。将反应液浓缩, 加入 150 mL 乙酸乙酯, 依次用 80 mL 饱和碳酸氢钠洗涤 2 次, 80 mL

水和 80 mL 饱和食盐水洗涤。有机相干燥浓缩后，粗品用快速硅胶柱(EtOAc/PE: 0-50%)纯化得产物 4-氯-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(3.5 g, Y:85%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=515.2$

步骤 5: 将 4-氯-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1 g, 1.94 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(10 mL), 依次加入 1-(叔丁基)3-甲基(3R,6R)-6-甲基哌嗪-1,3-二羧酸(600 mg, 2.33 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(750 mg, 5.82 mmol), 120℃搅拌 2 小时。冷却后反应液中加入 100 mL 乙酸乙酯, 用 50 mL 碳酸氢钠洗涤 2 次, 50 mL 稀盐水洗涤 2 次, 50 mL 水洗涤一次, 50 mL 饱和食盐水洗涤一次, 干燥浓缩, 得到粗品 1-(叔丁基)3-甲基(3R,6R)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基哌嗪-1,3-二羧酸酯(1.6 g)。ES-API: $[M+H]^+=737.2$ 。

步骤 6: 1-(叔丁基)3-甲基(3R,6R)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(2-异丙基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基哌嗪-1,3-二羧酸酯(1.6 g, 2.17 mmol)溶于乙酸(16 mL), 加入铁粉(425 mg, 7.60 mmol), 80℃搅拌 1 小时。反应液浓缩, 加入 50 mL 乙酸乙酯, 用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH=6, 悬浮液用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 有机相分离, 依次用 25 mL 饱和碳酸氢钠, 25 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩得到粗品(2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-2-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(1.4 g), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=675.3$ 。

步骤 7: 向 50 mL 封管中依次加入(2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-2-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(1.4 g, 2.07 mmol), 丙酮(15 mL), 无水碳酸钾 (860 mg, 6.21 mmol), 碘甲烷(2.95 g, 20.7 mmol)。封管密封, 反应在 50℃搅拌过夜。反应液过滤, 浓缩并用快速硅胶柱(EtOAc/PE: 0-80%)纯化得产物(2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(340 mg, Y:24%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=706.3$ 。

步骤 8: (2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(340 mg, 0.49 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL), 加入三氟乙酸(1 mL)。室温搅拌 2 小时, 反应液浓缩得粗品(2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(317 mg), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+=589.3$ 。

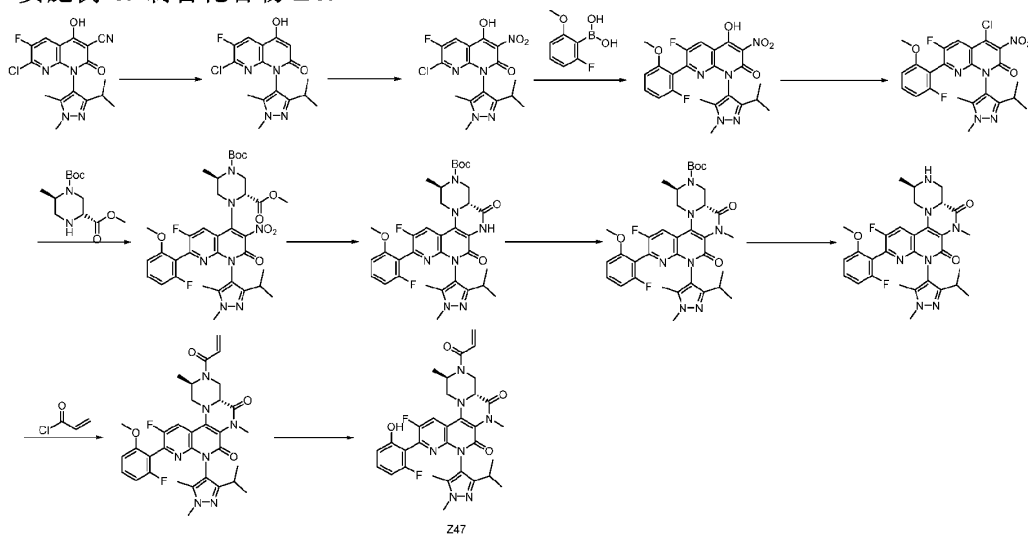
步骤 9: (2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(317 mg, 0.49 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺(320 mg, 2.45 mmol)。将反应冷至 0℃, 向反应液中滴加丙烯酰氯(89 mg, 0.99 mmol)。反应液在 0℃搅拌 5 分钟, 浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-80%)得产物(2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六

氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(280 mg, Y:81%), 淡黄色固体。

ES-API: $[M+H]^+=643.3$ 。

- 步骤 10: (2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(280 mg, 0.44 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)。将反应冷至 0℃, 向其中滴加 17% 三溴化硼的二氯甲烷溶液(3 mL), 室温搅拌 2 小时。将反应液倒入 40mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 25 mL 二氯甲烷萃取 2 次。有机相干燥后浓缩, 粗品用制备 HPLC 纯化得产物(2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(2-异丙基-4,6-二甲基吡啶-3-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(Z46, 108 mg, Y: 40%), 淡黄色固体。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.14 (s, 1H), 7.99 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 15.5, 7.7 Hz, 1H), 7.13 – 6.83 (m, 2H), 6.78 – 6.65 (m, 2H), 6.16 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H), 5.81 – 5.69 (m, 1H), 5.08 – 4.72 (m, 1H), 4.54 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 3.99 (t, *J* = 29.0 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.44 – 3.23 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.95–2.80 (m, 1H), 2.75–2.68 (m, 1H), 2.45 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 2.41 – 2.37 (m, 1H), 1.84(d, *J* = 96 Hz, 1H), 1.55 (dd, *J* = 16.5, 5.4 Hz, 3H), 1.05 (dd, *J* = 39.3, 6.7 Hz, 3H), 0.90 (dd, *J* = 65.2, 6.6 Hz, 3H). ES-API: $[M+H]^+=629.2$ 。

实施例 47 制备化合物 Z47



- 步骤 1: 将 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(3-异丙基-1,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-腈(3.5 g, 9.3mmol)悬浮于 1, 4-二氧六环 (40 mL), 缓慢加入浓硫酸 (40 mL) 和水(40 mL)的混合液。反应 120℃下搅拌 20 小时。将冷却的反应液中倒入 150mL 冰水中, 用 4.0M 氢氧化钾水溶液调 pH=3, 析出的固体过滤, 滤液用 200 mL 二氯甲烷萃取, 固体用二氯甲烷/甲醇=10: 1 的混合液溶解过滤, 合并有机相, 有机相干燥后浓缩, 得产物 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(3-异丙基-1,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-1,8-萘啶-2(1H)-酮(2.3g, Y:71.6%), 淡棕色固体。ES-API: $[M+H]^+=351.1$ 。

步骤 2: 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(3-异丙基-1,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-1,8-萘啶-2(1H)-酮

(2.3g, 6.5mmol)溶于乙酸 (8 mL),依次加入亚硝酸钠(45 mg, 0.65 mmol)和浓硝酸(1.5mL, 19.5mmol), 反应在室温下搅拌 1 小时。将反应液中倒入 30 mL 冰水中,析出的固体过滤,滤饼用 6 ml 水洗涤,在真空下干燥得产物 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(3-异丙基-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.5g, Y:60%), 淡黄色固体。ES-API:

5 [M+H]⁺=396.1。

步骤 3: 向 250 mL 圆底烧瓶中加入 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(3-异丙基-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.5g, 3.8mmol)、(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸(0.96g, 5.7mmol)、氯(2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)] 钯(II)-G2-Pd(273mg, 0.38mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基(155mg, 0.38mmol)、磷酸钾(2.41g, 11.4mmol)、4mL 水和 20mL 二氧六环。氮气保护下,反应在 85℃ 搅拌 4 小时。反应液浓缩,加入 100mL 水,用 3.0M 稀盐酸调 pH=3.0,用 120 mL 二氯甲烷萃取 2 次,有机相干燥后浓缩得产物 6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-1-(3-异丙基-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(2.4g,粗品),直接用于下一步反应。ES-API: [M+H]⁺=486.1。

15 步骤 4: 6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-1-(3-异丙基-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(2.4g, 粗品)溶于乙腈(50 mL),依次加入三氯氧磷(3.8g, 24.7mmol),和 N,N-二异丙基乙胺(6.38g, 49.4mmol),反应在 85℃ 下搅拌 1 小时。将反应液浓缩,加入 150 mL 乙酸乙酯依次用 80 mL 水,80 mL 饱和碳酸氢钠洗涤 2 次,80 mL 饱和食盐水洗涤。有机相干燥浓缩后,粗品用快速硅胶柱(EtOAc/PE: 0-40%)纯化得产物 4-氯-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(3-异丙基-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(0.29g, Y:10%), 淡黄色固体。ES-API: [M+H]⁺=504.1。

20 步骤 5: 4-氯-6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(3-异丙基-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(290mg, 0.57mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (3 mL),依次加入 (3R,6R)-1-N-BOC-6-甲基哌嗪-3-甲酸甲酯(155 mg, 0.60 mmol),和 N,N-二异丙基乙胺(116 mg, 0.90 mmol),反应在 120℃ 搅拌 2 小时。反应液中加入 50mL 乙酸乙酯,用 25 mL 稀盐水洗涤 4 次,20 mL 饱和食盐水洗涤,干燥浓缩,粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-50%)得产物 1-(叔丁基)3-甲基(3R,6R)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(3-异丙基-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基哌嗪-1,3-二羧酸(280 mg, Y: 68.8%), 橙色固体。ES-API: [M+H]⁺=726.3。

30 步骤 6: 1-(叔丁基)3-甲基(3R,6R)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(3-异丙基-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)-6-甲基哌嗪-1,3-二羧酸(280mg, 0.38 mmol)溶于乙酸(2.5 mL),加入铁粉 (37 mg, 0.66 mmol),反应在 80℃ 搅拌 30 分钟。反应液浓缩,依次加入 50 mL 乙酸乙酯和 30 mL 饱和碳酸氢钠,悬浮液用硅藻土过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤,有机相分离,依次用 25 mL 饱和碳酸氢钠,25 mL 饱和食盐水洗涤,干燥浓缩得产物(2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(3-异丙基-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(250mg, Y:97.6%), 黄色固体。ES-API: [M+H]⁺=664.3。

步骤 7: 向 15 mL 封管中依次加入(2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(3-异丙基-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并

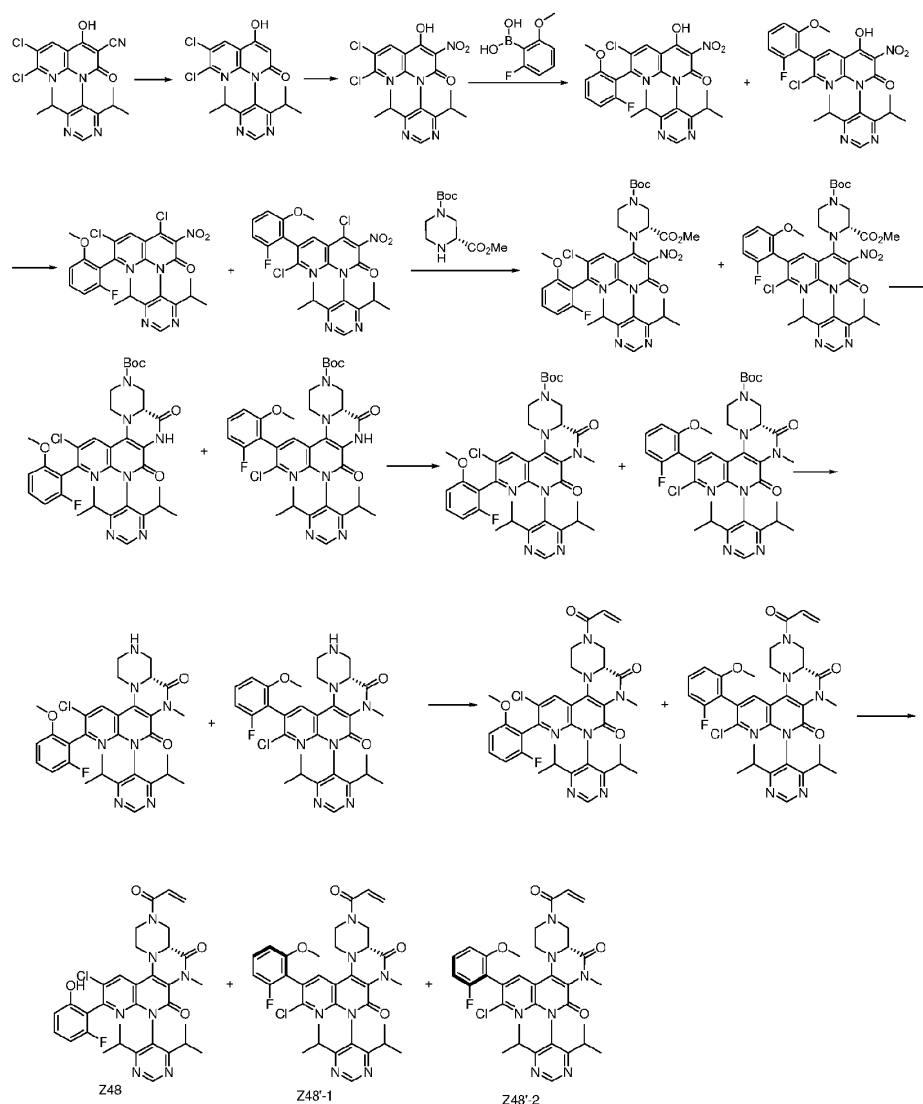
[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(250mg, 0.37mmol), 4 mL 丙酮, 无水碳酸钾(103.9mg, 0.74mmol), 碘甲烷(246 mg, 1.70 mmol)。密封封管, 反应在 50℃ 搅拌 18 小时。反应液加入 30 mL 乙酸乙酯, 依次用 12 mL 水, 15 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩得产物(2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(3-异丙基-1,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(230mg, Y: 90%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=678.3$ 。

步骤 8: (2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(3-异丙基-1,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸叔丁酯(230mg, 0.34mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 加入三氟乙酸(2mL)。室温搅拌 2 小时, 反应液浓缩得产物(2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(3-异丙基-1,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(230mg, 粗品), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+=578.2$ 。

步骤 9: (2R,4aR)-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(3-异丙基-1,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(230mg, 粗品)溶于二氯甲烷(5 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺(110 mg, 0.85 mmol)。将反应冷至 0℃, 向反应液中滴加丙烯酰氯(31 mg, 0.34 mmol)。反应在 0℃ 搅拌 15 分钟。向反应液中加入 25 mL 二氯甲烷, 依次用 15 mL 水, 15 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 15 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩, 干燥后浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-100%)得产物(2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(3-异丙基-1,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(190mg, Y: 81.3%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=632.2$ 。

步骤 10: (2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-8-(3-异丙基-1,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮(190mg, 0.3mmol)溶于二氯甲烷(1.5 mL)。将反应冷至 0℃, 向其中滴加 17%三溴化硼的二氯甲烷溶液(5mL)。反应在室温下搅拌 4 小时。将反应液倒入 40mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 用 25 mL 二氯甲烷萃取 2 次。有机相干燥后浓缩, 粗品用制备 HPLC 纯化得产物(2R,4aR)-3-丙烯酰基-11-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-8-(3-异丙基-1,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮 (Z47, 60mg, Y: 31.5%), 淡黄色固体。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.16 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.93 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 15.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 16.8, 10.6$ Hz, 1H), 6.80 – 6.69 (m, 2H), 6.15 (t, $J = 13.1$ Hz, 1H), 5.78 – 5.69 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.59 (dd, $J = 13.9, 6.2$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 19.5, 4.3$ Hz, 4H), 3.26 (s, 1H), 2.75 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.63 – 2.57 (m, 1H), 2.44 – 2.39 (m, 1H), 1.91 (d, $J = 70.7$ Hz, 3H), 1.59 – 1.47 (m, 3H), 0.95 (ddd, $J = 34.1, 17.0, 5.2$ Hz, 6H)。ES-API: $[M+H]^+=618.3$ 。

实施例 48 制备化合物 Z48, Z48'-1 和 Z48'-2



步骤 1: 将 6,7-二氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲腈(2 g, 12 mmol)悬浮于 1, 4-二氧六环(12 mL), 缓慢加入浓硫酸(12 mL)和水(12 mL)的混合液。反应 120℃ 下搅拌过夜, 将冷却后的反应液中倒入 50 mL 冰水中, 用氢氧化钾水溶液调 pH=6, 乙酸乙酯(50 mL * 3)萃取, 有机相干燥后浓缩, 得到目标产物 6,7-二氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-4-羟基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.5 g, Y: 80%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=393.1$

步骤 2: 6,7-二氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-4-羟基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.50 g, 3.81 mmol)溶于乙酸(5 mL), 依次加入亚硝酸钠(26 mg, 0.38 mmol)和浓硝酸(721 mg, 11.44 mmol), 室温下搅拌 20 分钟。将反应液中倒入 5 mL 水中, 析出黄色固体, 过滤, 滤饼用 5 mL 水洗涤, 在真空下干燥得到目标产物 6,7-二氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-4-羟基-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.1 g, Y: 66%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=438.1$

步骤 3: 6,7-二氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-4-羟基-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.1 g,

2.51 mmol), (2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸(1.28 g, 7.53 mmol), 氯(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钼(II)(166 mg, 0.23 mmol), 2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯(94 mg, 0.23 mmol), 磷酸钾(1.45 g, 6.85 mmol)的 2 mL 水和 10 mL 二氧六环混合液在氮气保护下 80℃ 搅拌 1 小时。将反应液倒入 30 mL 水中, 甲基叔丁基醚(30 mL*2) 5 洗涤, 水相用 3.0M 稀盐酸调 pH=6.0 后, 用乙酸乙酯(50 mL*3)萃取, 有机相干燥后浓缩得到目标产物 6-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮和 7-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮的混合物(1.1 g, Y:83%, P1:P2=55:45)。ES-API: $[M+H]^+=528.1$ 。

步骤 4: 往混合物 6-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮和 7-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-羟基-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(1.1 g, 2.08 mmol)的乙腈(15 mL)溶液中依次加入三氯氧磷(1.6 g, 10.42 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(2.15 g, 16.67 mmol), 80℃ 下搅拌 1 小时。将反应液浓缩, 加入 50 mL 乙酸乙酯, 依次用 30 mL 饱和碳酸氢钠洗涤 2 次, 30 mL 水和 30 mL 饱和食盐水洗涤。有机相干燥浓缩后, 粗品用快速硅胶柱(0-50% 乙酸乙酯/石油醚)纯化 15 得到 4,6-二氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮和 4,7-二氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮的混合物(750 mg, Y:61%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=546.1$ 。

步骤 5: 将 4,6-二氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮和 4,7-二氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮的混合物(750 mg, 1.37 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺(7.5 mL), 依次加入 1-(叔丁基)3-甲基(R)-哌嗪-1,3-二羧酸酯(1.01 g, 4.12 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(530 mg, 4.12 mmol), 120℃ 搅拌 2 小时。冷却后往反应液中加入 100 mL 乙酸乙酯, 用 50 mL 碳酸氢钠洗涤 2 次, 50 mL 稀盐水洗涤 2 次, 50 mL 水洗一次, 50 mL 饱和食盐水洗涤一次, 干燥浓缩, 得到 1-(叔丁基)3-甲基(3R)-4-(6-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)哌嗪-1,3-二羧酸酯和 1-(叔丁基)3-甲基(3R)-4-(7-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)哌嗪-1,3-二羧酸酯的混合物(800 mg)。ES-API: $[M+H]^+=754.2$ 。 25

步骤 6: 将 1-(叔丁基)3-甲基(3R)-4-(6-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)哌嗪-1,3-二羧酸酯和 1-(叔丁基)3-甲基(3R)-4-(7-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-4-基)哌嗪-1,3-二羧酸酯的混合物(800 mg, 1.06 mmol)溶于乙酸(8 mL), 加入铁粉(207 mg, 3.71 mmol), 80℃ 搅拌 1 小时。反应液浓缩, 加入 50 mL 乙酸乙酯, 用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH=8, 悬浮液用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 有机相分离, 依次用 25 mL 饱和碳酸氢钠, 25 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩, 快速硅胶柱(0-80% 乙酸乙酯/石油醚)纯化得到叔丁基(4aR)-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5,7-二氧-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸酯和叔丁基(4aR)-10-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5,7-二氧-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸酯混合物(350 mg, Y:48%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=692.3$ 。 30 35

步骤 7: 向 15 mL 封管中依次加入叔丁基(4aR)-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5,7-二氧-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸酯和叔丁基(4aR)-10-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5,7-二氧-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸酯混合物(350 mg, 0.51 mmol), 丙酮(5 mL), 无水碳酸钾(209 mg, 1.52 mmol), 碘甲烷(718 mg, 5.06 mmol)。密封封管, 反应在 50℃ 搅拌过夜。反应液过滤, 浓缩, 得到叔丁基(4aR)-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-甲基-5,7-二氧-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸酯和叔丁基(4aR)-10-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-甲基-5,7-二氧-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸酯混合物(350 mg), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=706.3$

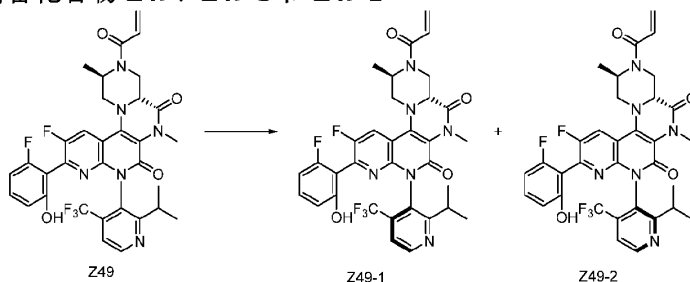
步骤 8: 将叔丁基(4aR)-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-甲基-5,7-二氧-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸酯和叔丁基(4aR)-10-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-甲基-5,7-二氧-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-3-羧酸酯混合物(350 mg, 0.50 mmol)溶于二氯甲烷(8 mL), 加入三氟乙酸(2 mL)。室温搅拌 2 小时, 反应液浓缩得到(4aR)-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮和(4aR)-10-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮的混合物(300 mg, P1:P2=53:47), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+=606.3$

步骤 9: ((4aR)-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮和(4aR)-10-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮的混合物(300 mg, 0.50 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(320 mg, 2.45 mmol)。将反应冷至 0℃, 向反应液中滴加丙烯酰氯(90 mg, 0.99 mmol)。反应液在 0℃ 搅拌 5 分钟, 浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(0-80% 乙酸乙酯/石油醚)得到(4aR)-3-丙烯酰基-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮和(4aR)-3-丙烯酰基-10-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮的混合物(250 mg, Y:77%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=662.3$ 。

步骤 10: 将(4aR)-3-丙烯酰基-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-10-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮和(4aR)-3-丙烯酰基-10-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-11-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪并[1',2':4,5]吡嗪并[2,3-c][1,8]萘啶-5,7-二酮的混合物(250 mg, 0.38 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)。将反应冷至 0℃, 向其中滴加 17% 三溴化硼的二氯甲烷溶液(3 mL), 室温下搅拌过夜。将反应液倒入 40mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 25 mL 二氯甲烷萃取 2 次。有机相干燥后浓缩, 粗品用制备 HPLC 纯化得到: 化合物 Z48(14.2 mg,

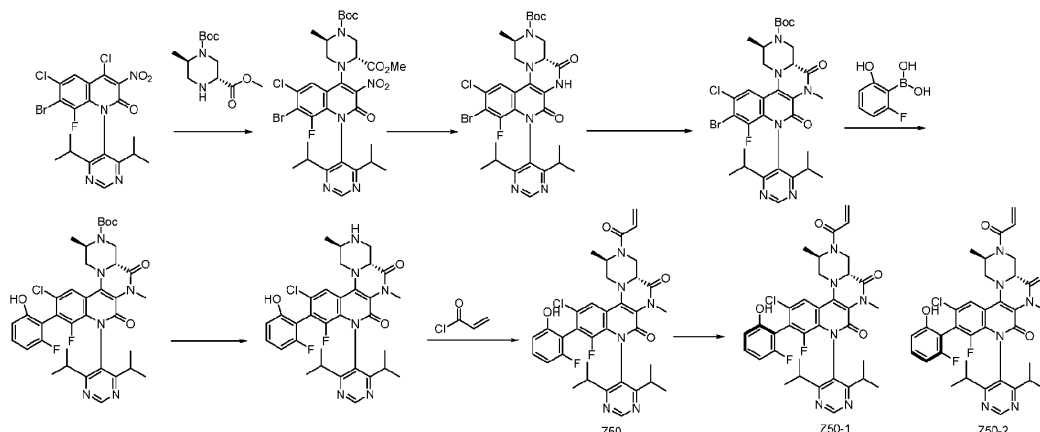
P:100%, 保留时间: 9.94 min, Y: 6%), 淡黄色固体, ES-API: $[M+H]^+=646.2$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.04 (d, $J = 20$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 1H), 7.14 – 6.77 (m, 1H), 6.73 – 6.68 (m, 1H), 6.68 – 6.63 (m, 1H), 6.21 – 6.11 (m, 1H), 5.79 – 5.71 (m, 1H), 5.15 – 4.66 (m, 1H), 4.51 – 4.02 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.66 – 3.53 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.27–3.18 (m, 1H), 2.84 – 2.74 (m, 1H), 2.74 – 2.61 (m, 1H), 2.52 – 2.46 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.99 (dd, $J = 10.5, 7$ Hz, 3H), 0.86 (dd, $J = 15.5, 6.5$ Hz, 3H). ES-API: $[M+H]^+=646.2$ 。化合物 Z48'-1(16.5 mg, P:96%, 保留时间: 10.13 min, Y: 7%), 淡黄色固体, ES-API: $[M+H]^+=646.2$; 化合物 Z48'-2(17.5 mg, P:100%, 保留时间: 10.36 min, Y: 7%), 淡黄色固体, ES-API: $[M+H]^+=646.2$ 。

实施例 49 制备化合物 Z49、Z49-1 和 Z49-2



化合物 Z49 以 7-氯-6-氟-4-羟基-1-(2-异丙基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-硝基-1,8-萘啶-2(1H)-酮为原料参照化合物 Z33 的方法合成。ES-API: $[M+H]^+=669.2$ 。将化合物 Z49 通过制备型手性 HPLC 拆分(柱型: IB 10 μ m, 30*250mm; 流动相: 己烷:EtOH=80:20; 流速:25mL/min; 柱温室温)得到: 一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z49-1 (71 mg, 峰 1, 保留时间 7.68 min, de 值: 100%)。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.14 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 16.4, 8.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 15.3, 8.3$ Hz, 1H), 6.94 (ddd, $J = 72.2, 16.7, 10.5$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.22 – 6.09 (m, 1H), 5.79 – 5.69 (m, 1H), 5.06 – 4.72 (m, 1H), 4.53 (t, $J = 45.4$ Hz, 1H), 4.02 – 3.90 (m, 1H), 3.75 (dd, $J = 14.1, 4.1$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.93 (dd, $J = 13.3, 6.6$ Hz, 1H), 2.90 – 2.85 (m, 1H), 1.55 (dd, $J = 19.2, 6.8$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ES-API: $[M+H]^+=669.1$ 。和另一个阻转异构体化合物, 结构任意指定为 Z49-2(80 mg, 峰 2, 保留时间 9.79 min, de 值: 99.85%)。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.15 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 14.5, 8.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 15.2, 8.2$ Hz, 1H), 6.94 (ddd, $J = 82.1, 16.7, 10.7$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.15 (dt, $J = 16.9, 3.9$ Hz, 1H), 5.79 – 5.69 (m, 1H), 5.11 – 4.69 (m, 1H), 4.54 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 4.15 – 3.97 (m, 1H), 3.74 (dd, $J = 14.2, 4.3$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.88 (dd, $J = 40.3, 9.5$ Hz, 1H), 2.66 – 2.56 (m, 1H), 1.54 (dd, $J = 19.8, 6.6$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES-API: $[M+H]^+=669.1$ 。异构体化合物通过分析型手性 HPLC 方法(柱型: IB 5 μ m, 4.6*250mm; 流动相: 己烷:EtOH=80:20; 流速:1mL/min; 柱温=30 $^{\circ}$ C)进行检测。

实施例 50 制备化合物 Z50、Z50-1 和 Z50-2



步骤 1: 7-溴-4,6-二氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-8-氟-3-硝基喹啉-2(1H)-酮(450 mg, 0.87 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (6 mL), 依次加入(3R,6R)-1-N-BOC-6-甲基哌嗪-3-甲酸甲酯(404 mg, 1.57 mmol), 和 N,N-二异丙基乙胺(0.45 mL, 2.61 mmol), 反应在 120 °C 搅拌 1 小时。反应液中加入 100 mL 乙酸乙酯, 用 30 mL 稀盐水洗涤 4 次, 30 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩得产物(3R,6R)-1-(叔丁基)3-甲基-4-(7-溴-6-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-8-氟-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)-6-甲基哌嗪-1,3-二羧酸酯(770 mg, 粗品), 直接投下一步。ES-API: $[M+H]^+$ =739.2, 741.1。

步骤 2: (3R,6R)-1-(叔丁基)3-甲基-4-(7-溴-6-氯-1-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-8-氟-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)-6-甲基哌嗪-1,3-二羧酸酯(777 mg, 粗品)溶于乙酸(8 mL), 加入铁粉 (170 mg, 3.05 mmol), 反应在 80 °C 搅拌 30 分钟。反应液浓缩, 依次加入 100 mL 乙酸乙酯和 60 mL 饱和碳酸氢钠, 悬浮液用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 有机相分离, 依次用 40 mL 饱和碳酸氢钠, 40 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩得产物(2R,4aR)-10-溴-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-9-氟-2-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c]喹啉-3-羧酸叔丁酯(700 mg, 粗品), 淡棕色固体。ES-API: $[M+H]^+$ =677.2, 679.2。

步骤 3: 向 50 mL 封管中依次加入(2R,4aR)-10-溴-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-9-氟-2-甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c]喹啉-3-羧酸叔丁酯(700 mg, 粗品), 20 mL 丙酮, 无水碳酸钾(480 mg, 3.48 mmol), 碘甲烷(1.24 g, 8.70 mmol)。密封封管, 反应在 50 °C 搅拌 18 小时。反应液加入 80 mL 乙酸乙酯, 依次用 20 mL 水, 30 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-25%)得产物(2R,4aR)-10-溴-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-9-氟-2,6-二甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c]喹啉-3-羧酸叔丁酯(350 mg, 三步 Y: 58.2%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+$ =691.1, 693.2。

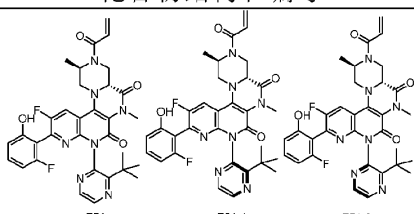
步骤 4: 向 100 mL 圆底烧瓶中加入(2R,4aR)-10-溴-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-9-氟-2,6-二甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c]喹啉-3-羧酸叔丁酯(325 mg, 0.47 mmol)、(2-氟-6-羟基苯基)硼酸(293 mg, 1.88 mmol)、氯(2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)] 钯(II)(34 mg, 0.047 mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基(19 mg, 0.047 mmol)、磷酸钾(398 mg, 1.88 mmol)、30

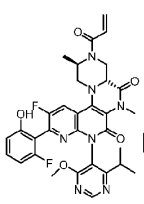
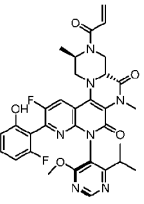
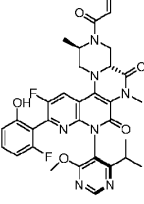
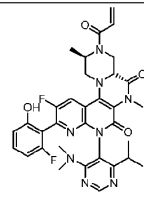
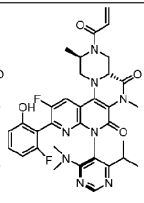
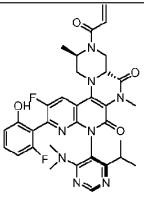
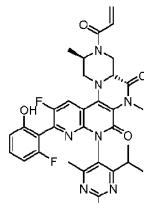
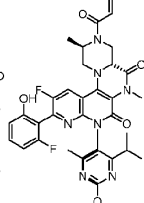
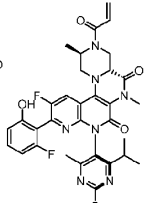
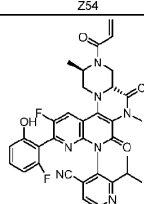
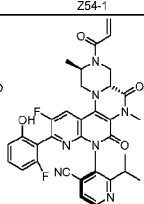
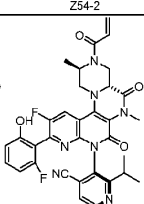
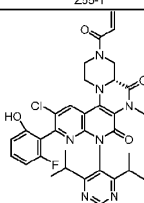
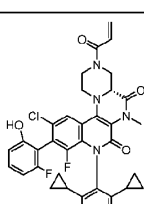
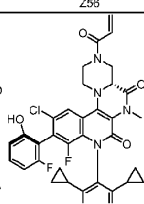
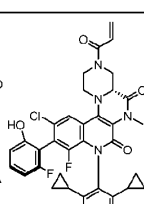
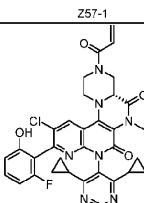
mL 水和 15 mL 二氧六环。氮气保护下，反应在 90℃ 搅拌 4 小时。反应液浓缩，加入 60 mL 乙酸乙酯，依次用 10 mL 水，15 mL 饱和食盐水洗涤，干燥浓缩，粗品用快速硅胶柱纯化(EtOAc/PE: 0-50%)得产物(2R,4aR)-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-9-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c]喹啉-3-羧酸叔丁酯(220 mg, Y: 64.8%)，黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=723.3$ 。

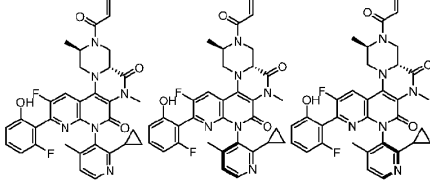
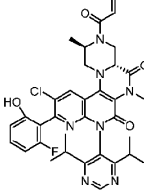
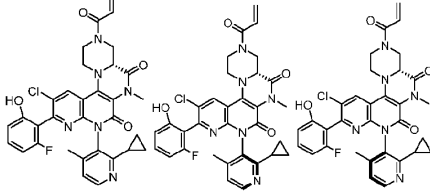
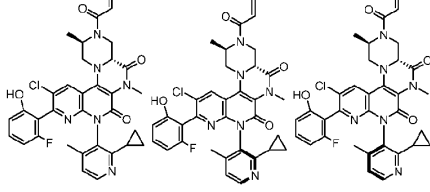
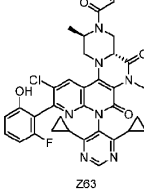
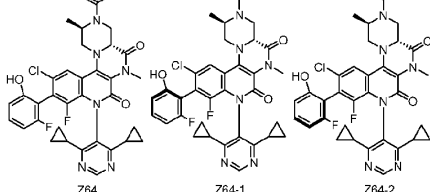
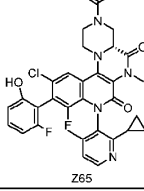
步骤 5: (2R,4aR)-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-9-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-2,6-二甲基-5,7-二氧代-1,2,4,4a,5,6,7,8-八氢-3H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c]喹啉-3-羧酸叔丁酯(220 mg, 0.30 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL)，加入三氟乙酸(1 mL)。室温搅拌 2 小时，反应液浓缩得产物(2R,4aR)-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-9-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c]喹啉-5,7-二酮(240 mg, 粗品)，直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+=623.3$ 。

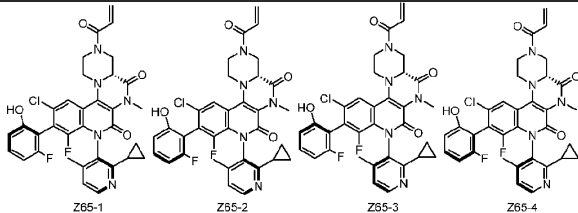
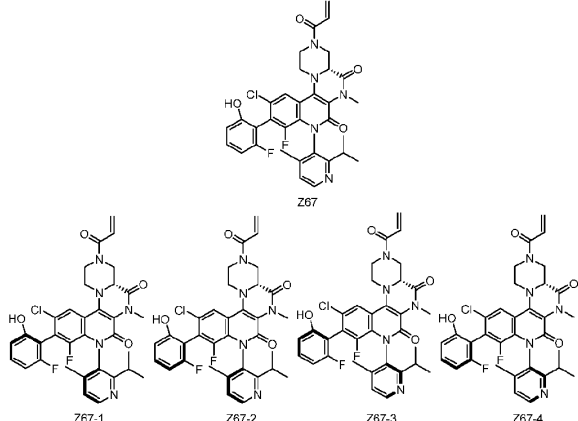
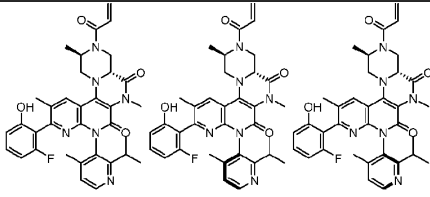
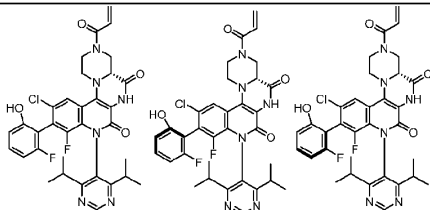
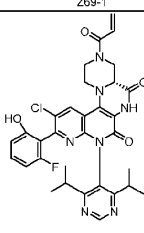
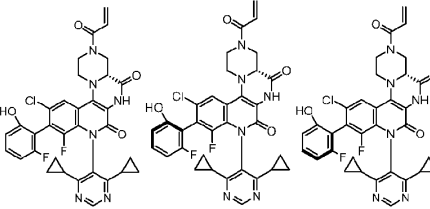
步骤 6: (2R,4aR)-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-9-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c]喹啉-5,7-二酮(240 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(6 mL)，加入 N,N-二异丙基乙胺(194 mg, 1.50 mmol)。将反应液冷却至 0℃，向反应液中滴加丙烯酰氯(24 mg, 0.27 mmol)。反应在 0℃ 搅拌 15 分钟。向反应液中加入 50 mL 二氯甲烷，依次用 15 mL 水，15 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液，15 mL 饱和食盐水洗涤，干燥后浓缩得产物(2R,4aR)-11-氯-8-(4,6-二异丙基嘧啶-5-基)-9-氟-10-(2-氟-6-羟基苯基)-2,6-二甲基-2,3,4,4a,6,8-六氢-1H-吡嗪[1',2':4,5]吡嗪[2,3-c]喹啉-5,7-二酮(Z50)，用制备 HPLC 纯化得到：一个阻转异构体化合物，结构任意指定为 Z50-1(保留时间: 10.433 min; 55 mg, Y: 26.7%)，白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.21 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.89-7.88 (m, 1H), 7.27 (dd, *J* = 15.4, 8.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.75-6.69 (m, 2H), 6.19-6.11 (m, 1H), 5.78-5.70 (m, 1H), 4.84-4.75 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 4H), 2.99 – 2.90 (m, 1H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 3H), 1.18 – 0.86 (m, 12H). ES-API: $[M+H]^+=677.2$ 。和另一个阻转异构体化合物，结构任意指定为 Z50-2(保留时间: 10.752 min; 85 mg, Y: 41.2%)，白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.22 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.89-7.88 (m, 1H), 7.27 (dd, *J* = 15.5, 8.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 16.8, 10.7 Hz, 1H), 6.76-6.69 (m, 2H), 6.20 – 6.09 (m, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.82 – 3.66 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 4H), 3.02 – 2.88 (m, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 1.66 – 1.49 (m, 3H), 1.21 – 1.01 (m, 9H), 0.99 – 0.83 (m, 3H). ES-API: $[M+H]^+=677.2$ 。异构体化合物用分析型 HPLC 方法检测。

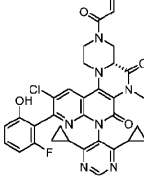
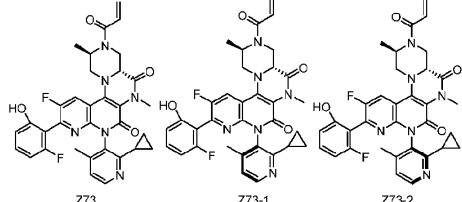
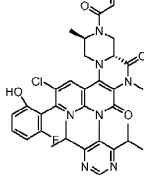
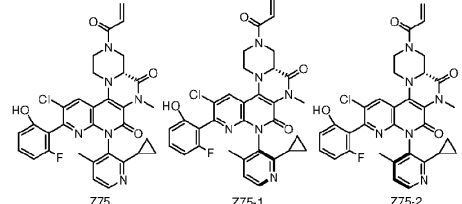
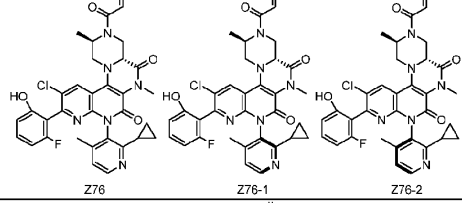
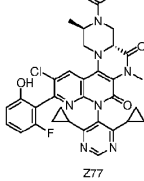
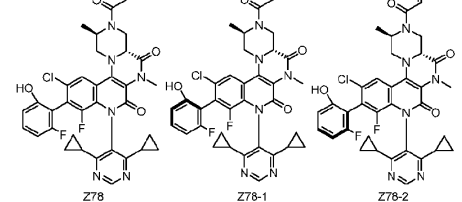
实施例 51 至实施例 342 的化合物参照上述实施例的合成方法制备得到。

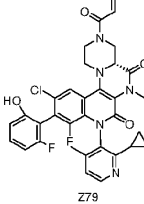
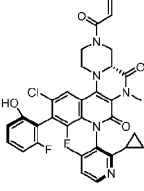
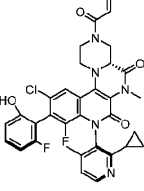
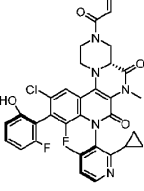
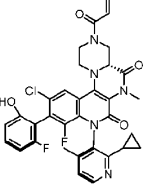
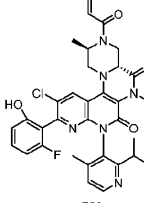
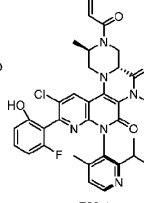
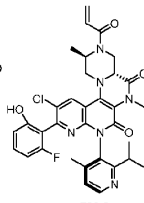
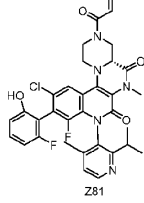
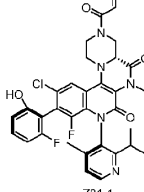
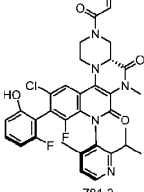
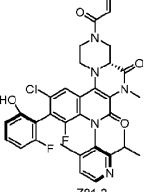
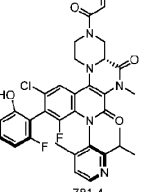
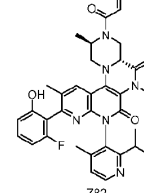
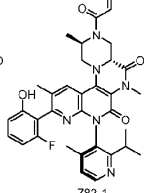
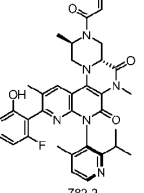
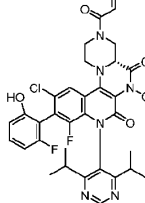
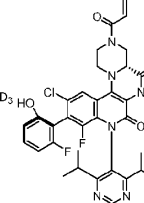
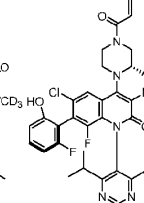
实施例编号	化合物结构和编号	ES-API: $[M+H]^+$
51	 Z51 Z51-1 Z51-2	616.2

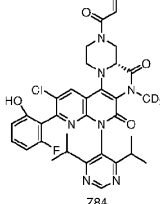
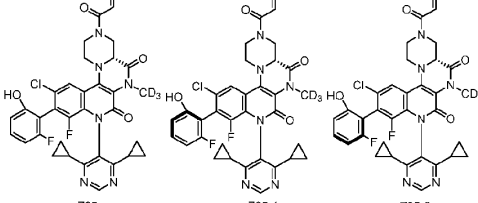
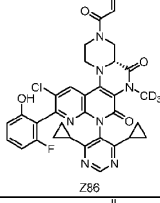
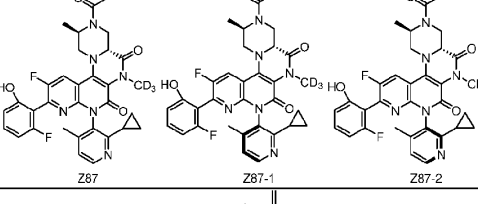
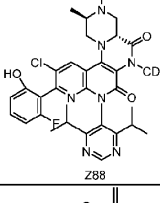
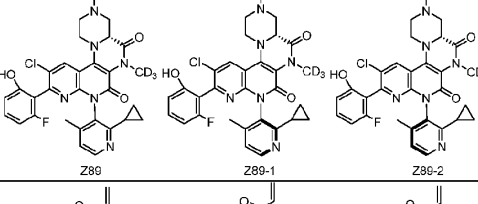
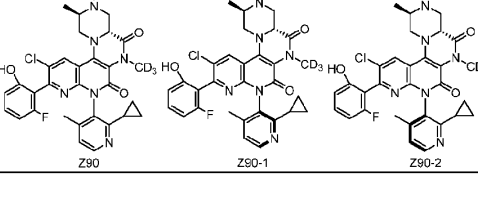
52	 Z52  Z52-1  Z52-2	632.2
53	 Z53  Z53-1  Z53-2	645.3
54	 Z54  Z54-1  Z54-2	646.3
55	 Z55  Z55-1  Z55-2	626.2
56	 Z56	646.2
57	 Z57  Z57-1  Z57-2	659.2
58	 Z58	642.2

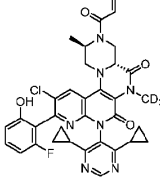
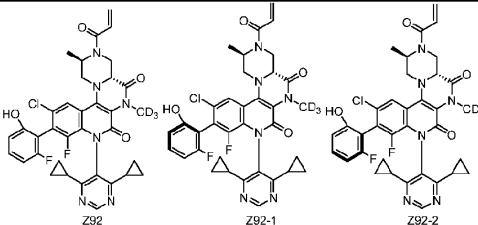
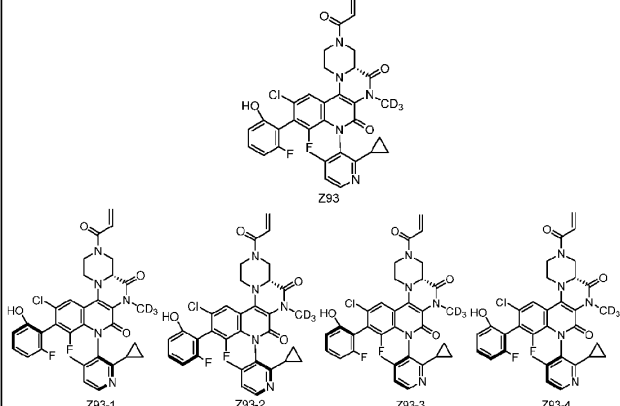
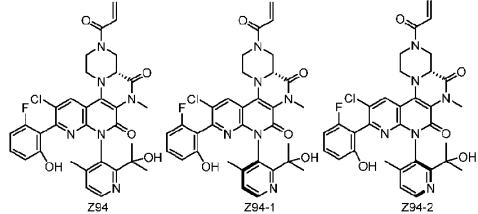
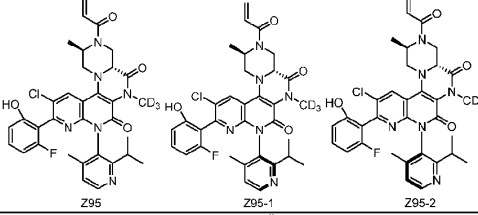
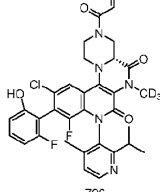
59	 Z59 Z59-1 Z59-2	613.2
60	 Z60	660.2
61	 Z61 Z61-1 Z61-2	615.2
62	 Z62 Z62-1 Z62-2	629.2
63	 Z63	656.2
64	 Z64 Z64-1 Z64-2	673.2
65	 Z65	632.2

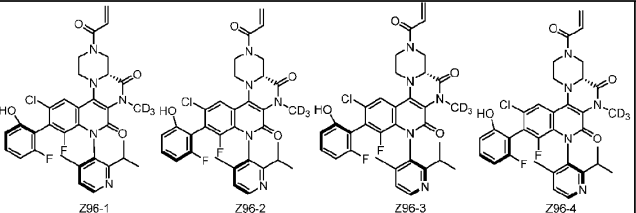
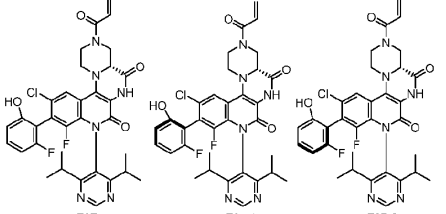
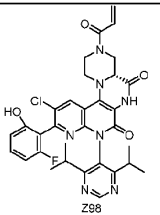
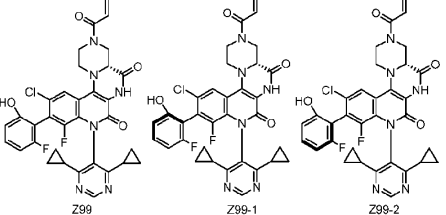
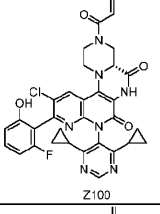
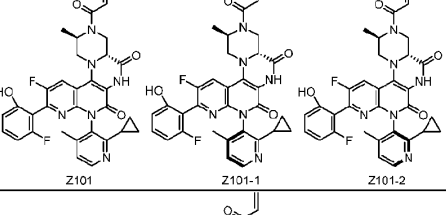
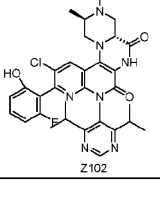
	 Z65-1 Z65-2 Z65-3 Z65-4	
67	 Z67 Z67-1 Z67-2 Z67-3 Z67-4	634.2
68	 Z68 Z68-1 Z68-2	611.3
69	 Z69 Z69-1 Z69-2	649.2
70	 Z70	632.2
71	 Z71 Z71-1 Z71-2	645.2

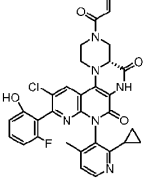
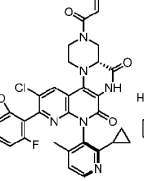
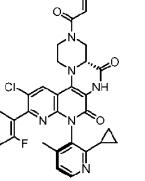
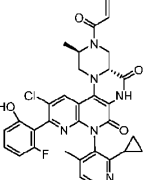
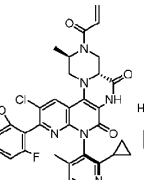
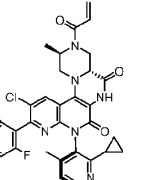
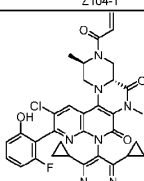
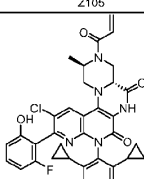
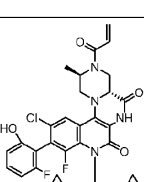
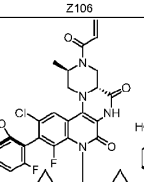
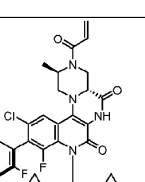
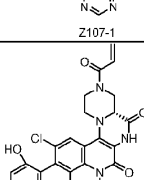
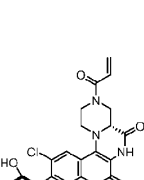
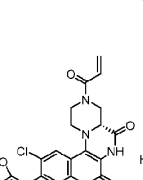
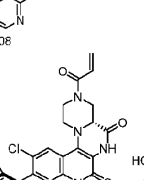
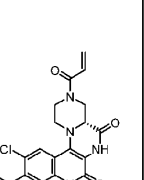
72	 Z72	642.2
73	 Z73 Z73-1 Z73-2	613.2
74	 Z74	660.2
75	 Z75 Z75-1 Z75-2	615.2
76	 Z76 Z76-1 Z76-2	629.2
77	 Z77	656.2
78	 Z78 Z78-1 Z78-2	673.2

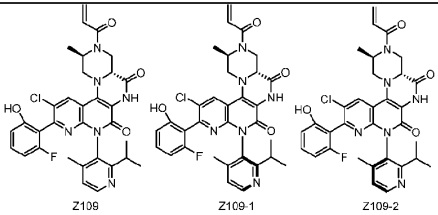
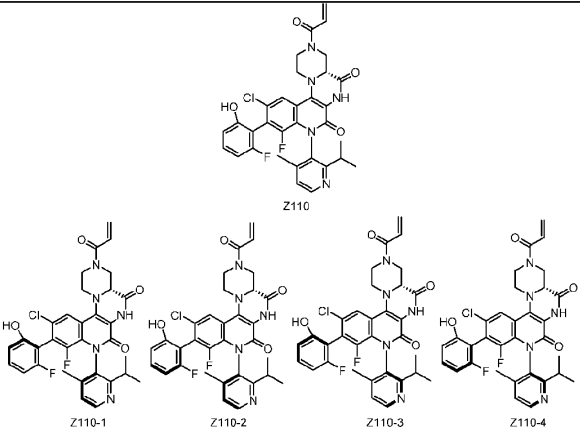
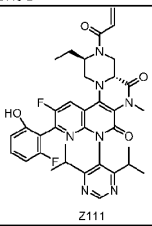
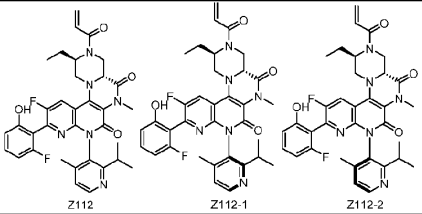
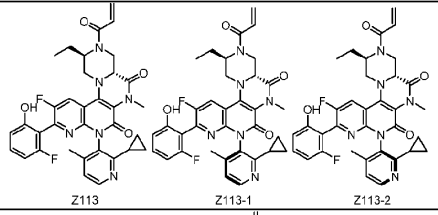
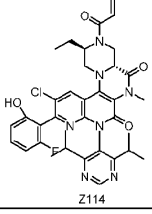
79	 Z79  Z79-1  Z79-2  Z79-3  Z79-4	632.2
80	 Z80  Z80-1  Z80-2	631.2
81	 Z81  Z81-1  Z81-2  Z81-3  Z81-4	634.2
82	 Z82  Z82-1  Z82-2	611.3
83	 Z83  Z83-1  Z83-2	666.2

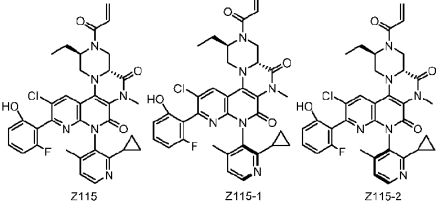
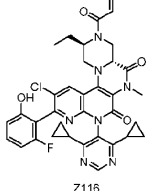
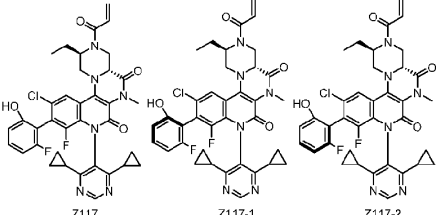
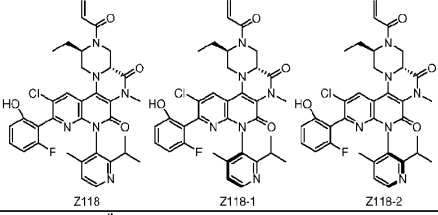
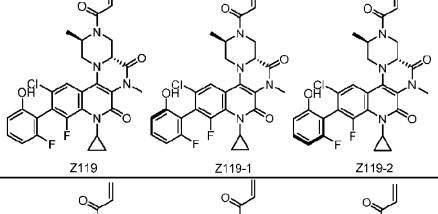
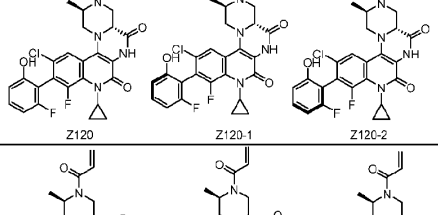
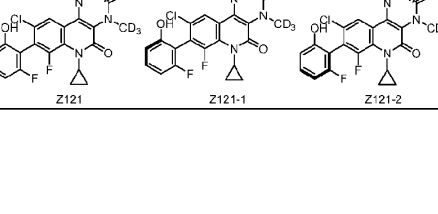
84	 Z84	649.2
85	 Z85 Z85-1 Z85-2	662.2
86	 Z86	645.2
87	 Z87 Z87-1 Z87-2	616.2
88	 Z88	663.3
89	 Z89 Z89-1 Z89-2	618.2
90	 Z90 Z90-1 Z90-2	632.2

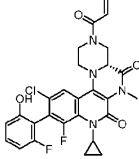
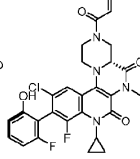
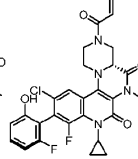
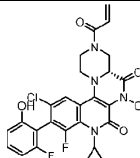
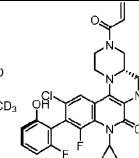
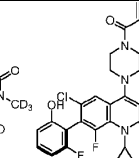
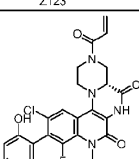
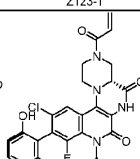
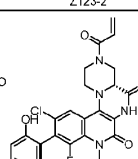
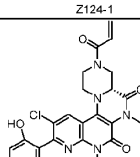
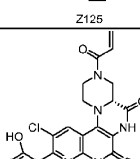
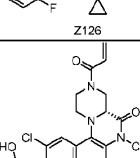
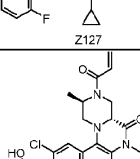
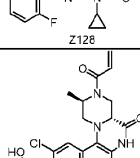
91	 Z91	659.2
92	 Z92 Z92-1 Z92-2	676.2
93	 Z93 Z93-1 Z93-2 Z93-3 Z93-4	635.2
94	 Z94 Z94-1 Z94-2	633.2
95	 Z95 Z95-1 Z95-2	634.2
96	 Z96	637.2

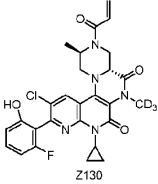
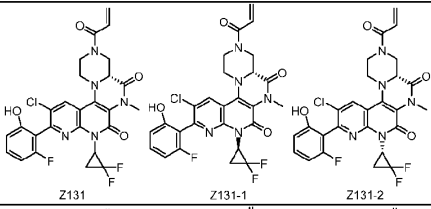
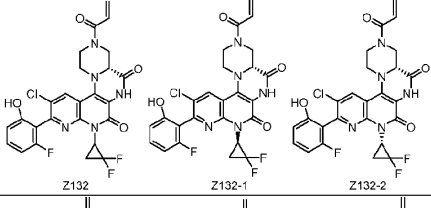
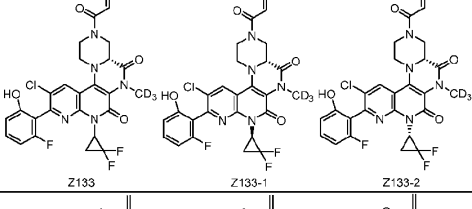
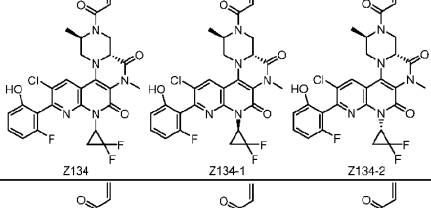
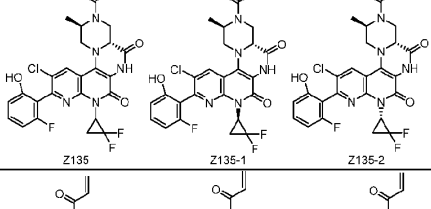
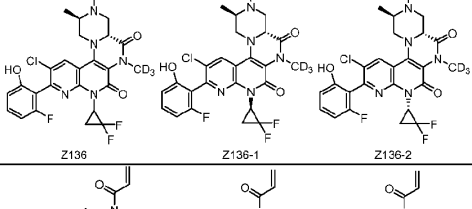
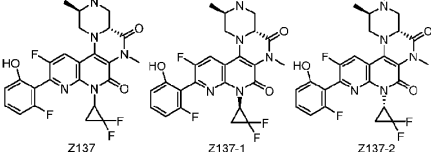
	 Z96-1 Z96-2 Z96-3 Z96-4	
97	 Z97 Z97-2	649.2
98	 Z98	632.2
99	 Z99 Z99-1 Z99-2	645.2
100	 Z100	628.2
101	 Z101 Z101-1 Z101-2	599.2
102	 Z102	646.2

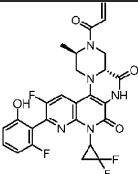
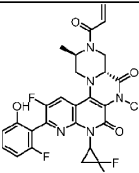
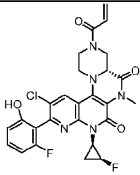
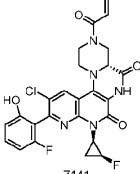
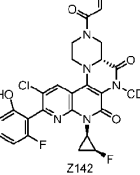
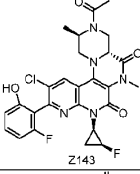
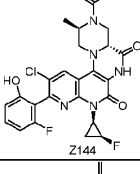
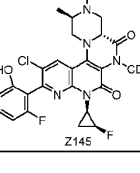
103	 Z103  Z103-1  Z103-2	601.2
104	 Z104  Z104-1  Z104-2	615.2
105	 Z105	656.2
106	 Z106	642.2
107	 Z107  Z107-1  Z107-2	659.2
108	 Z108  Z108-1  Z108-2  Z108-3  Z108-4	618.2

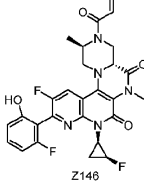
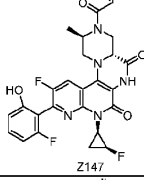
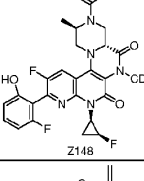
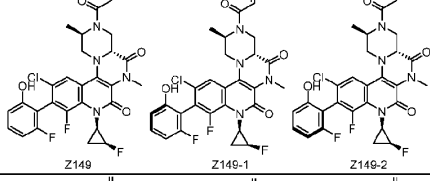
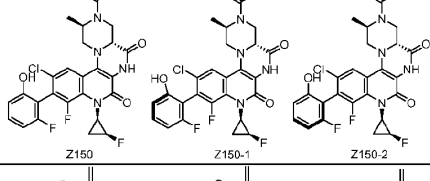
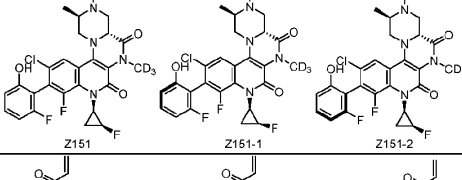
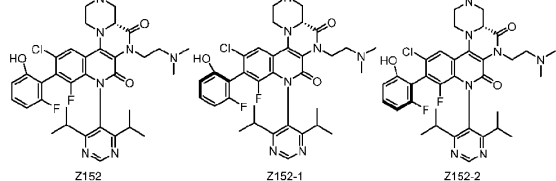
109	 Z109 Z109-1 Z109-2	617.2
110	 Z110 Z110-1 Z110-2 Z110-3 Z110-4	620.2
111	 Z111	658.3
112	 Z112 Z112-1 Z112-2	629.3
113	 Z113 Z113-1 Z113-2	627.2
114	 Z114	674.3

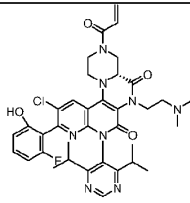
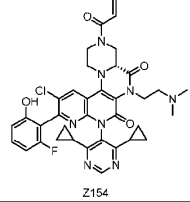
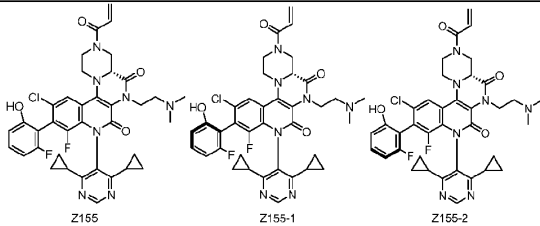
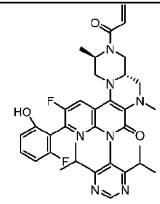
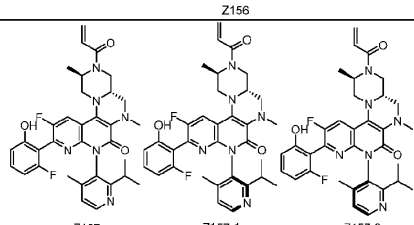
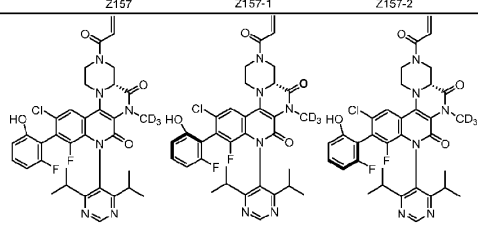
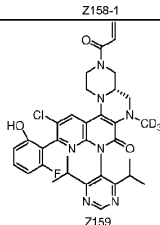
115	 Z115 Z115-1 Z115-2	643.2
116	 Z116	670.2
117	 Z117 Z117-1 Z117-2	687.2
118	 Z118 Z118-1 Z118-2	645.2
119	 Z119 Z119-1 Z119-2	555.2
120	 Z120 Z120-1 Z120-2	541.1
121	 Z121 Z121-1 Z121-2	558.2

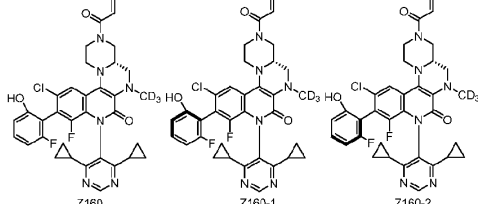
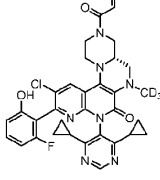
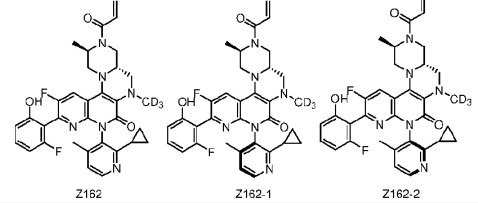
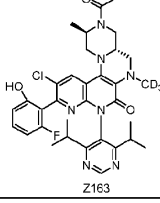
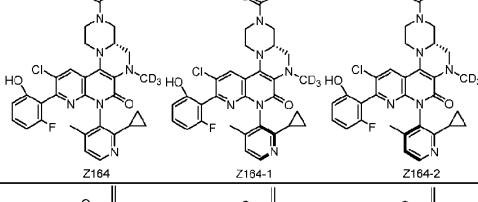
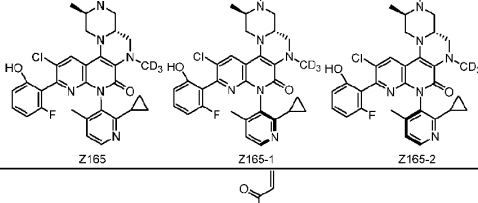
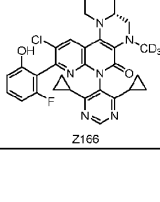
122	 Z122  Z122-1  Z122-2	541.1
123	 Z123  Z123-1  Z123-2	544.2
124	 Z124  Z124-1  Z124-2	527.1
125	 Z125	524.1
126	 Z126	510.1
127	 Z127	527.2
128	 Z128	538.2
129	 Z129	524.1

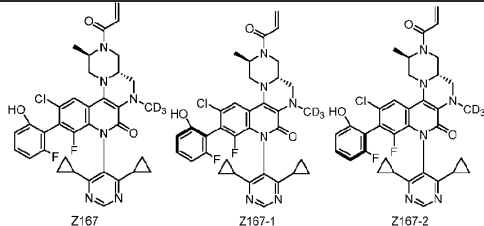
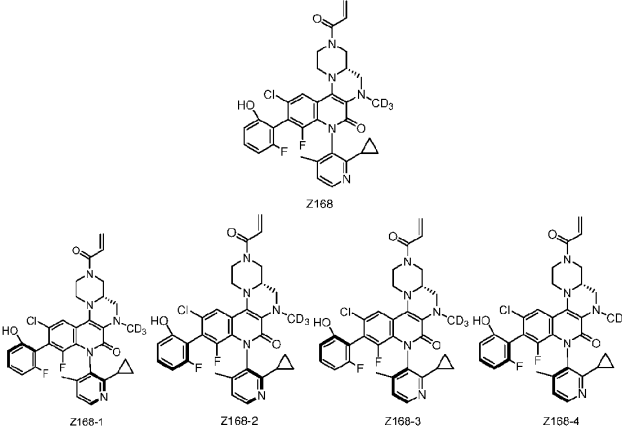
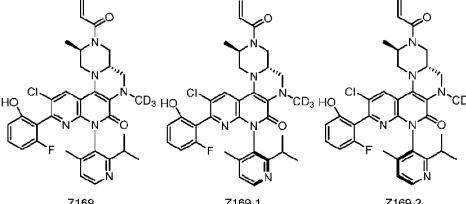
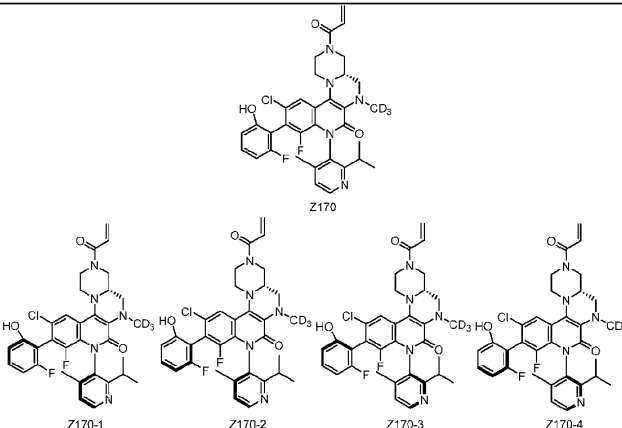
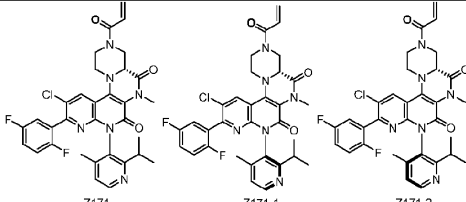
130		541.2
131		560.1
132		546.1
133		563.1
134		574.1
135		560.2
136		577.2
137		558.2

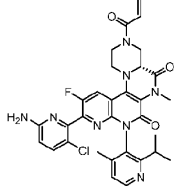
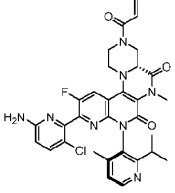
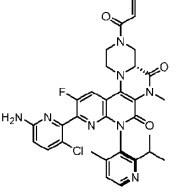
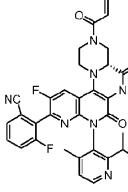
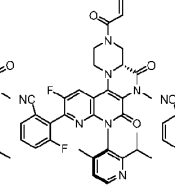
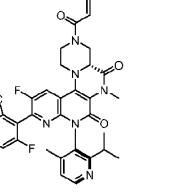
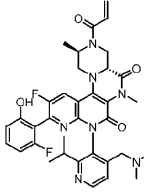
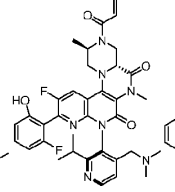
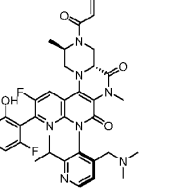
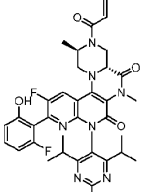
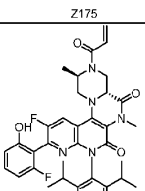
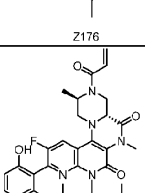
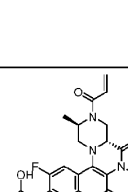
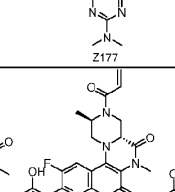
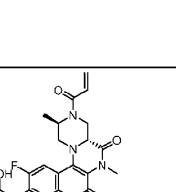
138	 Z138	544.2
139	 Z139	561.2
140	 Z140	542.1
141	 Z141	528.1
142	 Z142	545.2
143	 Z143	556.1
144	 Z144	542.1
145	 Z145	559.2

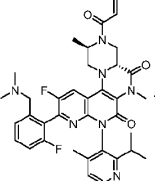
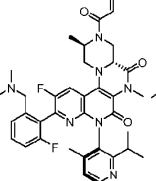
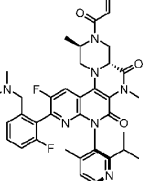
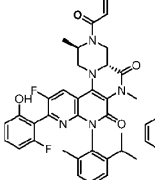
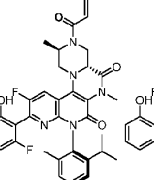
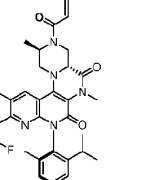
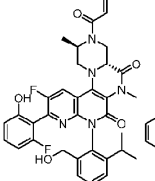
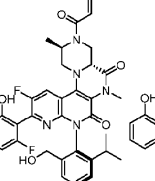
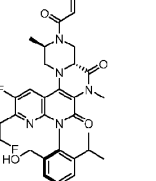
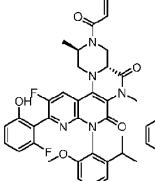
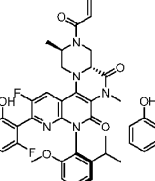
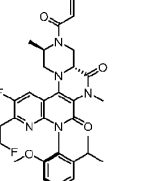
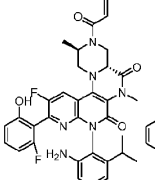
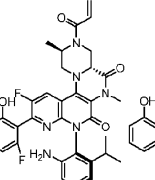
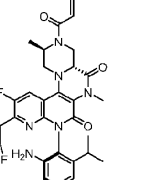
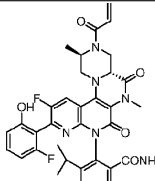
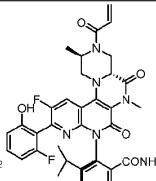
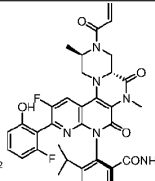
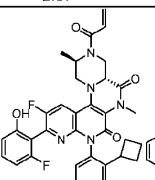
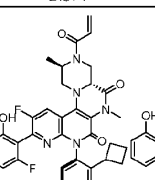
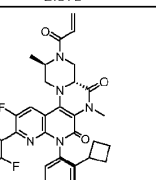
146	 Z146	540.2
147	 Z147	526.2
148	 Z148	543.2
149	 Z149 Z149-1 Z149-2	573.1
150	 Z150 Z150-1 Z150-2	559.1
151	 Z151 Z151-1 Z151-2	576.2
152	 Z152 Z152-1 Z152-2	720.3

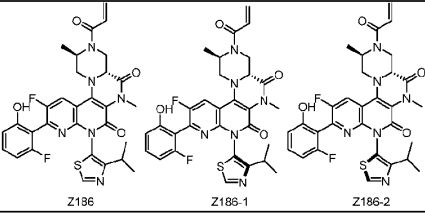
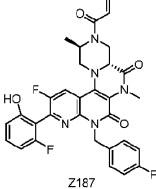
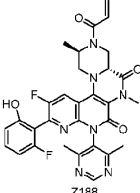
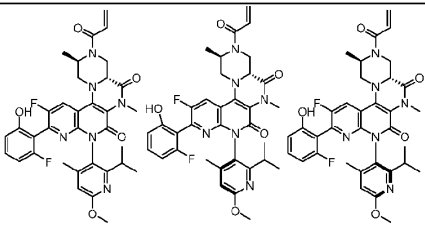
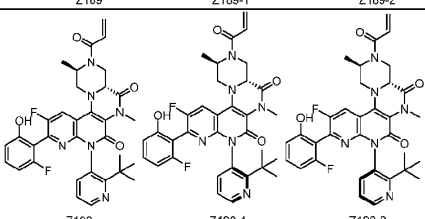
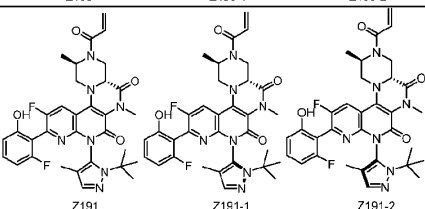
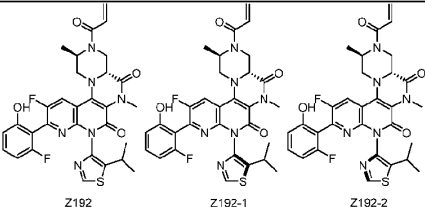
153	 Z153	703.3
154	 Z154	699.3
155	 Z155	716.2
156	 Z156	630.3
157	 Z157	601.3
158	 Z158	666.2
159	 Z159	635.3

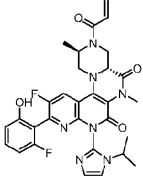
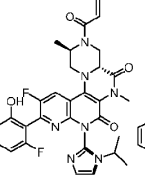
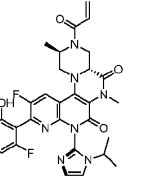
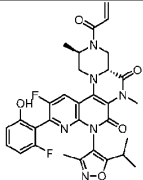
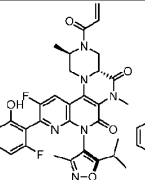
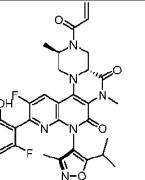
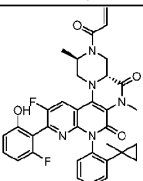
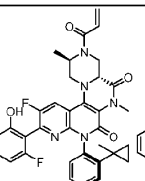
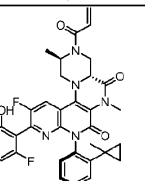
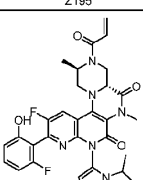
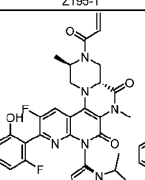
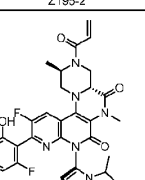
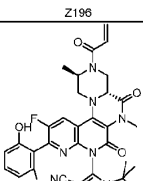
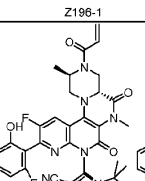
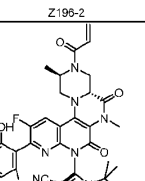
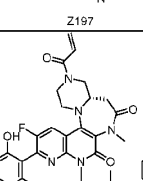
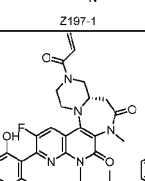
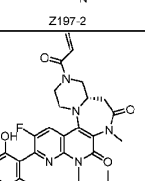
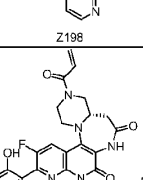
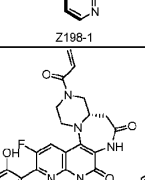
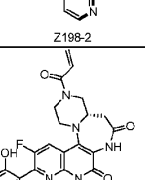
160	 Z160 Z160-1 Z160-2	648.2
161	 Z161	631.2
162	 Z162 Z162-1 Z162-2	602.3
163	 Z163	649.3
164	 Z164 Z164-1 Z164-2	604.2
165	 Z165 Z165-1 Z165-2	618.2
166	 Z166	645.3

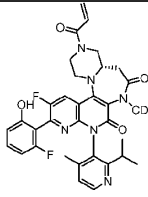
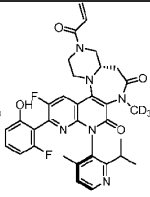
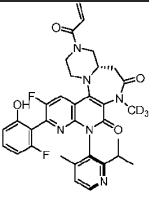
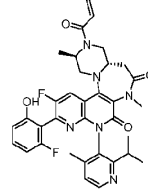
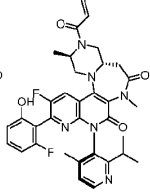
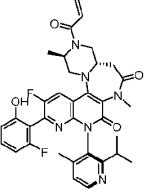
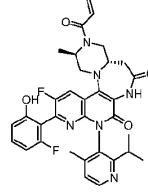
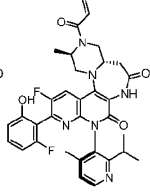
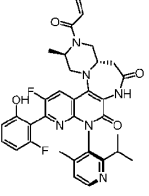
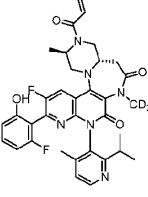
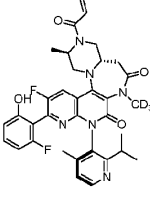
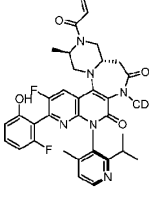
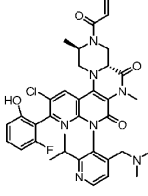
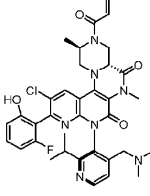
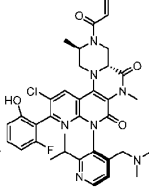
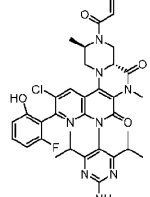
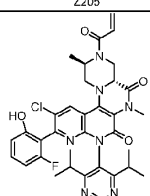
167	 Z167 Z167-1 Z167-2	662.2
168	 Z168 Z168-1 Z168-2 Z168-3 Z168-4	621.2
169	 Z169 Z169-1 Z169-2	620.3
170	 Z170 Z170-1 Z170-2 Z170-3 Z170-4	623.2
171	 Z171 Z171-1 Z171-2	619.2

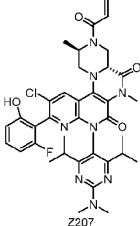
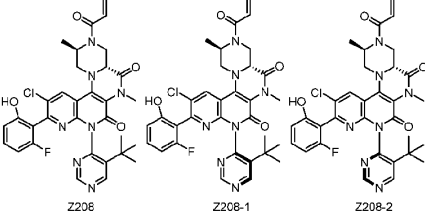
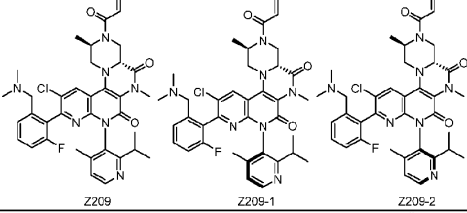
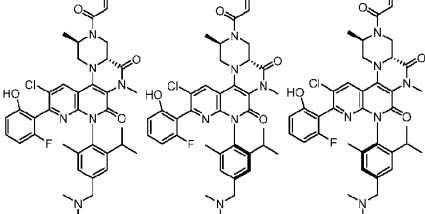
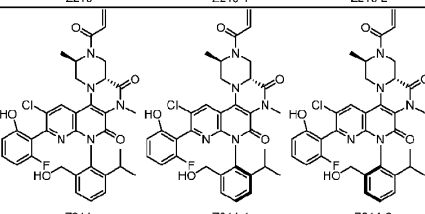
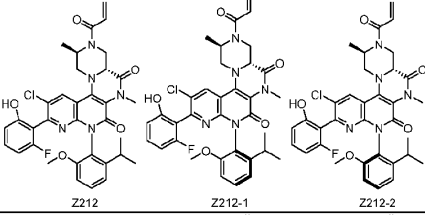
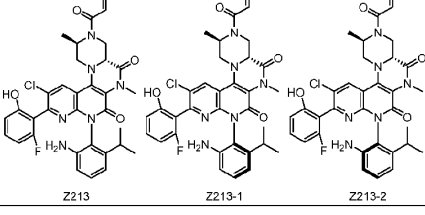
172	 Z172  Z172-1  Z172-2	617.2
173	 Z173  Z173-1  Z173-2	610.2
174	 Z174  Z174-1  Z174-2	658.3
175	 Z175	659.3
176	 Z176	658.3
177	 Z177	687.3
178	 Z178  Z178-1  Z178-2	616.2

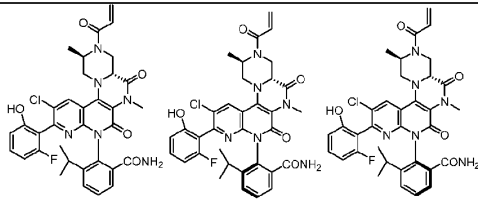
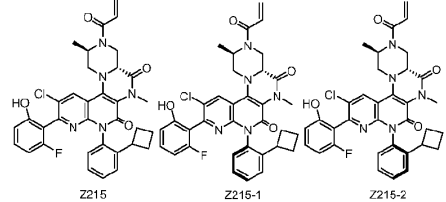
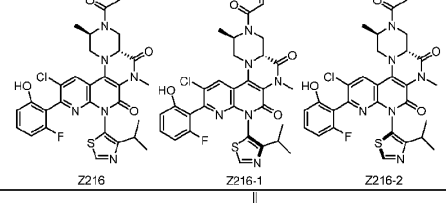
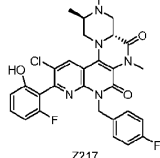
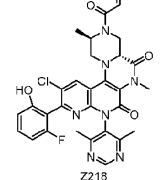
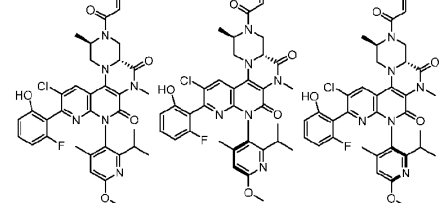
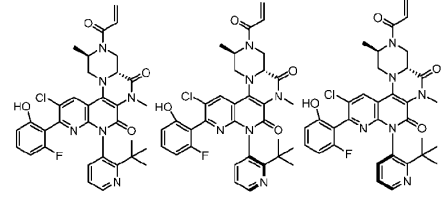
179	 Z179  Z179-1  Z179-2	656.3
180	 Z180  Z180-1  Z180-2	671.3
181	 Z181  Z181-1  Z181-2	630.2
182	 Z182  Z182-1  Z182-2	630.2
183	 Z183  Z183-1  Z183-2	615.2
184	 Z184  Z184-1  Z184-2	643.2
185	 Z185  Z185-1  Z185-2	612.2

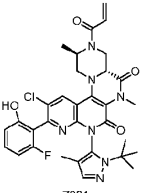
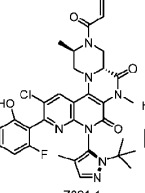
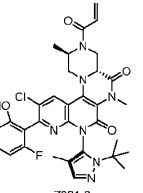
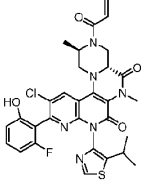
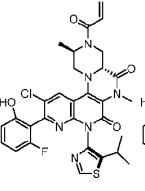
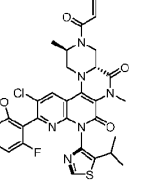
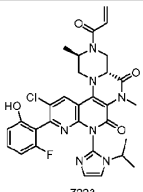
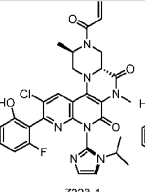
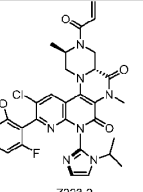
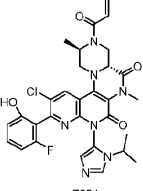
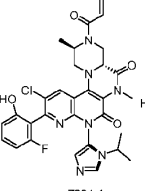
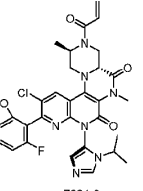
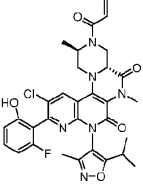
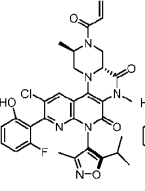
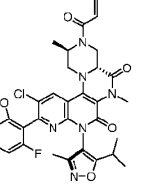
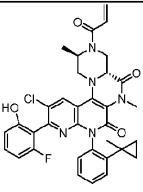
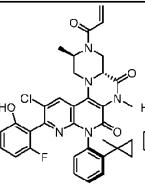
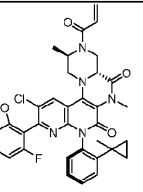
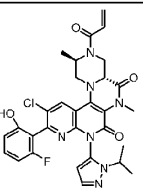
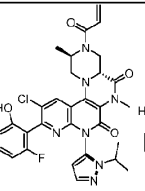
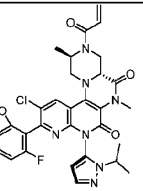
186	 Z186 Z186-1 Z186-2	607.2
187	 Z187	590.2
188	 Z188	588.2
189	 Z189 Z189-1 Z189-2	645.2
190	 Z190 Z190-1 Z190-2	615.2
191	 Z191 Z191-1 Z191-2	618.2
192	 Z192 Z192-1 Z192-2	607.2

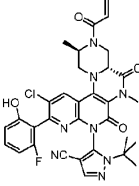
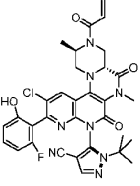
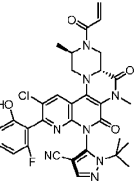
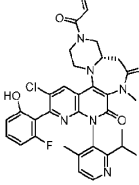
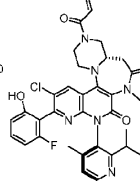
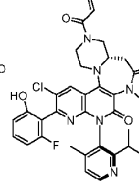
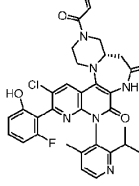
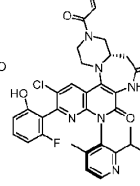
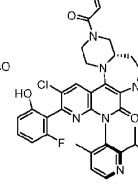
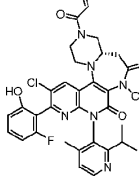
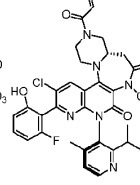
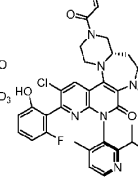
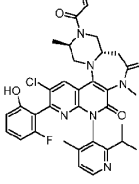
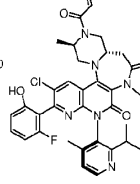
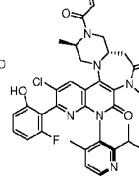
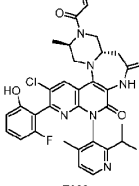
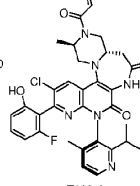
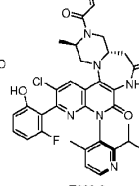
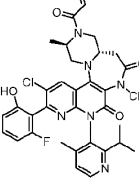
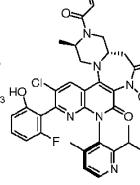
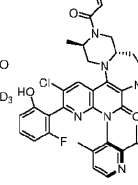
193	 Z193  Z193-1  Z193-2	590.2
194	 Z194  Z194-1  Z194-2	605.2
195	 Z195  Z195-1  Z195-2	612.2
196	 Z196  Z196-1  Z196-2	590.2
197	 Z197  Z197-1  Z197-2	629.2
198	 Z198  Z198-1  Z198-2	615.2
199	 Z199  Z199-1  Z199-2	601.2

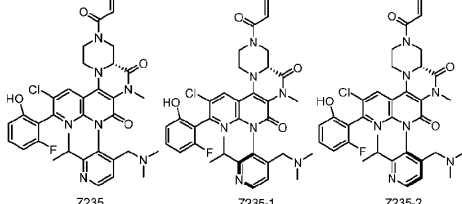
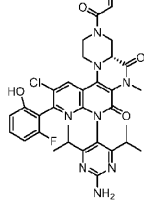
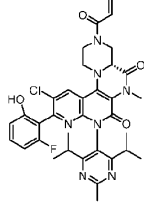
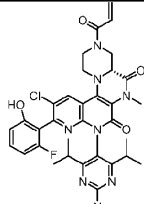
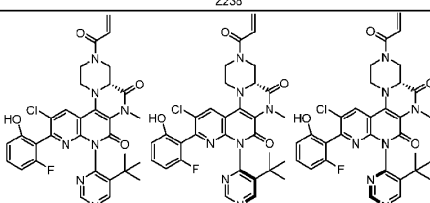
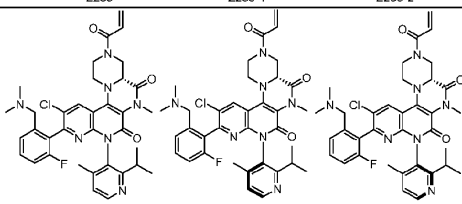
200	 Z200  Z200-1  Z200-2	618.3
201	 Z201  Z201-1  Z201-2	629.3
202	 Z202  Z202-1  Z202-2	615.2
203	 Z203  Z203-1  Z203-2	632.3
204	 Z204  Z204-1  Z204-2	674.3
205	 Z205	675.3
206	 Z206	674.3

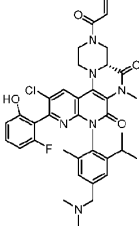
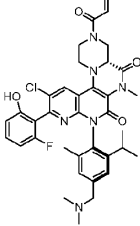
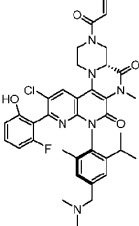
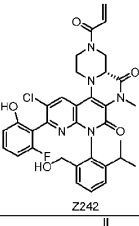
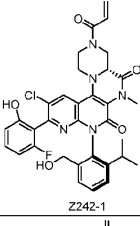
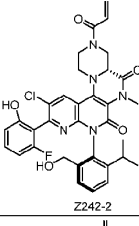
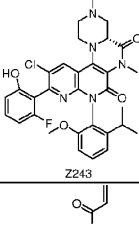
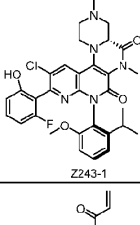
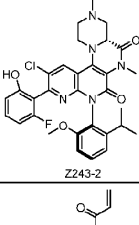
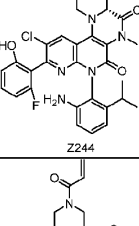
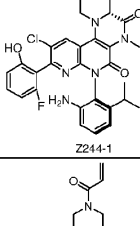
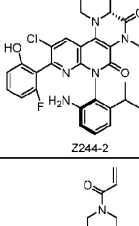
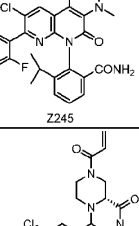
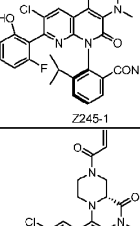
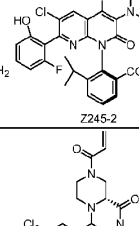
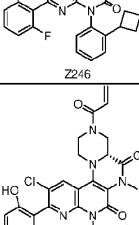
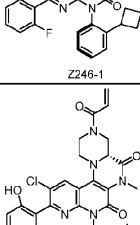
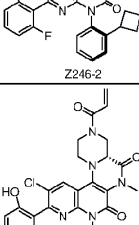
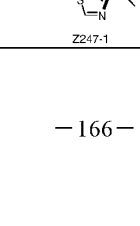
207	 Z207	703.3
208	 Z208 Z208-1 Z208-2	632.2
209	 Z209 Z209-1 Z209-2	672.3
210	 Z210 Z210-1 Z210-2	687.3
211	 Z211 Z211-1 Z211-2	646.2
212	 Z212 Z212-1 Z212-2	646.2
213	 Z213 Z213-1 Z213-2	631.2

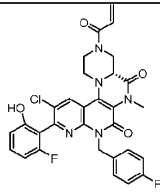
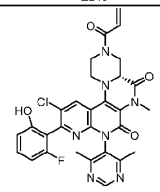
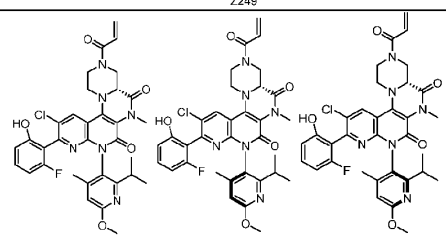
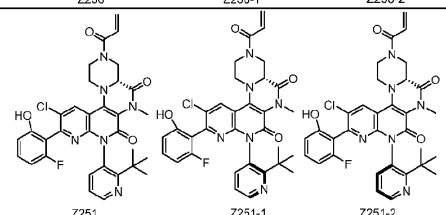
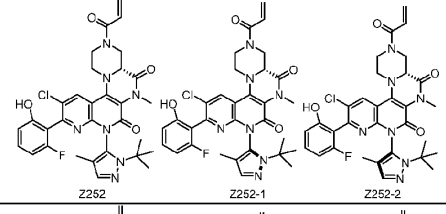
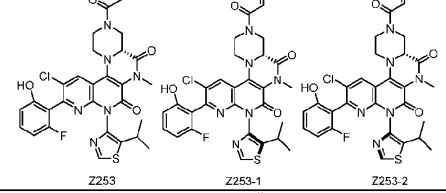
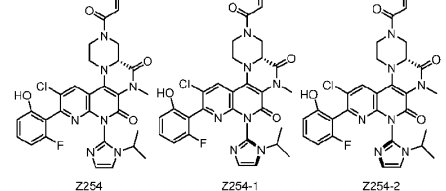
214	 Z214 Z214-1 Z214-2	659.2
215	 Z215 Z215-1 Z215-2	628.2
216	 Z216 Z216-1 Z216-2	623.2
217	 Z217	606.2
218	 Z218	604.2
219	 Z219 Z219-1 Z219-2	661.2
220	 Z220 Z220-1 Z220-2	631.2

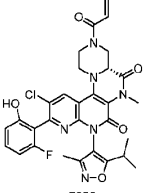
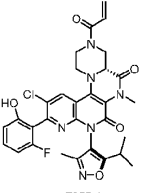
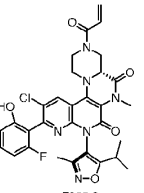
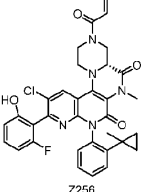
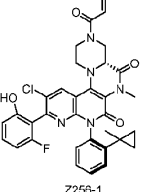
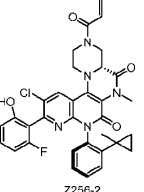
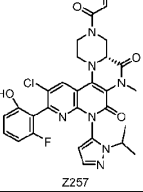
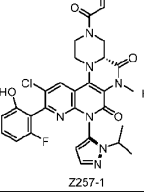
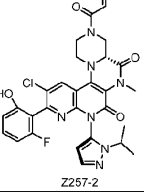
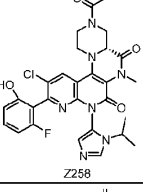
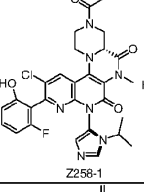
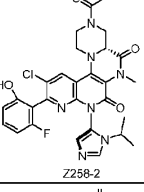
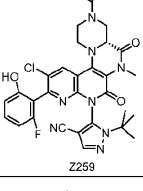
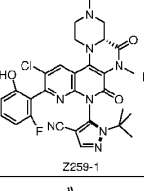
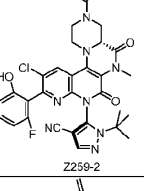
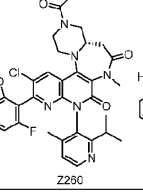
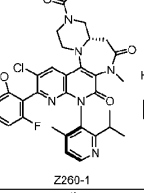
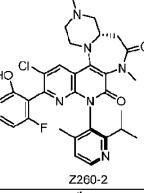
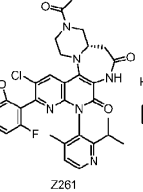
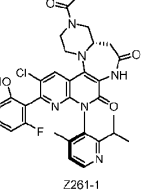
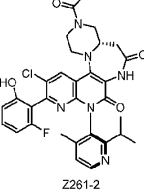
221	 Z221  Z221-1  Z221-2	634.2
222	 Z222  Z222-1  Z222-2	623.2
223	 Z223  Z223-1  Z223-2	606.2
224	 Z224  Z224-1  Z224-2	606.2
225	 Z225  Z225-1  Z225-2	621.2
226	 Z226  Z226-1  Z226-2	628.2
227	 Z227  Z227-1  Z227-2	606.2

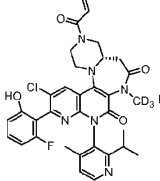
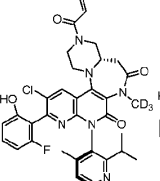
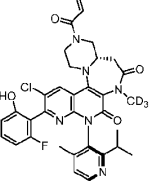
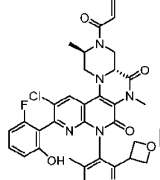
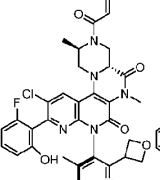
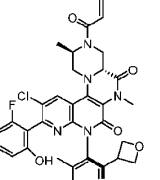
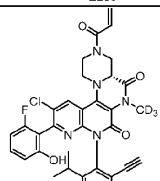
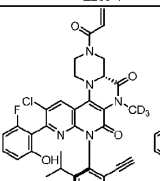
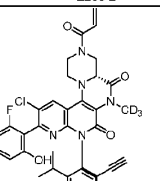
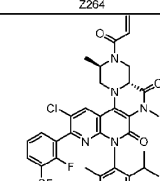
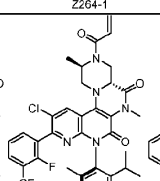
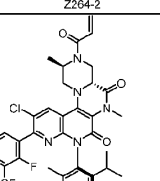
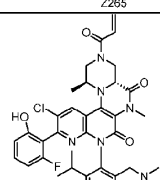
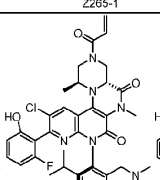
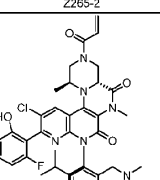
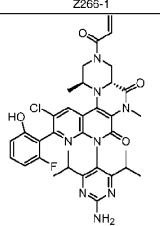
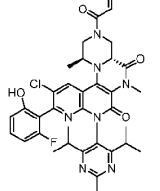
228	 Z228  Z228-1  Z228-2	645.2
229	 Z229  Z229-1  Z229-2	631.2
230	 Z230  Z230-1  Z230-2	617.2
231	 Z231  Z231-1  Z231-2	634.2
232	 Z232  Z232-1  Z232-2	645.2
233	 Z233  Z233-1  Z233-2	631.2
234	 Z234  Z234-1  Z234-2	648.3

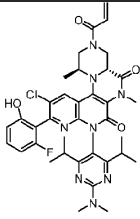
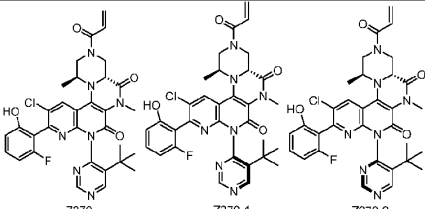
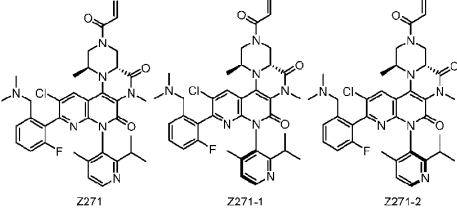
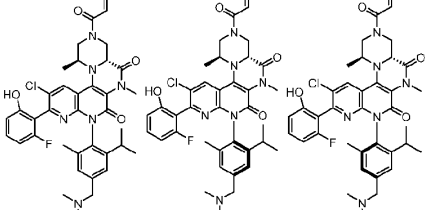
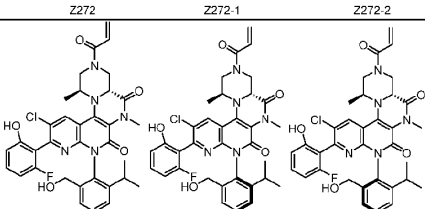
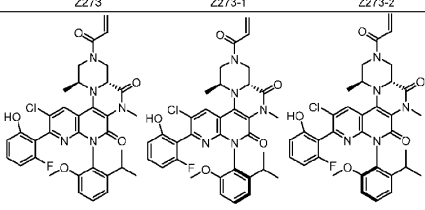
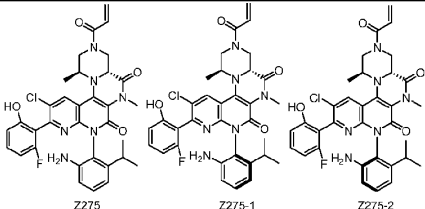
235	 Z235 Z235-1 Z235-2	660.2
236	 Z236	661.2
237	 Z237	660.2
238	 Z238	689.3
239	 Z239 Z239-1 Z239-2	618.2
240	 Z240 Z240-1 Z240-2	658.3

241	 Z241  Z241-1  Z241-2	673.3
242	 Z242  Z242-1  Z242-2	632.2
243	 Z243  Z243-1  Z243-2	632.2
244	 Z244  Z244-1  Z244-2	617.2
245	 Z245  Z245-1  Z245-2	645.2
246	 Z246  Z246-1  Z246-2	614.2
247	 Z247  Z247-1  Z247-2	609.1

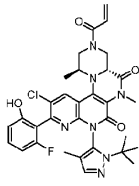
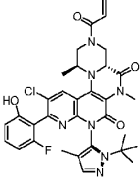
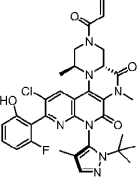
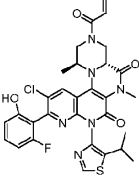
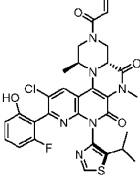
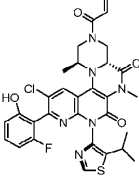
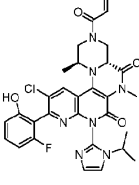
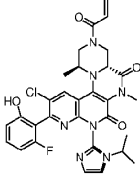
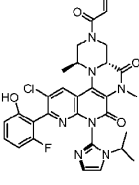
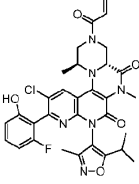
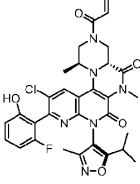
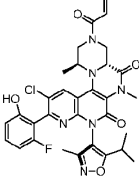
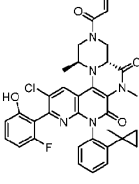
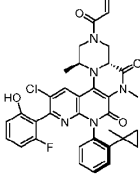
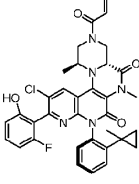
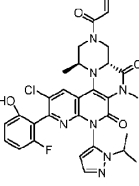
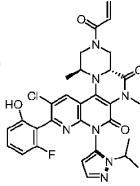
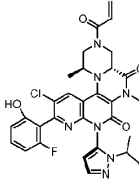
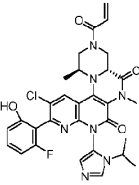
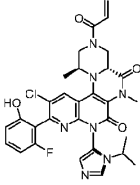
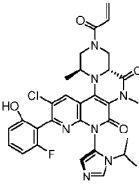
248	 Z248	592.1
249	 Z249	590.2
250	 Z250 Z250-1 Z250-2	647.2
251	 Z251 Z251-1 Z251-2	617.2
252	 Z252 Z252-1 Z252-2	620.2
253	 Z253 Z253-1 Z253-2	609.1
254	 Z254 Z254-1 Z254-2	592.2

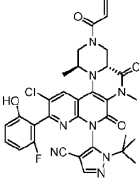
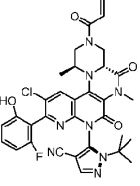
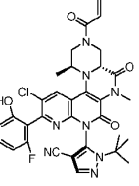
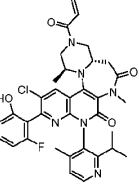
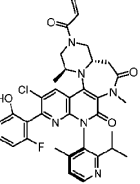
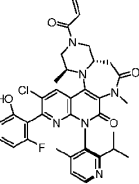
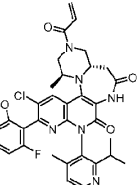
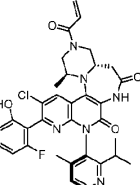
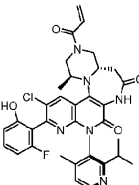
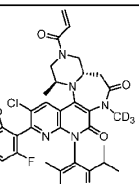
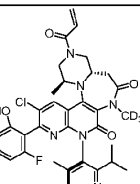
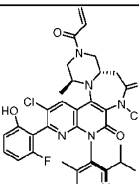
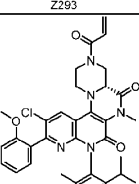
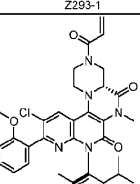
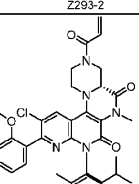
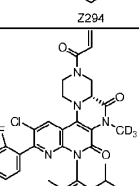
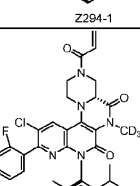
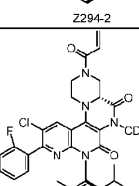
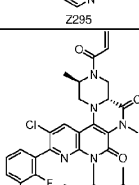
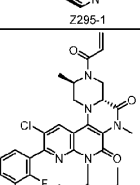
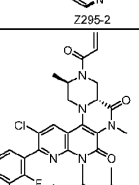
255	 Z255  Z255-1  Z255-2	607.2
256	 Z256  Z256-1  Z256-2	614.2
257	 Z257  Z257-1  Z257-2	592.2
258	 Z258  Z258-1  Z258-2	592.2
259	 Z259  Z259-1  Z259-2	631.2
260	 Z260  Z260-1  Z260-2	631.2
261	 Z261  Z261-1  Z261-2	617.2

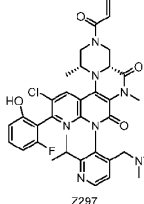
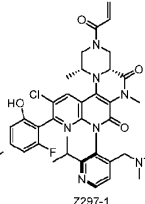
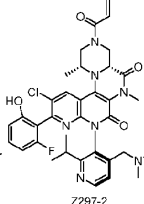
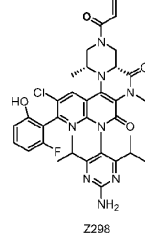
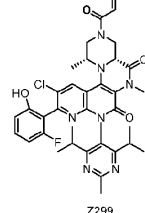
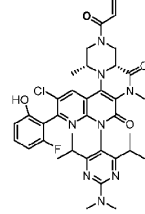
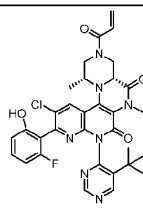
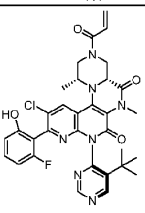
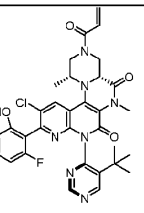
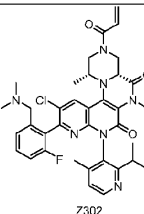
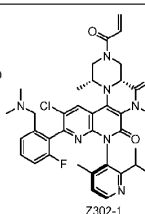
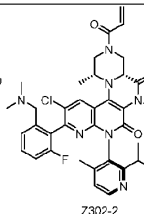
262	 Z262  Z262-1  Z262-2	634.2
263	 Z263  Z263-1  Z263-2	645.2
264	 Z264  Z264-1  Z264-2	630.2
265	 Z265  Z265-1  Z265-2	683.2
266	 Z266  Z266-1  Z266-1	674.3
267	 Z267	675.3
268	 Z268	674.3

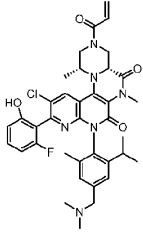
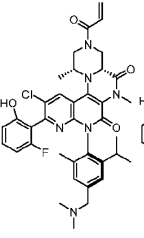
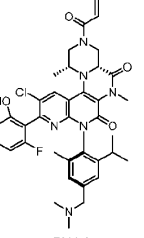
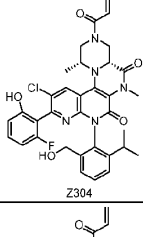
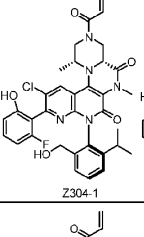
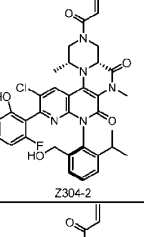
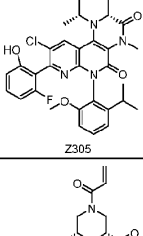
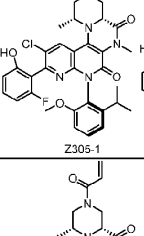
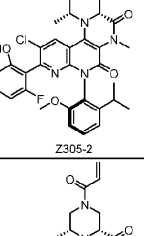
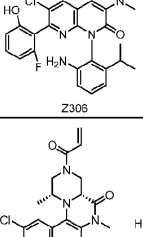
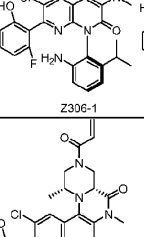
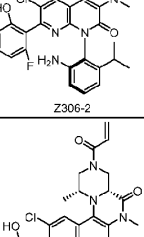
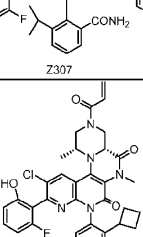
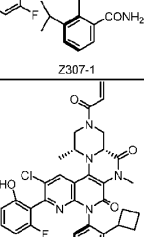
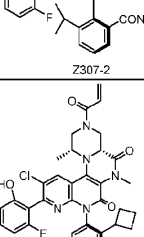
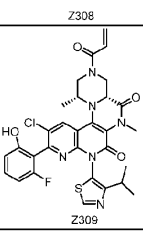
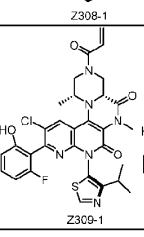
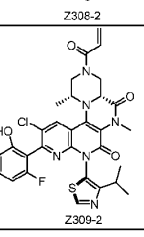
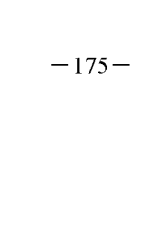
269	 Z269	703.3
270	 Z270 Z270-1 Z270-2	632.2
271	 Z271 Z271-1 Z271-2	672.3
272	 Z272 Z272-1 Z272-2	687.3
273	 Z273 Z273-1 Z273-2	646.2
274	 Z274 Z274-1 Z274-2	646.2
275	 Z275 Z275-1 Z275-2	631.2

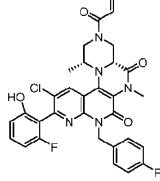
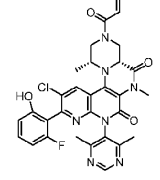
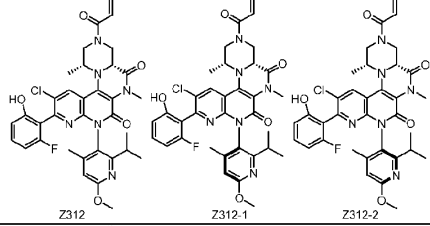
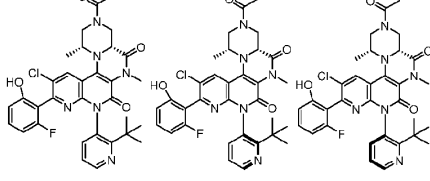
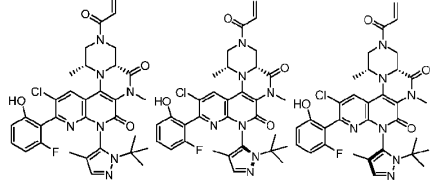
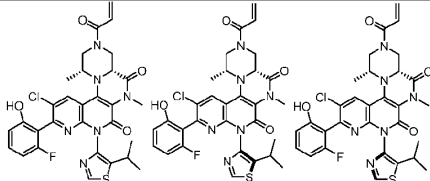
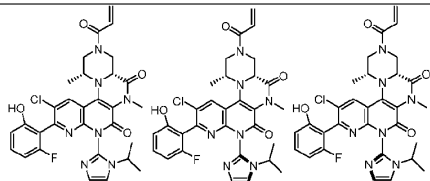
276	Z276 Z276-1 Z276-2	659.2
277	Z277 Z277-1 Z277-2	628.2
278	Z278 Z278-1 Z278-2	623.2
279	Z279	606.2
280	Z280	604.2
281	Z281 Z281-1 Z281-2	661.2
282	Z282 Z282-1 Z282-2	631.2

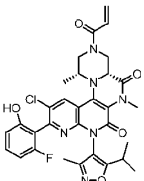
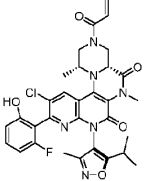
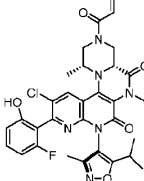
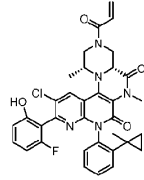
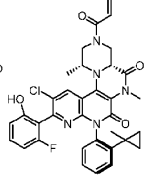
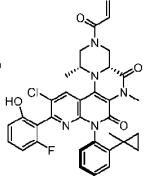
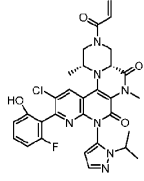
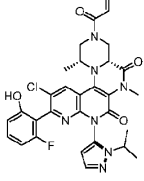
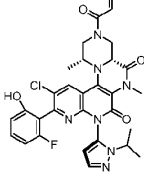
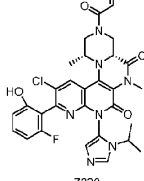
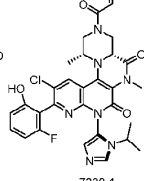
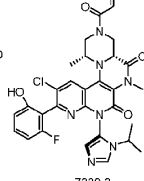
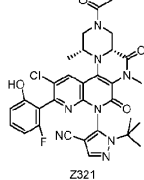
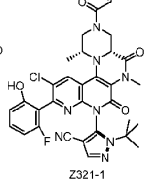
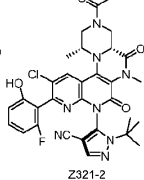
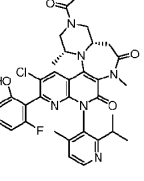
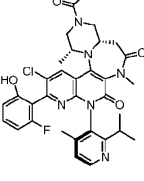
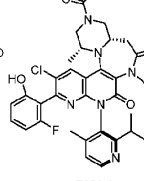
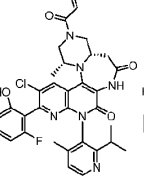
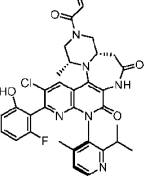
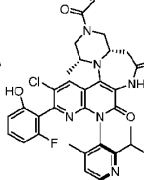
283	 Z283  Z283-1  Z283-2	634.2
284	 Z284  Z284-1  Z284-2	623.2
285	 Z285  Z285-1  Z285-2	606.2
286	 Z286  Z286-1  Z286-2	621.2
287	 Z287  Z287-1  Z287-2	628.2
288	 Z288  Z288-1  Z288-2	606.2
289	 Z289  Z289-1  Z289-2	606.2

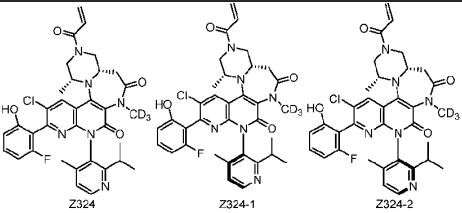
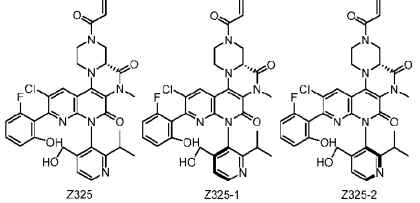
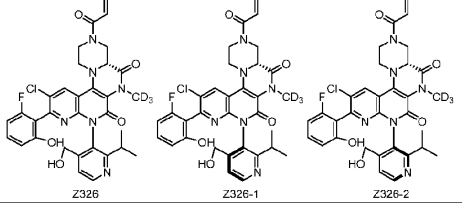
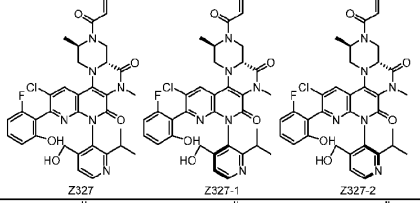
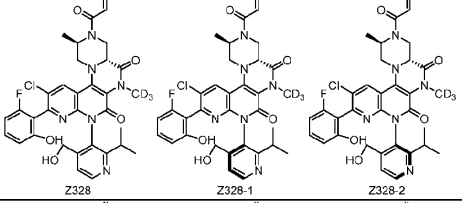
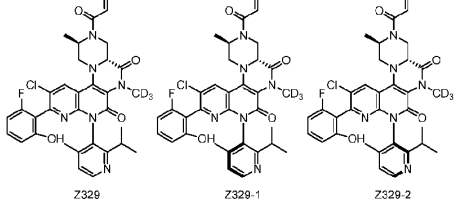
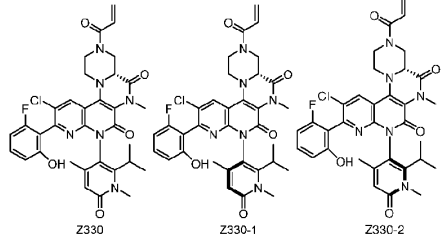
290	 Z290  Z290-1  Z290-2	645.2
291	 Z291  Z291-1  Z291-2	645.2
292	 Z292  Z292-1  Z292-2	631.2
293	 Z293  Z293-1  Z293-2	648.3
294	 Z294  Z294-1  Z294-2	613.2
295	 Z295  Z295-1  Z295-2	604.2
296	 Z296  Z296-1  Z296-2	649.2

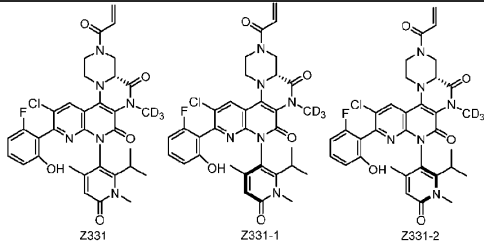
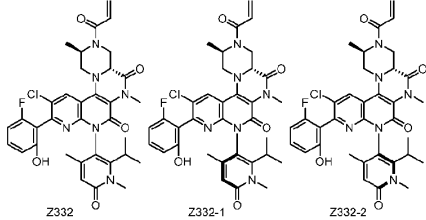
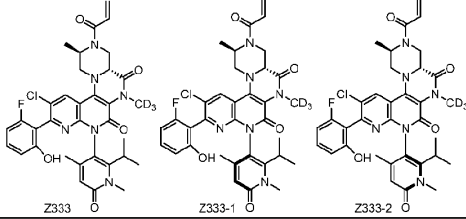
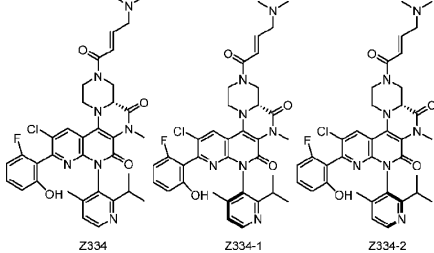
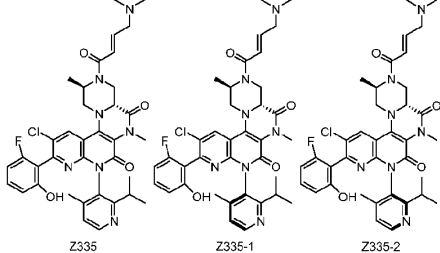
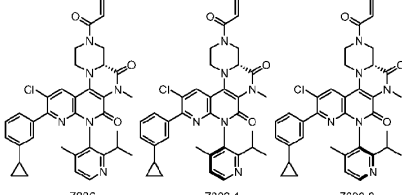
297	 Z297  Z297-1  Z297-2	674.3
298	 Z298	675.3
299	 Z299	674.3
300	 Z300	703.3
301	 Z301  Z301-1  Z301-2	632.2
302	 Z302  Z302-1  Z302-2	672.3

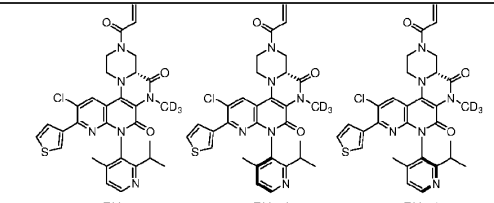
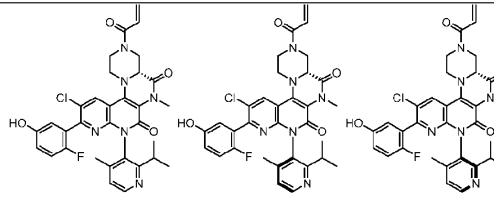
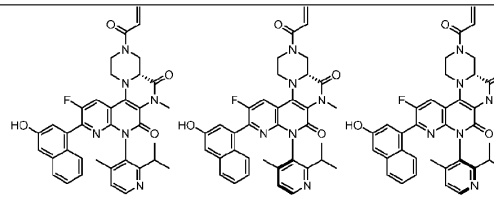
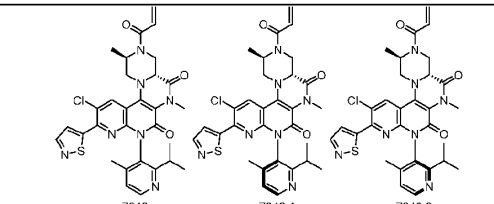
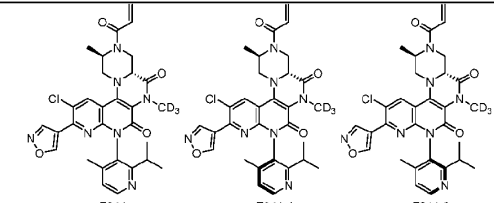
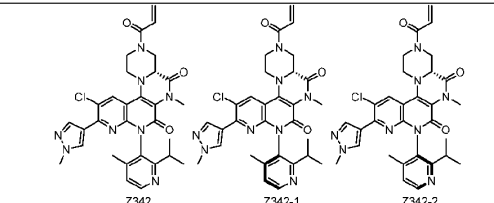
303	 Z303  Z303-1  Z303-2	687.3
304	 Z304  Z304-1  Z304-2	646.2
305	 Z305  Z305-1  Z305-2	646.2
306	 Z306  Z306-1  Z306-2	631.2
307	 Z307  Z307-1  Z307-2	659.2
308	 Z308  Z308-1  Z308-2	628.2
309	 Z309  Z309-1  Z309-2	623.2

310	 Z310	606.2
311	 Z311	604.2
312	 Z312 Z312-1 Z312-2	661.2
313	 Z313 Z313-1 Z313-2	631.2
314	 Z314 Z314-1 Z314-2	634.2
315	 Z315 Z315-1 Z315-2	623.2
316	 Z316 Z316-1 Z316-2	606.2

317	 Z317  Z317-1  Z317-2	621.2
318	 Z318  Z318-1  Z318-2	628.2
319	 Z319  Z319-1  Z319-2	606.2
320	 Z320  Z320-1  Z320-2	606.2
321	 Z321  Z321-1  Z321-2	645.2
322	 Z322  Z322-1  Z322-2	645.2
323	 Z323  Z323-1  Z323-2	631.2

324	 Z324 Z324-1 Z324-2	648.3
325	 Z325 Z325-1 Z325-2	633.2
326	 Z326 Z326-1 Z326-2	636.2
327	 Z327 Z327-1 Z327-2	647.2
328	 Z328 Z328-1 Z328-2	650.2
329	 Z329 Z329-1 Z329-2	634.2
330	 Z330 Z330-1 Z330-2	647.2

331	 Z331 Z331-1 Z331-2	650.2
332	 Z332 Z332-1 Z332-2	661.2
333	 Z333 Z333-1 Z333-2	664.2
334	 Z334 Z334-1 Z334-2	674.3
335	 Z335 Z335-1 Z335-2	688.3
336	 Z336 Z336-1 Z336-2	623.2

337	 Z337 Z337-1 Z337-2	592.2
338	 Z338 Z338-1 Z338-2	617.2
339	 Z339 Z339-1 Z339-2	633.3
340	 Z340 Z340-1 Z340-2	604.2
341	 Z341 Z341-1 Z341-2	591.2
342	 Z342 Z342-1 Z342-2	587.2

测试例 1 细胞增殖抑制实验

NCI-H358 为 Kras G12C 突变的人非小细胞肺癌细胞株, 培养于 10%FBS RPMI-1640 培养基中; A549 为 Kras G12S 突变的人肺腺癌细胞株, 培养于 10%FBS F-12K 培养基中。取对数生长期的细胞, 胰酶 EDTA 消化细胞收集计数并使用 2%FBS RPMI-1640 培养基将 H358 调整至 1.8E4 细胞/ml, 用 2%FBS F-12K 培养基将 A549 调整至 8.9E3 细胞/ml; 分别接种 800 个(45μl) H358 或 400 个(45μl) A549 细胞于 384 孔球体板中, 培养过夜建立 3D 细胞模型。使用 DMSO 配制 1000X 的化合物 3.16 倍梯度浓度储液, 使用 2%FBS 培养基稀释 100 倍至 10X 化合物储液, 于细胞接种后的第二天, 每个细胞培养孔加入 5μl

10X 化合物储液,终浓度为 1X,DMSO 含量为 0.1%。使用 DMSO 作为实验对照(control), 2%FBS 培养基作为空白对照(blank)。加入化合物细胞培养 5 天后,每孔加入 25 μ l CellTiter-Glo 工作液,400rpm 混匀孵育 30 分钟,室温静置 30 分钟后转移 40 μ l 混液到白色底透 384 孔板中,读取 luminescence 化学发光值,计算细胞增殖抑制率 $IR(\%) = (RLU_{\text{对照}} - RLU_{\text{化合物}}) / (RLU_{\text{对照}} - RLU_{\text{空白}}) \times 100\%$,使用 Prism 6 四参数法拟合化合物梯度稀释浓度和对应的细胞增殖抑制率,计算出 IC_{50} 值。从结果可知,本发明的示例化合物对 Kras G12C 突变的 NCI-H358 细胞具有较高的抑制活性,其 IC_{50} 低于 1000nM;或低于 500nM,或低于 100nM;而对 A549 细胞的抑制活性较低,其 IC_{50} 超过 5000nM。示例化合物的结果如下表 1 所示。

10 表 1 化合物对 H358 和 A549 细胞的抑制活性

化合物编号	H358 $IC_{50}(\mu M)$	A549 $IC_{50}(\mu M)$	化合物编号	H358 $IC_{50}(\mu M)$	A549 $IC_{50}(\mu M)$
Z1	0.031	>10	Z31	0.017	9.494
Z2	0.773	>10	Z32	0.064	>30
Z1-1	0.031	10.716	Z33-1	0.074	>30
Z1-2	0.198	16.482	Z33-2	0.034	>30
Z3a	0.017	>10	Z34-1	0.078	>30
Z3	0.016	>10	Z34-2	0.007	>30
Z6	0.035	11.312	Z35	0.006	28.208
Z9	0.032	-	Z35-1	0.037	>30
Z9-1	0.218	>10	Z35-2	0.006	>30
Z9-2	0.015	>10	Z36-1	0.588	>30
Z10	0.008	12.125	Z36-2	0.018	28.025
Z10-1	0.070	>10	Z37	0.001	8.572
Z10-2	0.004	24.640	Z37-1	0.0007	>30
Z21	0.023	>30	Z37-2	0.165	3.322
Z21-1	0.027	>30	Z38-1	0.007	>30
Z21-2	0.407	>30	Z38-2	0.513	>30
Z22	0.067	>30	Z39-1	0.0006	>30
Z23	0.002	10.482	Z39-2	0.316	7.781
Z24	0.003	28.067	Z40	0.011	>30
Z24-1	0.028	>30	Z41	0.017	>30
Z24-2	0.003	11.308	Z42	0.053	>30
Z25	0.004	28.332	Z43	0.049	29.234
Z25-1	0.050	>30	Z44a	0.024	9.237
Z25-2	0.003	>30	Z44	0.011	>30
Z26	0.002	12.856	Z45	0.013	>30

Z26-1	0.042	>30	Z46	0.012	10.306
Z26-2	0.003	>30	Z47	0.031	>30
Z27	0.002	10.123	Z48	0.003	>10
Z27-1	0.012	12.705	Z49-1	0.009	9.417
Z27-2	0.001	18.995	Z49-2	0.044	>30
Z28	0.090	16.881	Z50	0.0005	28.289
Z29	0.166	21.794	Z50-1	0.0003	>30
Z30	0.051	>30	Z50-2	0.320	3.872
Z30-1	0.804	>30	Z48'-1	0.828	-
Z30-2	0.047	>30	Z48'-2	>1	-

从表 1 可以看出, 本发明的示例化合物对 Kras G12C 突变的 NCI-H358 细胞具有较高的抑制活性, 而对 A549 细胞的抑制活性较低, 具有明显的选择抑制活性。

测试例 2 细胞 p-ERK 检测实验

- MIA PaCa2 为 Kras G12C 突变的人胰腺癌细胞株, 培养于 10%FBS + 2.5% Horse serum DMEM 培养基中。取对数生长期的细胞, 酶 EDTA 消化细胞收集计数并接种 2.5×10^4 个细胞于 96 孔细胞培养板中, 培养过夜。使用 DMSO 配制 1000X 的化合物 3.16 倍梯度浓度储液, 使用培养基稀释 200 倍至 5X 化合物储液, 于细胞接种后的第二天, 每个细胞培养孔加入 5X 化合物储液, 终浓度为 1X, DMSO 含量为 0.1%。使用 DMSO 作为实验对照(control)。加入化合物培养两小时之后, 去除残留的培养基。每孔加入 50ul cell lysis buffer, 混匀孵育 30 分钟后转移 16ul 混液至白色底不透的 96 孔板中, blank 孔则加入 16ul cell lysis buffer。转移完毕之后每个孔加入 4ul p-ERK HTRF 抗体混合液, 孵育 4 小时后读取荧光值。计算化合物的抑制率 $IR(\%) = (RLU_{\text{对照}} - RLU_{\text{化合物}}) / (RLU_{\text{对照}} - RLU_{\text{空白}}) \times 100\%$, 使用 Prism 8 四参数法拟合化合物梯度稀释浓度和对应的细胞增殖抑制率, 计算出 IC₅₀ 值。从结果可知, 本发明的示例化合物对 Kras G12C 蛋白突变的细胞通道下游的磷酸化 ERK 的水平具有较好的抑制活性, 其 IC₅₀ 低于 10 μ M; 或低于 1000nM, 或低于 100nM。示例化合物的结果如下表 2 所示。

表 2 化合物对 p-ERK 的抑制活性

化合物编号	p-ERK IC ₅₀ (μ M)	化合物编号	p-ERK IC ₅₀ (μ M)
Z1	0.432	Z34-1	0.578
Z1-1	0.512	Z34-2	0.051
Z3a	0.273	Z35	0.083
Z3	0.160	Z35-1	0.249
Z6	0.313	Z35-2	0.049
Z9	0.187	Z36-2	0.188
Z9-2	0.221	Z37	0.021
Z10	0.075	Z37-1	0.011
Z10-1	0.460	Z38-1	0.212

Z10-2	0.034	Z39-1	0.011
Z21	0.271	Z40	0.078
Z21-1	0.428	Z41	0.279
Z23	0.017	Z42	0.566
Z24	0.113	Z43	0.439
Z24-1	0.536	Z44a	0.170
Z24-2	0.061	Z44	0.088
Z25	0.051	Z45	0.122
Z25-2	0.029	Z46	0.224
Z26	0.039	Z48	0.052
Z26-2	0.062	Z49-1	0.114
Z27	0.029	Z50	0.007
Z27-1	0.157	Z50-1	0.006
Z27-2	0.011	Z50-2	0.316
Z30	0.676	Z72	0.106
Z30-2	0.488	Z48'-1	7.477
Z31	0.206	Z48'-2	>10
Z33-2	0.238		

测试例 3 细胞增殖抑制实验

MIA PaCa-2 为 Kras G12C 突变的人胰腺癌细胞株，培养于 10%FBS + 2.5%Horse Serum DMEM 培养基中；A549 为 Kras G12S 突变的人肺癌癌细胞株，培养于 10%FBS F-12K 培养基中。取对数生长期的细胞，胰酶 EDTA 消化细胞收集计数分别接种 200 个 MIA PaCa-2 或 400 个 A549 细胞于 384 孔球体板中，培养过夜建立 3D 细胞模型。使用 DMSO 配制 1000X 的化合物 3.16 倍梯度浓度储液，使用培养基稀释 100 倍至 10X 化合物储液，于细胞接种后的第二天，每个细胞培养孔加入 10X 化合物储液，终浓度为 1X，DMSO 含量为 0.1%。使用 DMSO 作为实验对照(control)，培养基作为空白对照(blank)。加入化合物细胞培养 5 天后，每孔加入 30 μ l CellTiter-Glo 工作液，混匀孵育 30 分钟，室温静止 30 分钟后转移 40 μ l 混液到白色底不透 384 孔板中，读取 luminescence 化学发光值，计算细胞增殖抑制率 $IR(\%) = (RLU_{\text{对照}} - RLU_{\text{化合物}}) / (RLU_{\text{对照}} - RLU_{\text{空白}}) \times 100\%$ ，使用 XLFit 四参数法拟合化合物梯度稀释浓度和对应的细胞增殖抑制率，计算出 IC_{50} 值。从结果可知，本发明的示例化合物对 Kras G12C 突变的 MIA PaCa-2 细胞具有较高的抑制活性，其 IC_{50} 低于 1000nM；或低于 100nM，或低于 10nM。示例化合物的结果如下表 3 所示。

表 3 化合物对 MIA-PaCa2 的抑制活性

化合物编号	MIA-PaCa2 $IC_{50}(\mu M)$	化合物编号	MIA-PaCa2 $IC_{50}(\mu M)$
Z1	0.090	Z33-1	0.092
Z1-1	0.095	Z33-2	0.048

Z3a	0.070	Z34-1	0.135
Z3	0.018	Z34-2	0.010
Z6	0.085	Z35	0.015
Z9	0.074	Z36-2	0.133
Z9-2	0.017	Z37	0.004
Z10-2	0.008	Z37-1	0.002
Z21	0.047	Z38-1	0.027
Z21-1	0.046	Z39-1	0.001
Z22	0.180	Z40	0.012
Z23	0.002	Z41	0.044
Z24	0.009	Z42	0.128
Z24-2	0.004	Z43	0.220
Z25	0.008	Z44a	0.103
Z25-2	0.005	Z44	0.034
Z26	0.005	Z45	0.048
Z26-2	0.005	Z46	0.068
Z27	0.004	Z47	0.083
Z27-2	0.001	Z48	0.006
Z28	0.234	Z49-1	0.012
Z30	0.140	Z50	0.002
Z30-2	0.130	Z50-1	0.001
Z31	0.059	Z48'-1	>1
Z32	0.170	Z48'-2	>1

测试例 4 KRas G12C NEA-HTRF 实验

使用均相时间分辨荧光(HTRF)方法检测化合物对 SOS1 催化 KRas 蛋白上 GDP 被 GTP 置换的影响。30 μM 6 $\times$ his 标签的 KRas G12C 重组蛋白与 80 μM 荧光染料 DY647 标记的 GDP 在标记缓冲液(1 mM DTT, 7.5 mM EDTA, 25 mM Tris-HCl, 45 mM NaCl)中于 20 $^{\circ}\text{C}$ 避光共孵育 2 小时,使用 NAP-5 柱子纯化后进行蛋白定量,确定 KRas G12C-GDP 的浓度。

使用 DMSO 配制 1000 $\times$ 的化合物 3.16 倍梯度浓度储液,使用反应缓冲液(40 mM HEPES, 10 mM MgCl_2 , 1 mM DTT, 0.002% Triton X-100)稀释 250 倍至 4 $\times$ 化合物储液。使用反应缓冲液配制 KRas G12C-GDP/Tb 工作液(40 nM KRas G12C-GDP, 1 $\times$ anti-his Tb)和 SOS1/GTP 工作液(0.2 μM SOS1, 200 μM GTP)。

取白色底不透的 96 孔板,每孔加入 5 μl 4 $\times$ 化合物储液,10 μl KRas G12C-GDP/Tb 工作液,对照孔使用 5 μl 反应缓冲液代替 4 $\times$ 化合物储液,于 20 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育 15 分钟后,加入 5 μl SOS1/GTP 工作液,20 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育 2 小时后读取荧光值(激发波长: 320 nm,发

射波长：615 nm 和 665 nm)。另设置 T0 组为 10 μl 反应缓冲液 + 10 μl KRas G12C-GDP/Tb 工作液，直接读取荧光值。计算荧光信号比 $RLU = (665 \text{ nm 信号} / 615 \text{ nm 信号}) \times 10^4$ ；化合物抑制率 $IR (\%) = (RLU_{\text{化合物}} - RLU_{\text{对照}}) / (RLU_{T0} - RLU_{\text{对照}}) \times 100\%$ ，使用四参数法拟合化合物梯度稀释浓度和对应的抑制率，计算出 IC_{50} 值。结果见表 4。

5

表 4

化合物编号	NEA	IC50(μM)	化合物编号	NEA	IC50(μM)
Z1		0.255	Z27		0.027
Z1-1		0.152	Z27-1		0.198
Z1-2		1.428	Z27-2		0.009
Z9-1		2.571	Z30		0.656
Z9-2		0.115	Z31		0.151
Z10		0.067	Z33-1		0.515
Z10-1		0.708	Z33-2		0.162
Z10-2		0.037	Z35		0.073
Z21		0.388	Z37		0.020
Z21-1		0.172	Z37-1		0.011
Z21-2		3.935	Z37-2		1.898
Z24		0.058	Z38-1		0.053
Z24-1		0.291	Z38-2		2.147
Z24-2		0.038	Z39-2		2.245
Z25		0.060	Z50		0.019
Z25-2		0.025	Z50-1		0.008
Z25-1		0.951	Z50-2		1.450
Z26		0.034			
Z26-1		0.868			
Z26-2		0.040			

测试例 5 体内药效实验

实验目的：评价受试化合物在人胰腺癌 MIA PaCa-2 皮下异体移植肿瘤模型上的体内药效

实验操作：雌性 BALB/c 裸小鼠，6-8 周龄，体重 18-20 克。MIA PaCa-2 细胞用 DMEM 培养基，添加 10% FBS，2.5% HS 和 1%青霉素-链霉素，在 37℃，5% CO₂ 的培养箱中培养，收集细胞，经右侧背部皮下接种 MIA PaCa-2 细胞(人源胰腺癌细胞)，每只动物接种 2.0×10⁶ 个细胞(每只接种 0.1 mL)。当肿瘤长到 190-311 mm³ 时，挑选肿瘤大小合适的小鼠分组给药，给药剂量如下表 5。每天用电子天平对动物进行称重，每周两次用游标卡尺调查肿瘤体积，肿瘤体积计算公式为： $V=0.5 a \times b^2$ ，a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。肿瘤体积用于计算肿瘤生长抑制率(TGI)，百分数显示的 TGI 用于指示药物的抗肿瘤活性。TGI 公式如下： $TGI (\%) = [1 - avTi - 0 / avCi - 0] \times 100$ ；其中 avTi-0 是给药组在特

10

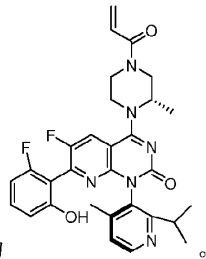
15

定天的平均肿瘤体积，减去该给药组在分组当天的平均肿瘤体积；其中 avCi-0 是溶媒对照组在特定天的平均肿瘤体积，减去溶媒对照组在分组当天的平均肿瘤体积。肿瘤体积数据用平均值±标准误(SEM)显示。实验结果见下表 5。

表 5

组别	给药后第 14 天肿瘤体积(mm ³)	TGI(%)
溶剂对照组	670.99	--
AMG 510 (1 mg/kg, p.o., QD)	314.28	82.8
AMG 510 (3 mg/kg, p.o., QD)	205.35	109.1
AMG 510 (10 mg/kg, p.o., QD)	81.72	138.9
Z37-1 (1 mg/kg, p.o., QD)	286.12	89.4
Z37-1 (3 mg/kg, p.o., QD)	238.82	102.8
Z37-1 (10 mg/kg, p.o., QD)	210.59	108.4
Z48 (1 mg/kg, p.o., QD)	459.33	51.2
Z48 (3 mg/kg, p.o., QD)	148.62	124.7
Z48 (10 mg/kg, p.o., QD)	90.39	138.5
Z23 (1 mg/kg, p.o., QD)	194.65	113.2
Z23 (3 mg/kg, p.o., QD)	59.52	143.5
Z23 (10 mg/kg, p.o., QD)	47.32	149.2
Z25-2 (1 mg/kg, p.o., QD)	180.14	116.2
Z25-2 (3 mg/kg, p.o., QD)	62.35	143.7
Z25-2 (10 mg/kg, p.o., QD)	18.94	154.4
Z26-2 (1 mg/kg, p.o., QD)	157.06	121.1
Z26-2 (3 mg/kg, p.o., QD)	67.66	143.8
Z26-2 (10 mg/kg, p.o., QD)	30.49	151.1
Z27-2 (1 mg/kg, p.o., QD)	140.10	126.3
Z27-2 (3 mg/kg, p.o., QD)	54.81	145.1
Z27-2 (10 mg/kg, p.o., QD)	15.16	155.8

- 5 实验结论： 本发明化合物在人胰腺癌 MIA PaCa-2 皮下异体移植肿瘤模型中展现出良好的体内药效。开始给药后 14 天，本发明化合物与参考化合物 AMG 510 相比，具有更显著的抑制肿瘤的作用。此外，部分化合物在给药剂量(1 mg/kg)低于参考化合物 AMG 510 给药剂量(3 mg/kg)时，仍然展现出显著的缩瘤效果。这表明本发明化合物中部分化合物在人胰腺癌 MIA PaCa-2 皮下异体移植肿瘤模型中展现出优于参考化合物 AMG 510
- 10 的体内药效，且抗肿瘤作用具有剂量依赖性的趋势。



对照化合物 AMG 510 的结构为

测试例 6 小鼠药代动力学评价实验

实验目的：以雄性 CD-1 小鼠为受试动物，应用 LC/MS/MS 法测定小鼠静脉和灌胃给与受试化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究受试化合物在小鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

实验方案： 试验动物：6-8 周龄，体重 30g 左右，健康成年雄性 CD-1 小鼠 18 只，按照体重相近的原则分成 6 组，IV 组(三组)每组 3 只，PO 组(三组)每组 3 只。动物购买自上海吉辉实验动物饲养有限公司。

药物配制：IV 组：以 10mL 样品溶液为例，称取 4mg 样品，依次加入 0.5mL DMSO, 10mL Solutol HS 15，再加入 17g HP-β-CD，最后用水定容至 10mL，搅拌超声后达到 0.4 mg/mL 的澄清状态。PO 组：称取适量样品，按照体积比 10:40 依次加入适量 Labrasol 和水，搅拌超声后均匀达到 1.5mg/mL 的状态。

给药：禁食一夜后，IV 组分别进行静脉给药，给药体积为 5mL/kg，剂量为 2mg/kg；PO 组分别进行灌胃给药，给药体积为 15mL/kg，剂量为 15mg/kg。

实验操作：雄性 CD-1 小鼠静脉注射组和灌胃给药组分别给与受试化合物后，在 0.0833, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 及 24 小时时间点采血 110 ul，置于预先加有 K₂EDTA 的商品化抗凝管中，在干冰下保存，将试管离心 15 分钟分离血浆，并于 -70℃ 保存。给药 4 小时后动物可进食。用 LC/MS/MS 法测定小鼠静脉和灌胃给药后，血浆中的受试化合物含量。方法的线性范围为 1-3000 ng/ml；血浆样品经乙腈沉淀蛋白处理后进行分析。

IV (2 mg/kg)组的实验结果如下表 6；PO (15 mg/kg)组的实验结果如下表 7。

表 6

组别	AMG510	Z9-2	Z10-2	Z48	Z25-2	Z27-2
Cl (L/h/kg)	4.39	0.14	0.811	1.53	0.499	0.59
V _d (L/kg)	1.15	0.326	1.06	1.66	0.661	0.777
T _{1/2} (h)	0.318	1.74	0.941	1.02	1.00	1.08

注：Cl 表示清除率；V_d 表示分布容积； T_{1/2} 表示半衰期。

表 7

组别	AMG510	Z1	Z9-2	Z10-2	Z48	Z25-2	Z27-2
C _{max} (ng/mL)	1221	2603	13177	3960	1250	6643	3660
T _{max} (h)	1.00	0.25	1.00	1.00	0.5	1.93	1.74
F (%)	36.10	-	103	59.20	38.1	93.5	96.8

注：C_{max} 表示口服给药后化合物浓度最大值；T_{max} 表示达到 C_{max} 的时间；F 表示生物利用度。

实验结论：在小鼠药代动力学评价实验中，本发明系列化合物显示出较参考化合物 AMG510 更低的体内清除率，更高的 $C_{\max}$ 和更好的口服生物利用度。

测试例 7 单晶培养

对化合物 Z25-2 进行了单晶培养。具体方法如下：称取目标化合物 2mg，溶于异丙醇溶剂，通过挥发法得到单晶，通过 Bruker D8 Venture 仪器进行 X-射线单晶衍射测试。结果见下表 8 和图 1。该单晶中包含一分子结晶溶剂分子(异丙醇)。

表8

经验式(Empirical formula)	C ₃₂ H ₃₀ ClFN ₆ O ₄ ·C ₃ H ₈ O
分子量(Formula Weight)	677.16
温度(Temperature)	169.98 K
波长(Wavelength)	1.34139 Å
晶系(Crystal system)	单斜晶系(Monoclinic)
空间群(Space group)	P 1 21 1
晶胞参数(Unit cell dimensions)	a = 12.9184(4) Å a = 90° b = 9.0729(3) Å b = 97.305(2)° c = 14.9611(4) Å g = 90°
晶胞体积(Volume)	1739.32(9) Å ³
晶胞内分子数Z	2
计算密度(Density (calculated))	1.293 Mg/m ³
吸收系数(Absorption coefficient)	0.929 mm ⁻¹
单位晶胞内电子数F(000)	712
晶体尺寸(Crystal size)	0.05 x 0.03 x 0.02 mm ³
数据收集范围(Theta range for data collection)	3.000 至 54.999°
衍射指标范围(Index ranges)	-15<=h<=15, -11<=k<=7, -18<=l<=18
总衍射点数(Reflections collected)	18587
独立衍射点数(Independent reflections)	5906 [R(int) = 0.0559]
数据完整度(Completeness to theta = 53.594°)	99.7 %
线性校正方法(Absorption correction)	等效衍射点的半经验吸收校正 (Semi-empirical from equivalents)
最大和最小透过率(Max. and min. transmission)	0.7508 和 0.6376
精修方法(Refinement method)	基于F ² 的全矩阵最小二乘精修 (Full-matrix least-squares on F ²)
数据/限制/参数比(Data / restraints / parameters)	5906 / 1 / 441

拟合优度S值(Goodness-of-fit on F^2)	1.048
对可观测点的R值(Final R indices [$I > 2\sigma(I)$])	$R1 = 0.0511$, $wR2 = 0.1082$
对所有衍射点的R值(R indices (all data))	$R1 = 0.0812$, $wR2 = 0.1244$
绝对结构参数(Absolute structure parameter)	0.064(13)
最大残余电子密度与空洞(Largest diff. peak and hole)	0.276 和 -0.191 e.Å ⁻³

测试例 8 单晶培养

对化合物 Z27-2 进行了单晶培养。具体方法如下：称取目标化合物 20mg，溶于二氯甲烷/乙醇的混合溶剂(1:2)，通过挥发法得到单晶，通过 Bruker D8 Venture 仪器进行 X-射线单晶衍射测试。结果见下表 9 和图 2。

5 表 9

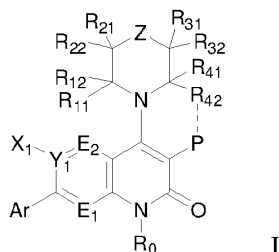
经验式(Empirical formula)	C33H32ClFN6O4	
分子量(Formula Weight)	631.09	
温度(Temperature)	172.99 K	
波长(Wavelength)	1.34139 Å	
晶系(Crystal system)	单斜晶系(Monoclinic)	
空间群(Space group)	P 1 21 1	
晶胞参数(Unit cell dimensions)	a = 12.3421(6) Å	a = 90°.
	b = 9.5931(4) Å	b = 98.435(2)°.
	c = 14.9580(7) Å	g = 90°.
晶胞体积(Volume)	1751.86(14) Å ³	
晶胞内分子数Z	2	
计算密度(Density (calculated))	1.196 Mg/m ³	
吸收系数(Absorption coefficient)	0.887 mm ⁻¹	
单位晶胞内电子数F(000)	660	
晶体尺寸(Crystal size)	0.1 x 0.06 x 0.05 mm ³	
数据收集范围	3.149 至 54.861°.	
(Theta range for data collection)		
衍射指标范围(Index ranges)	-15<=h<=15, -11<=k<=11, -18<=l<=17	
总衍射点数(Reflections collected)	21383	
独立衍射点数(Independent reflections)	6556 [R(int) = 0.0396]	
数据完整度	99.2 %	
(Completeness to theta = 53.594°)		
线性校正方法(Absorption correction)	等效衍射点的半经验吸收校正 (Semi-empirical from equivalents)	
最大和最小透过率	0.7508 and 0.5869	
(Max. and min. transmission)		

精修方法(Refinement method)	基于 F^2 的全矩阵最小二乘精修 (Full-matrix least-squares on F^2)
数据/限制/参数比 (Data / restraints / parameters)	6556 / 2 / 411
拟合优度S值(Goodness-of-fit on F^2)	1.043
对可观测点的R值 (Final R indices [$I > 2\sigma(I)$])	$R1 = 0.0371$, $wR2 = 0.1029$
对所有衍射点的R值 (R indices (all data))	$R1 = 0.0388$, $wR2 = 0.1044$
绝对结构参数 (Absolute structure parameter)	0.039(6)
最大残余电子密度与空洞 (Largest diff. peak and hole)	0.276 and -0.311 e. $\text{\AA}^{-3}$

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

权 利 要 求

1、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、溶剂合物或其前药，



5

式中，

Z 为 $N-C(O)-CR_3=CR_1R_2$ 或 $N-C(O)-C\equiv CR_4$;

R_1 、 R_2 各自独立地为氢、卤素、氰基、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-3} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基- $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基-3 至 6 元杂环烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基；其中，所述 3 至 6 元杂环烷基或所述 5 或 6 元单环杂芳基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；

R_3 为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷氧基；

R_4 为氢、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基或 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-3} 烷氧基；

R_{11} 、 R_{12} 相同或不同，各自独立地为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基；

R_{21} 、 R_{22} 相同或不同，各自独立地为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基；

R_{31} 、 R_{32} 相同或不同，各自独立地为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基；

R_{41} 为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基；

当 P 中的虚线为单键时，P 为 O、NH 或 NR^m ； R^m 为 $-C_{1-6}$ 烷基、-卤代 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-6}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-6} 环烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基-3 元至 6 元杂环烷基； R_{42} 为 $-(C=O)-$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基-、 $-C_{1-3}$ 烷基(羟基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(氰基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(C_{1-6} 烷基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(卤代 C_{1-6} 烷基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(C_{1-6} 烷基-羟基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(C_{1-6} 烷基-氰基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(C_{1-6} 烷氧基)-、或 $-C_{1-3}$ 烷基(卤代 C_{1-6} 烷氧基)-；

或当 P 中的虚线为无时，P 为氢、卤素； R_{42} 为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基

或-C₁₋₃烷基-卤代 C₁₋₆烷氧基;

Y₁为C时; X₁为氢、卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、-取代或未取代的 C₁₋₆烷基、
-取代或未取代的 C₃₋₆环烷基、-取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、-O-取代或未取代的
C₁₋₆烷基、-O-取代或未取代的 C₃₋₆环烷基、-O-取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、-NH-
取代或未取代的 C₁₋₆烷基、-N(取代或未取代的 C₁₋₆烷基)₂、-NH-取代或未取代的 C₃₋₆
环烷基、-NH-取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、-NH(C=O)-取代或未取代的 C₁₋₆烷基、
-NH(C=O)-C₃₋₆环烷基、-NH(SO₂)-取代或未取代的 C₁₋₆烷基、-NH(SO₂)-取代或未取代的
C₃₋₆环烷基、-SO₂-取代或未取代的 C₁₋₆烷基、-SO₂-取代或未取代的 C₃₋₆环烷基、
-(C=O)-NR^jR^k、-(C=O)-O-取代或未取代的 C₁₋₆烷基、-(C=O)-O-取代或未取代的 C₃₋₆环
烷基; 其中, R^j、R^k各自独立地为氢或 C₁₋₃烷基; 或者 R^j、R^k与相连的氮原子共同形成
取代或未取代的 3 至 6 元含氮杂环烷基; 所述 3 至 6 元杂环烷基具有 1、2 或 3 个选自 N、
O 和 S 的杂原子作为环原子; 所述 3 至 6 元含氮杂环烷基具有 3 至 6 个环原子且其中一
个环原子为氮原子、其余环原子中的 0 个、1 个或 2 个环原子任选地为选自 N、O 和 S
的杂原子; 所述的“取代”是指基团中的 1、2、3 或 4 个氢原子被各自独立地选自 S 组取
代基所取代;

或 Y₁为N时, X₁为无;

所述 S 组取代基选自: 羟基、卤素、硝基、氧代基、-C₁₋₆烷基、-卤代 C₁₋₆烷基、
羟基取代的 C₁₋₆烷基、苄基、-(CH₂)_u-氰基、-(CH₂)_u-C₁₋₆烷氧基、-(CH₂)_u-卤代 C₁₋₆烷
氧基、-(CH₂)_u-卤代 C₁₋₆烷基、-(CH₂)_u-3 至 6 元杂环烷基、-(CH₂)_u-5 或 6 元单环杂芳基、
-(CH₂)_u-C₃₋₈环烷基、-(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-C₃₋₈环烷基、-(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-C₁₋₆烷氧基、
-(CH₂)_u-O-(CH₂)_vOH、-(CH₂)_u-SO₂C₁₋₆烷基、-(CH₂)_u-NR_{a0}R_{b0}、-(CH₂)_u-C(O)NR_{a0}R_{b0}、
-(CH₂)_u-C(O)C₁₋₆烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、NR_{a0}C(O)-(CH₂)_u-NR_{a0}R_{b0}、NR_{a0}C(O)-(CH₂)_uOH、
NR_{a0}C(O)-卤代 C₁₋₆烷基; 其中, 所述 3 至 6 元杂环烷基或所述 5 或 6 元单环杂芳基各
各自独立地具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子; 所述 3 至 6 元杂环烷
基、5 或 6 元单环杂芳基任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、氰基、-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃烷氧
基和-C₃₋₆环烷基的取代基取代; u、v 各自独立地为 0、1、2、3 或 4; R_{a0}、R_{b0}各自独
立地为氢或 C₁₋₃烷基;

E₁为N或CR₅; 其中, R₅为氢、卤素、氰基、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、-卤代 C₁₋₆
烷基、-卤代 C₁₋₆烷氧基、-C₃₋₆环烷基、-NR^hRⁱ、-C₁₋₄烷基-羟基、-C₁₋₄烷基-氰基、-C₁₋₄
烷基-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-卤代 C₁₋₆烷基或-C₁₋₄烷基-卤代 C₁₋₆烷氧基;

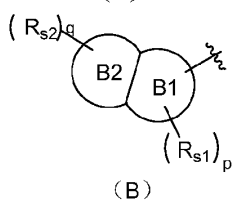
E₂为N或CR₆; 其中, R₆为氢、卤素、氰基、-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、-卤代 C₁₋₆
烷基、-卤代 C₁₋₆烷氧基、-C₃₋₆环烷基、-NR^hRⁱ、-C₁₋₄烷基-羟基、-C₁₋₄烷基-氰基、-C₁₋₄
烷基-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-卤代 C₁₋₆烷基或-C₁₋₄烷基-卤代 C₁₋₆烷氧基;

条件是 Y₁、E₁、E₂不同时为 N;

Ar 为 C₆₋₁₀芳基、5 或 6 元单环杂芳基或 8 至 10 元双环杂芳基; 其中, 所述 5 或 6
元单环杂芳基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子; 所述 8 至 10 元双
环杂芳基具有 1、2、3、4 或 5 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子; 且所述 C₆₋₁₀芳
基、所述 5 或 6 元单环杂芳基或所述 8 至 10 元双环杂芳基为未取代的或被 1、2、3 或 4
个独立选自 R_{s1}的基团取代;

或者

Ar 为式(B)所示结构:



其中, B1 环为苯环或 5 或 6 元单环杂芳基环; B2 环为一个稠合的 5 或 6 元单环杂芳基环或稠合的 5 或 6 元单环杂环烷基环; 其中, 所述 5 或 6 元单环杂芳基环或所述稠合的 5 或 6 元单环杂环烷基环具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子;

$(R_{s1})_p$ 表示 B1 环上的氢被 p 个 R_{s1} 取代, p 为 0、1、2 或 3, 每个 R_{s1} 相同或不同;

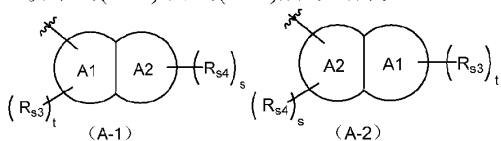
$(R_{s2})_q$ 表示 B2 环上的氢被 q 个 R_{s2} 取代, q 为 0、1、2 或 3, 每个 R_{s2} 相同或不同;

R_{s1} 、 R_{s2} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、羟基、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、-卤代 C₁₋₆ 烷基、-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₃₋₆ 环烷基、-NR^eR^d、-C(O)NR^eR^f、-SO₂C₁₋₃ 烷基、-SO₂ 卤代 C₁₋₃ 烷基、-SO₂NR^eR^f、-C₁₋₄ 烷基-羟基、-C₁₋₄ 烷基-氰基、-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-3 至 6 元杂环烷基、-C₁₋₄ 烷基-NR^eR^f、-C₁₋₄ 烷基-C(O)NR^eR^f、-C₁₋₄ 烷基-SO₂C₁₋₃ 烷基或 C₂₋₄ 炔基; 其中, 所述 3 至 6 元杂环烷基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子;

R_0 为 -C₁₋₆ 烷基、-C₃₋₆ 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基、7 至 11 元螺环烷基、-C₁₋₃ 烷基-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₃ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、-NR^e-C₆₋₁₀ 芳基、-O-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₃ 烷基-3 至 6 元杂环烷基、-C₁₋₃ 烷基-C₃₋₆ 环烷基; 其中, 所述 3 至 6 元杂环烷基、所述 5 或 6 元单环杂芳基或所述 8 至 10 元双环杂芳基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子; 且所述的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基、7 至 11 元螺环烷基为未取代的或被 1、2、3 或 4 个独立选自 R_{s3} 的基团取代; 所述的 -C₁₋₃ 烷基-为未取代的或被 1、2、3 或 4 个独立选自 C₁₋₃ 烷基取代;

或者

R_0 为式(A-1)或式(A-2)所示结构:



其中, A1 环为苯环或 5 或 6 元单环杂芳基环; A2 环为一个稠合的 5 或 6 元单环杂芳基环或稠合的 5 或 6 元单环杂环烷基环; 其中, 所述 5 或 6 元单环杂芳基环或所述稠合的 5 或 6 元单环杂环烷基环具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子;

$(R_{s3})_t$ 表示 A1 环上的氢被 t 个 R_{s3} 取代, t 为 0、1、2 或 3, 每个 R_{s3} 相同或不同;

$(R_{s4})_s$ 表示 A2 环上的氢被 s 个 R_{s4} 取代, s 为 0、1、2 或 3, 每个 R_{s4} 相同或不同;

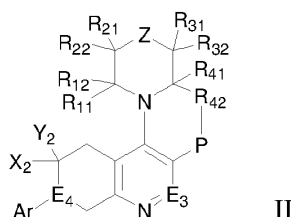
R_{s3} 、 R_{s4} 各自独立地为卤素、氰基、羟基、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、-卤代 C₁₋₆ 烷基、-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₃₋₆ 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、-NR^hRⁱ、-C(O)NR^eR^f、-SO₂C₁₋₃ 烷基、-SO₂ 卤代 C₁₋₃ 烷基、-SO₂NR^eR^f、-C₁₋₃ 烷基-羟基、-C₁₋₃ 烷基-C₂₋₄ 炔基、-C₁₋₃ 烷基-

氰基、-C₁₋₃烷基-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃烷基-卤代 C₁₋₆烷基、-C₁₋₃烷基-卤代 C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃烷基-3 至 6 元杂环烷基、-C₁₋₃烷基-C₃₋₆环烷基、-C₁₋₃烷基-NR^aR^b、-C₁₋₃烷基-C(O)NR^aR^b、-C₁₋₃烷基-SO₂C₁₋₃烷基或 C₂₋₄炔基；其中，所述 3 至 6 元杂环烷基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；且所述的 C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃烷基-、-C₃₋₆环烷基、3 至 6 元杂环烷基任选地被 1、2 或 3 个独立选自卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、氨基、N(CH₃)₂、羟基、羧基的取代基取代；

R^a、R^b、R^c、R^d、R^e 各自独立地为氢或 C₁₋₃烷基；

R^c、R^d、R^e、R^f 各自独立地为氢、-C₁₋₃烷基、-C(O)C₁₋₃烷基或-CO₂C₁₋₃烷基。

2、一种式(I I)所示的化合物、或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或其前药，



式中，

Z 为 N-C(O)-CR₃=CR₁R₂ 或 N-C(O)-C≡CR₄；

R₁、R₂ 各自独立地为氢、卤素、氰基、NR^aR^b、-C₁₋₃烷基、卤代 C₁₋₃烷基、-C₁₋₃烷基-羟基、-C₁₋₃烷基-氰基、-C₁₋₃烷基-C₁₋₃烷氧基、-C₁₋₃烷基-NR^aR^b、-C₁₋₃烷基-3 至 6 元杂环烷基或-C₁₋₃烷基-5 或 6 元单环杂芳基；其中，所述 3 至 6 元杂环烷基或所述 5 或 6 元单环杂芳基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；

R₃ 为氢、卤素、-C₁₋₃烷基或-C₁₋₃烷氧基；

R₄ 为氢、卤代 C₁₋₃烷基、-C₁₋₃烷基-羟基、-C₁₋₃烷基-氰基或-C₁₋₃烷基-C₁₋₃烷氧基；

R₁₁、R₁₂ 相同或不同，各自独立地为氢、卤素、-C₁₋₃烷基、-卤代 C₁₋₃烷基、-C₁₋₃烷基-羟基、-C₁₋₃烷基-氰基、-C₁₋₃烷基-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃烷基-卤代 C₁₋₆烷基或-C₁₋₃烷基-卤代 C₁₋₆烷氧基；

R₂₁、R₂₂ 相同或不同，各自独立地为氢、卤素、-C₁₋₃烷基、-卤代 C₁₋₃烷基、-C₁₋₃烷基-羟基、-C₁₋₃烷基-氰基、-C₁₋₃烷基-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃烷基-卤代 C₁₋₆烷基或-C₁₋₃烷基-卤代 C₁₋₆烷氧基；

R₃₁、R₃₂ 相同或不同，各自独立地为氢、卤素、-C₁₋₃烷基、-卤代 C₁₋₃烷基、-C₁₋₃烷基-羟基、-C₁₋₃烷基-氰基、-C₁₋₃烷基-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃烷基-卤代 C₁₋₆烷基或-C₁₋₃烷基-卤代 C₁₋₆烷氧基；

R₄₁ 为氢、卤素、-C₁₋₃烷基、-卤代 C₁₋₃烷基、-C₁₋₃烷基-羟基、-C₁₋₃烷基-氰基、-C₁₋₃烷基-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₃烷基-卤代 C₁₋₆烷基或-C₁₋₃烷基-卤代 C₁₋₆烷氧基；

P 为 O、NH 或 NR^m；R^m 为-C₁₋₆烷基、-卤代 C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-羟基、-C₁₋₆烷基-氰基、-C₁₋₆烷基-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆烷基-卤代 C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₆环烷基或-C₁₋₆烷基-3 元至 6 元杂环烷基；

R₄₂ 为-(C=O)-、-C₁₋₃烷基-、-C₁₋₃烷基(羟基)-、-C₁₋₃烷基(氰基)-、-C₁₋₃烷基(C₁₋₆烷基)-、-C₁₋₃烷基(卤代 C₁₋₆烷基)-、-C₁₋₃烷基(C₁₋₆烷基-羟基)-、-C₁₋₃烷基(C₁₋₆烷基-氰基)-、

-C₁₋₃ 烷基(C₁₋₆ 烷氧基)-、或-C₁₋₃ 烷基(卤代 C₁₋₆ 烷氧基)-;

X₂、Y₂ 相同或不同,各自独立地为氢、卤素、-C₁₋₃ 烷基、-卤代 C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷基-羟基、-C₁₋₃ 烷基-氰基、-C₁₋₃ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₃ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷基或-C₁₋₃ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷氧基;

- 5 或 X₂、Y₂ 与其相邻的碳原子共同形成取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基或取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基;所述 3 至 6 元杂环烷基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子;所述的“取代”是指基团中的 1、2、3 或 4 个氢原子被各自独立地选自 S 组取代基所取代;

E₃ 为 N 或 C-L-R₅; 其中,

- 10 L 为一个键、-CR_{L1}R_{L2}-、-O-(CR_{L1}R_{L2})_{t1}-或-NH-(CR_{L3}R_{L4})_{t2}-; 其中, R_{L1}、R_{L2}、R_{L3}、R_{L4} 相同或不同,各自独立地为氢、卤素、羟基、羟甲基、羟乙基、-C₁₋₃ 烷基或氧代基; t₁、t₂ 各自独立地为 0、1、2、3 或 4; R_{L1} 与 R_{L2} 中或者 R_{L3} 与 R_{L4} 中,当其中一个为氧代基时,另一个则不存在;

- R₅ 为氢、卤素、羟基、-取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、-取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、-取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、-O-取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、-O-取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、-O-取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、-SO₂-取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、-SO₂-取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、-SO₂-取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、-取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基或 NR₅₁R₅₂; 其中, R₅₁、R₅₂ 各自独立地为氢、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、-SO₂C₁₋₆ 烷基、-SO₂C₃₋₆ 环烷基、-C(O)C₁₋₆ 烷基或-C(O)卤代 C₁₋₆ 烷基; 或者
- 20 R₅₁ 和 R₅₂ 与相连的氮原子共同形成取代或未取代的 3 至 6 元含氮杂环烷基; 其中, 所述 3 至 6 元杂环烷基、5 或 6 元单环杂芳基各自独立地具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子; 所述 3 至 6 元含氮杂环烷基具有 3 至 6 个环原子且其中一个环原子为氮原子、其余环原子中的 0 个、1 个或 2 个环原子任选地为选自 N、O 和 S 的杂原子; 所述的“取代”是指基团中的 1、2、3 或 4 个氢原子被各自独立地选自 S 组取代基所取代;

- 25 所述 S 组取代基选自: 羟基、卤素、硝基、氧代基、-C₁₋₆ 烷基、-卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、苄基、-(CH₂)_u-氰基、-(CH₂)_u-C₁₋₆ 烷氧基、-(CH₂)_u-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-(CH₂)_u-卤代 C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_u-3 至 6 元杂环烷基、-(CH₂)_u-5 或 6 元单环杂芳基、-(CH₂)_u-C₃₋₈ 环烷基、-(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-C₃₋₈ 环烷基、-(CH₂)_u-O-(CH₂)_v-C₁₋₆ 烷氧基、-(CH₂)_u-O-(CH₂)_vOH、-(CH₂)_u-SO₂C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_u-NR_{a0}R_{b0}、-(CH₂)_u-C(O)NR_{a0}R_{b0}、
- 30 -(CH₂)_u-C(O)C₁₋₆ 烷基、-C(O)OC₁₋₆ 烷基、NR_{a0}C(O)-(CH₂)_u-NR_{a0}R_{b0}、NR_{a0}C(O)-(CH₂)_uOH、NR_{a0}C(O)-卤代 C₁₋₆ 烷基; 其中, 所述 3 至 6 元杂环烷基或所述 5 或 6 元单环杂芳基各自独立地具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子; 所述 3 至 6 元杂环烷基、5 或 6 元单环杂芳基任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、氰基、-C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷氧基和 C₃₋₆ 环烷基的取代基取代; u、v 各自独立地为 0、1、2、3 或 4; R_{a0}、R_{b0} 各自独立地为氢或 C₁₋₃ 烷基;

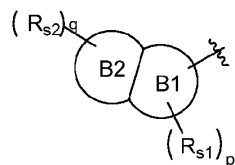
E₄ 为 N 或 CH;

Ar 为 C₆₋₁₀ 芳基、5 或 6 元单环杂芳基或 8 至 10 元双环杂芳基; 其中, 所述 5 或 6 元单环杂芳基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子; 所述 8 至 10 元双环杂芳基具有 1、2、3、4 或 5 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子; 且所述 C₆₋₁₀ 芳

基、所述 5 或 6 元单环杂芳基或所述 8 至 10 元双环杂芳基为未取代的或被 1、2、3 或 4 个独立选自 R_{s1} 的基团取代；

或者

Ar 为式(B)所示结构：



5 (B) ;

其中，B1 环为苯环或 5 或 6 元单环杂芳基环；B2 环为一个稠合的 5 或 6 元单环杂环烷基环或稠合的 5 或 6 元单环环烷基环；其中，所述 5 或 6 元单环杂芳基环或所述稠合的 5 或 6 元单环杂环烷基环具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；

$(R_{s1})_p$ 表示 B1 环上的氢被 p 个 R_{s1} 取代，p 为 0、1、2 或 3，每个 R_{s1} 相同或不同；

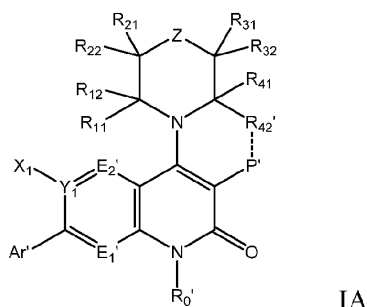
10 $(R_{s2})_q$ 表示 B2 环上的氢被 q 个 R_{s2} 取代，q 为 0、1、2 或 3，每个 R_{s2} 相同或不同；

R_{s1} 、 R_{s2} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、羟基、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、-卤代 C₁₋₆ 烷基、-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₃₋₆ 环烷基、-NR^cR^d、-C(O)NR^eR^f、-SO₂C₁₋₃ 烷基、-SO₂ 卤代 C₁₋₃ 烷基、-SO₂NR^eR^f、-C₁₋₄ 烷基-羟基、-C₁₋₄ 烷基-氰基、-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-3 至 6 元杂环烷基、-C₁₋₄ 烷基-NR^eR^f、-C₁₋₄ 烷基-C(O)NR^eR^f、-C₁₋₄ 烷基-SO₂C₁₋₃ 烷基或-C₂₋₄ 炔基；其中，所述 3 至 6 元杂环烷基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^f 各自独立地为氢或-C₁₋₃ 烷基；

R^c 、 R^d 各自独立地为氢、-C₁₋₃ 烷基、-C(O)C₁₋₃ 烷基、-CO₂C₁₋₃ 烷基。

20 3、一种式(IA)所示的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，溶剂合物或前药：



式中，

Z 为 N-C(O)-CR₃=CR₁R₂ 或 N-C(O)-C≡CR₄；

25 R_1 、 R_2 各自独立地为氢、卤素、氰基、NR^aR^b、-C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷基-羟基、-C₁₋₃ 烷基-氰基、-C₁₋₃ 烷基-C₁₋₃ 烷氧基、-C₁₋₃ 烷基-NR^aR^b、-C₁₋₃ 烷基-3 至 6 元杂环烷基或-C₁₋₃ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基；其中，所述 3 至 6 元杂环烷基或所述 5 或 6 元单环杂芳基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；

R_3 为氢、卤素、-C₁₋₃ 烷基或-C₁₋₃ 烷氧基；

R_4 为氢、卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基或 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-3} 烷氧基；

R_{11} 、 R_{12} 相同或不同，各自独立地为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基；

5 R_{21} 、 R_{22} 相同或不同，各自独立地为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基；

R_{31} 、 R_{32} 相同或不同，各自独立地为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基；

R_{41} 为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基；

15 当 P^i 中的虚线为单键时， P^i 为 O、NH 或 NR^m ； R^m 为-氘代 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基、-卤代 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-6}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-6} 环烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基-3 元至 6 元杂环烷基； R_{42}' 为 $-C_{1-3}$ 烷基- $(C=O)-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基-、 $-C_{1-3}$ 烷基(羟基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(氰基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(C_{1-6} 烷基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(卤代 C_{1-6} 烷基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(C_{1-6} 烷基-羟基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(C_{1-6} 烷基-氰基)-、 $-C_{1-3}$ 烷基(C_{1-6} 烷氧基)-、或 $-C_{1-3}$ 烷基(卤代 C_{1-6} 烷氧基)-；

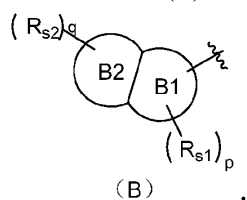
20 或当 P^i 中的虚线为无时， P^i 为氢或卤素； R_{42}' 为氢、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基；

25 Y_1 为 C 时； X_1 为氢、卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、-取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、-取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、-取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、-O-取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、-O-取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、-O-取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、-NH-取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、-N(取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)₂、-NH-取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、-NH-取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、-NH(C=O)-取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、-NH(C=O)- C_{3-6} 环烷基、-NH(SO₂)-取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、-NH(SO₂)-取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、-SO₂-取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、-SO₂-取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、 $-(C=O)-NR^jR^k-$ 、 $-(C=O)-O-$ 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、 $-(C=O)-O-$ 取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基；其中， R^j 、 R^k 各自独立地为氢或 C_{1-3} 烷基；或者 R^j 、 R^k 与相连的氮原子共同形成取代或未取代的 3 至 6 元含氮杂环烷基；所述 3 至 6 元杂环烷基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；所述 3 至 6 元含氮杂环烷基具有 3 至 6 个环原子且其中一个环原子为氮原子、其余环原子中的 0 个、1 个或 2 个环原子任选地为选自 N、O 和 S 的杂原子；所述的“取代”是指基团中的 1、2、3 或 4 个氢原子被各自独立地选自 S 组取代基所取代；

或 Y_1 为 N 时， X_1 为无；

所述 S 组取代基选自：羟基、卤素、硝基、氧代基、 $-C_{1-6}$ 烷基、-卤代 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、苄基、 $-(CH_2)_u$ -氰基、 $-(CH_2)_u$ - C_{1-6} 烷氧基、 $-(CH_2)_u$ -卤代 C_{1-6} 烷氧基

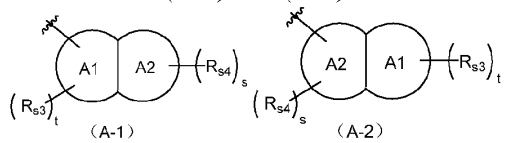
- 基、 $-(CH_2)_u$ -卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_u$ -3 至 6 元杂环烷基、 $-(CH_2)_u$ -5 或 6 元单环杂芳基、 $-(CH_2)_u$ - C_{3-8} 环烷基、 $-(CH_2)_u$ -O- $(CH_2)_v$ - C_{3-8} 环烷基、 $-(CH_2)_u$ -O- $(CH_2)_v$ - C_{1-6} 烷氧基、 $-(CH_2)_u$ -O- $(CH_2)_v$ OH、 $-(CH_2)_u$ -SO₂ C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_u$ -NR_{a0}R_{b0}、 $-(CH_2)_u$ -C(O)NR_{a0}R_{b0}、 $-(CH_2)_u$ -C(O) C_{1-6} 烷基、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、NR_{a0}C(O)- $(CH_2)_u$ -NR_{a0}R_{b0}、NR_{a0}C(O)- $(CH_2)_u$ OH、NR_{a0}C(O)-卤代 C_{1-6} 烷基；其中，所述 3 至 6 元杂环烷基或所述 5 或 6 元单环杂芳基各自独立地具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；所述 3 至 6 元杂环烷基、5 或 6 元单环杂芳基任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代；u、v 各自独立地为 0、1、2、3 或 4；R_{a0}、R_{b0} 各自独立地为氢或 C_{1-3} 烷基；
- 10 E₁'为 N 或 CR₅'；其中，R₅'为氢、卤素、氰基、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-6} 烷基、-卤代 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、-O- C_{3-6} 环烷基、-NR^hRⁱ、 $-C_{1-4}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-4}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-4}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基；
- E₂'为 N 或 CR₆'；其中，R₆'为氢、卤素、氰基、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-6} 烷基、-卤代 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、-O- C_{3-6} 环烷基、-NR^hRⁱ、 $-C_{1-4}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-4}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-4}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基；
- 15 条件是 Y₁、E₁'、E₂'不同时为 N；
- Ar'为 C_{6-10} 芳基、5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基或吡啶酮基；其中，所述 5 或 6 元单环杂芳基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；所述 8 至 10 元双环杂芳基具有 1、2、3、4 或 5 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；且所述 C_{6-10} 芳基、所述 5 或 6 元单环杂芳基、所述 8 至 10 元双环杂芳基和所述吡啶酮基为未取代的或被 1、2、3 或 4 个独立选自 R_{s1} 的基团取代；
- 20 或者 Ar'为式(B)所示结构：



- 其中，B1 环为苯环或 5 或 6 元单环杂芳基环；B2 环为一个稠合的 5 或 6 元单环杂环烷基环或稠合的 5 或 6 元单环杂芳基环；其中，所述 5 或 6 元单环杂芳基环或所述稠合的 5 或 6 元单环杂环烷基环具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；
- (R_{s1})_p 表示 B1 环上的氢被 p 个 R_{s1} 取代，p 为 0、1、2 或 3，每个 R_{s1} 相同或不同；
- (R_{s2})_q 表示 B2 环上的氢被 q 个 R_{s2} 取代，q 为 0、1、2 或 3，每个 R_{s2} 相同或不同；
- R_{s1}、R_{s2} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、羟基、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-6} 烷基、-卤代 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、-NR^eR^d、-C(O)NR^eR^f、-SO₂ C_{1-3} 烷基、-SO₂ 卤代 C_{1-3} 烷基、-SO₂NR^eR^f、 $-C_{1-4}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-4}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基-3 至 6 元杂环烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-NR^eR^f、 $-C_{1-4}$ 烷基-C(O)NR^eR^f、 $-C_{1-4}$ 烷基-SO₂ C_{1-3} 烷基或 C_{2-4} 炔基；其中，所述 3 至 6 元杂环烷基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；
- 30 R₀'为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5 或 6 元单环杂芳基、
- 35

- 8 至 10 元双环杂芳基、7 至 11 元螺环烷基、-C₁₋₃ 烷基-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₃ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、-NR^g-C₆₋₁₀ 芳基、-O-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₃ 烷基-3 至 6 元杂环烷基、-C₁₋₃ 烷基-C₃₋₆ 环烷基或吡啶酮基，其中，所述 3 至 6 元杂环烷基、所述 5 或 6 元单环杂芳基或所述 8 至 10 元双环杂芳基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；且所述的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基、7 至 11 元螺环烷基和吡啶酮基为未取代的或被 1、2、3 或 4 个独立选自 R_{s3} 的基团取代；所述的 -C₁₋₃ 烷基-为未取代的或被 1、2、3 或 4 个独立选自 C₁₋₃ 烷基取代；

或者 R₀' 为式(A-1)或式(A-2)所示结构：

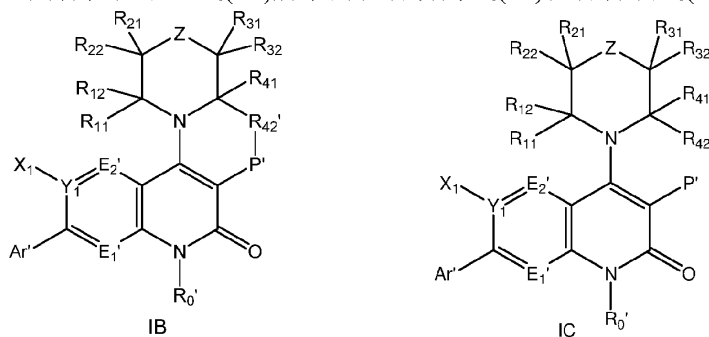


- 10 其中，A1 环为苯环或 5 或 6 元单环杂芳基环；A2 环为一个稠合的 5 或 6 元单环杂环烷基环或稠合的 5 或 6 元单环杂环烷基环；其中，所述 5 或 6 元单环杂芳基环或所述稠合的 5 或 6 元单环杂环烷基环具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；
 (R_{s3})_t 表示 A1 环上的氢被 t 个 R_{s3} 取代，t 为 0、1、2 或 3，每个 R_{s3} 相同或不同；
 (R_{s4})_s 表示 A2 环上的氢被 s 个 R_{s4} 取代，s 为 0、1、2 或 3，每个 R_{s4} 相同或不同；
 15 R_{s3}、R_{s4} 各自独立地为卤素、氰基、羟基、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、-卤代 C₁₋₆ 烷基、-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₃₋₆ 环烷基、3 至 6 元杂环烷基、-NR^hRⁱ、-C(O)NR^eR^f、-SO₂C₁₋₃ 烷基、-SO₂ 卤代 C₁₋₃ 烷基、-SO₂NR^eR^f、-C₁₋₃ 烷基-羟基、-C₁₋₃ 烷基-C₂₋₄ 炔基、-C₁₋₃ 烷基-氰基、-C₁₋₃ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₃ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₃ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₃ 烷基-3 至 6 元杂环烷基、-C₁₋₃ 烷基-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₃ 烷基-NR^eR^f、-C₁₋₃ 烷基-C(O)NR^eR^f、
 20 -C₁₋₃ 烷基-SO₂C₁₋₃ 烷基或 C₂₋₄ 炔基；其中，所述 3 至 6 元杂环烷基具有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环原子；且所述的 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₃ 烷基-、-C₃₋₆ 环烷基、3 至 6 元杂环烷基任选地被 1、2 或 3 个独立选自卤素、甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、氨基、N(CH₃)₂、羟基、羧基的取代基取代；

R^a、R^b、R^e、R^f、R^g 各自独立地为氢或 C₁₋₃ 烷基；

- 25 R^c、R^d、R^h、Rⁱ 各自独立地为氢、-C₁₋₃ 烷基、-C(O)C₁₋₃ 烷基或 -CO₂C₁₋₃ 烷基。

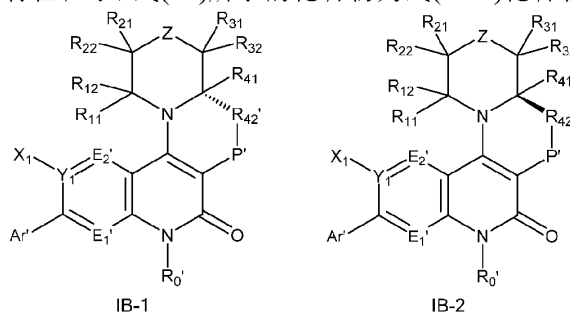
4、如权利要求 3 所述的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药，其特征在于，式(IA)所示的化合物为式(IB)化合物或式(IC)化合物；



式 IB 中, P' 为 O、NH 或 NR^m; R^m 为 -氘代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基、-卤代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基-羟基、-C₁₋₆ 烷基-氰基、-C₁₋₆ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 烷基-C₃₋₆ 环烷基或 -C₁₋₆ 烷基-3 元至 6 元杂环烷基; R₄₂' 为 -C₁₋₃ 烷基-(C=O)-、-(C=O)-、-C₁₋₃ 烷基-、-C₁₋₃ 烷基(羟基)-、-C₁₋₃ 烷基(氰基)-、-C₁₋₃ 烷基(C₁₋₆ 烷基)-、-C₁₋₃ 烷基(卤代 C₁₋₆ 烷基)-、-C₁₋₃ 烷基(C₁₋₆ 烷基-羟基)-、-C₁₋₃ 烷基(C₁₋₆ 烷基-氰基)-、-C₁₋₃ 烷基(C₁₋₆ 烷氧基)-、或 -C₁₋₃ 烷基(卤代 C₁₋₆ 烷氧基)-; R₁₁、R₁₂、R₂₁、R₂₂、R₃₁、R₃₂、R₄₁、Z、R₀'、Ar'、E₁'、E₂'、X₁、Y₁ 如权利要求 3 中所定义;

式 IC 中, P' 为氢或卤素; R₄₂' 为氢、卤素、-C₁₋₃ 烷基、-卤代 C₁₋₃ 烷基、-C₁₋₃ 烷基-羟基、-C₁₋₃ 烷基-氰基、-C₁₋₃ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₃ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷基或 -C₁₋₃ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷氧基; R₁₁、R₁₂、R₂₁、R₂₂、R₃₁、R₃₂、R₄₁、Z、R₀'、Ar'、E₁'、E₂'、X₁、Y₁ 如权利要求 3 中所定义。

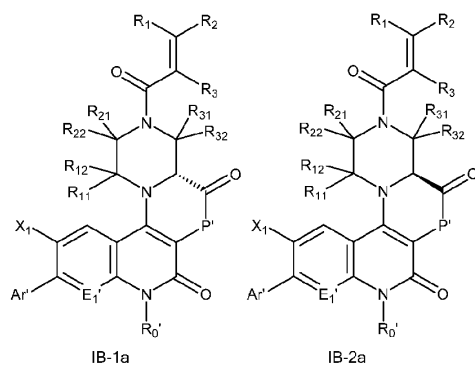
5、如权利要求 4 所述的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式, 或其药学上可接受的盐, 溶剂合物或前药, 其特征在于, 式(IB)所示的化合物为式(IB-1)化合物或式(IB-2)化合物;



15

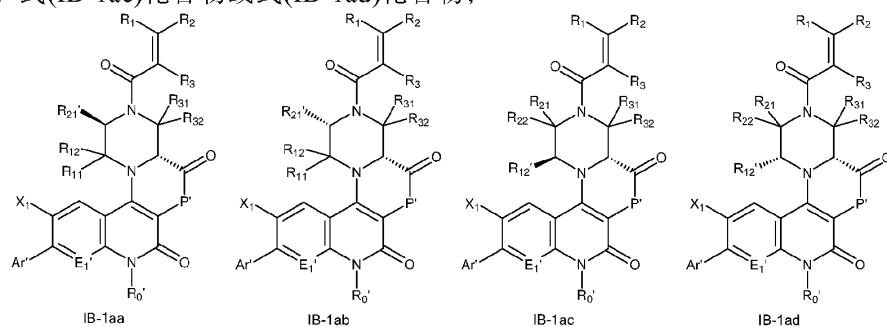
式(IB-1)、式(IB-2)中, R₂₁、R₂₂、R₁₁、R₁₂、R₃₁、R₃₂、R₄₁、R₄₂'、Z、P'、R₀'、Ar'、E₁'、E₂'、X₁、Y₁ 如权利要求 4 中所定义。

6、如权利要求 4 所述的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式, 或其药学上可接受的盐, 溶剂合物或前药, 其特征在于, 式(IB)所示的化合物为式(IB-1a)化合物或式(IB-2a)化合物;



其中 R₁、R₂、R₃、R₂₁、R₂₂、R₁₁、R₁₂、R₃₁、R₃₂、P'、R₀'、Ar'、E₁'、X₁ 如权利要求 4 中所定义。

7、如权利要求6所述的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，溶剂合物或前药，其特征在于，式(IB-1a)所示的化合物为式(IB-1aa)化合物、式(IB-1ab)化合物、式(IB-1ac)化合物或式(IB-1ad)化合物；

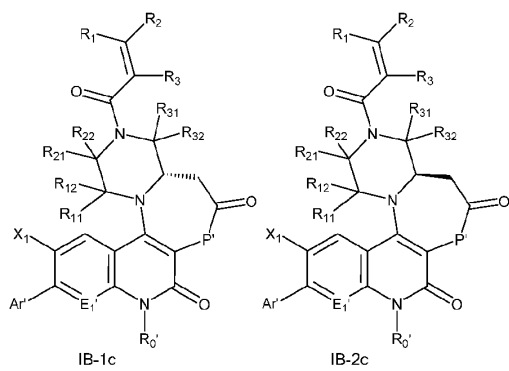


5

其中式(IB-1aa)、式(IB-1ab)中， R_{21}' 独立为卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{12} 、 R_{11} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 P' 、 R_0' 、 Ar' 、 E_1' 、 X_1 如权利要求4中所定义；

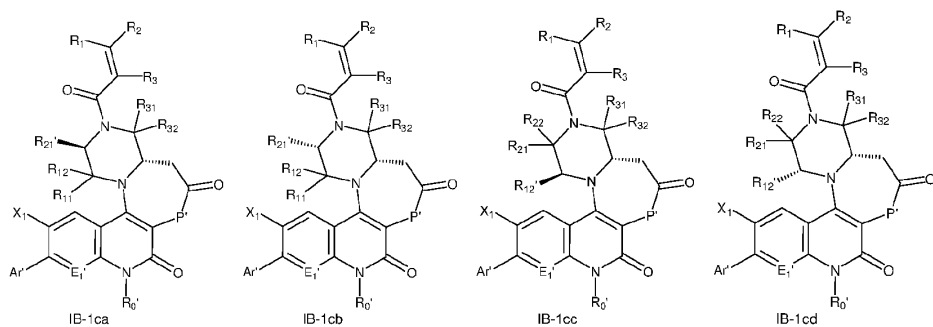
10 式(IB-1ac)、式(IB-1ad)中， R_{12}' 独立为卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 P' 、 R_0' 、 Ar' 、 E_1' 、 X_1 如权利要求4中所定义。

8、如权利要求4所述的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，溶剂合物或前药，其特征在于，式(IB)所示的化合物为式(IB-1c)化合物或式(IB-2c)化合物；



20 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{12} 、 R_{11} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 P' 、 R_0' 、 Ar' 、 E_1' 、 X_1 如权利要求4中所定义。

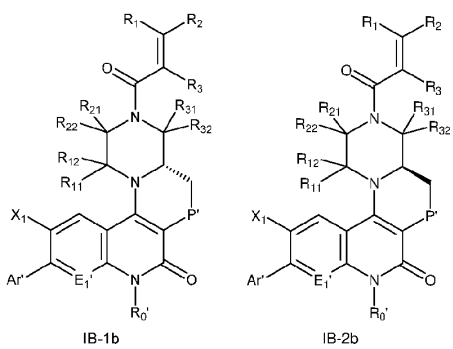
9、如权利要求8所述的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，溶剂合物或前药，其特征在于，式(IB-1c)所示的化合物为式(IB-1ca)化合物、式(IB-1cb)化合物、式(IB-1cc)化合物或式(IB-1cd)化合物；



其中式(IB-1ca)、式(IB-1cb)中, R_{21}' 独立为卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{12} 、 R_{11} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 P' 、 R_0' 、 Ar' 、 E_1' 、 X_1 如权利要求 4 中所定义;

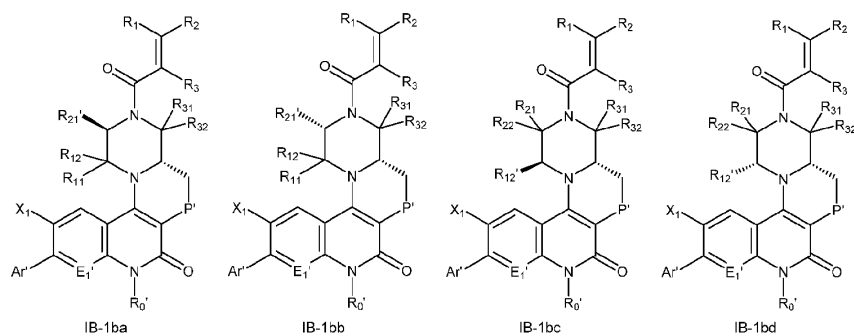
式(IB-1cc)、式(IB-1cd)中, R_{12}' 独立为卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 P' 、 R_0' 、 Ar' 、 E_1' 、 X_1 如权利要求 4 中所定义。

10、如权利要求 4 所述的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式,或其药学上可接受的盐,溶剂合物或前药,其特征在于,式(IB)所示的化合物为式(IB-1b)化合物或式(IB-2b)化合物;



15 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{12} 、 R_{11} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 P' 、 R_0' 、 Ar' 、 E_1' 、 X_1 如权利要求 4 中所定义。

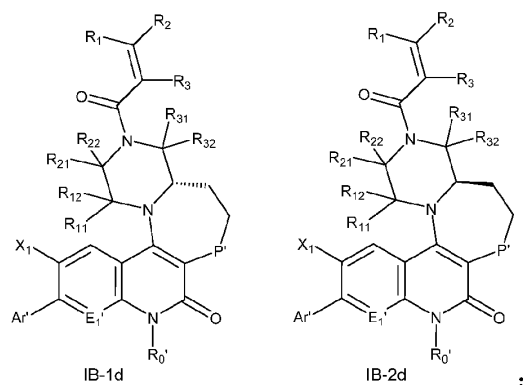
11、如权利要求 10 所述的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式,或其药学上可接受的盐,溶剂合物或前药,其特征在于,式(IB-1b)所示的化合物为式(IB-1ba)化合物、式(IB-1bb)化合物、式(IB-1bc)化合物或式(IB-1bd)化合物;



其中式(IB-1ba)、式(IB-1bb)中, R_{21}' 独立为卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{12} 、 R_{11} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 P' 、 R_0' 、 Ar' 、 E_1' 、 X_1 如权利要求4中所定义;

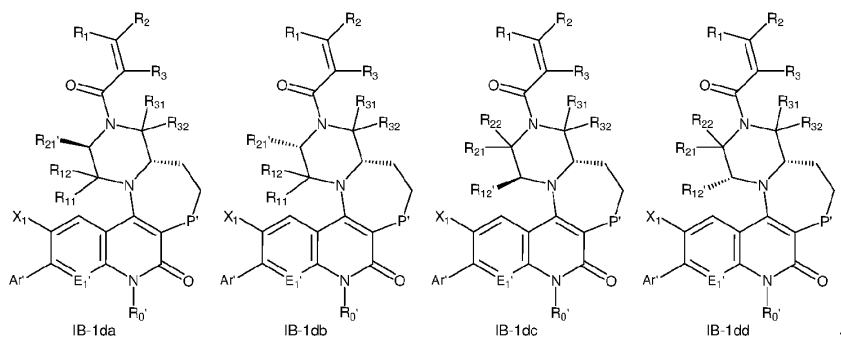
式(IB-1bc)、式(IB-1bd)中, R_{12}' 独立为卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 P' 、 R_0' 、 Ar' 、 E_1' 、 X_1 如权利要求4中所定义。

12、如权利要求4所述的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式,或其药学上可接受的盐,溶剂合物或前药,其特征在于,式(IB)所示的化合物为式(IB-1d)化合物或式(IB-2d)化合物;



15 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{12} 、 R_{11} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 P' 、 R_0' 、 Ar' 、 E_1' 、 X_1 如权利要求4中所定义。

13、如权利要求12所述的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式,或其药学上可接受的盐,溶剂合物或前药,其特征在于,式(IB-1d)所示的化合物为式(IB-1da)化合物、式(IB-1db)化合物、式(IB-1dc)化合物或式(IB-1dd)化合物;



其中式(IB-1da)、式(IB-1db)中, R_{21}' 独立为卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{12} 、 R_{11} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 P' 、 R_0' 、 Ar' 、 E_1' 、 X_1 如权利要求4中所定义;

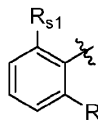
式(IB-1dc)、式(IB-1dd)中, R_{12}' 独立为卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、-卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基或 $-C_{1-3}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 P' 、 R_0' 、 Ar' 、 E_1' 、 X_1 如权利要求4中所定义。

14、如权利要求7、9、11或13所述的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式,或其药学上可接受的盐,溶剂合物或前药,其特征在于, R_{21}' 、 R_{12}' 各自独立为 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-3}$ 烷基-氰基或 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基。

15、如权利要求3所述的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式,或其药学上可接受的盐,溶剂合物或前药,其特征在于, X_1 为氢、卤素、-取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、-取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、或-O-取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;所述的“取代”是指基团中的1、2、3或4个氢原子被各自独立地选自S组取代基所取代。

16、如权利要求3所述的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式,或其药学上可接受的盐,溶剂合物或前药,其特征在于, Ar' 为苯基、5或6元单环杂芳基或吡啶酮基;且所述苯基、5或6元单环杂芳基和吡啶酮基为未取代的或被1、2、3或4个独立选自下述基团取代:卤素、氰基、羟基、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-NR^cR^d$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- NR^cR^f ;其中 R^e 、 R^f 各自独立地为氢或 C_{1-3} 烷基; R^c 、 R^d 各自独立地为氢、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C(O)C_{1-3}$ 烷基或 $-CO_2C_{1-3}$ 烷基。

17、如权利要求3所述的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式,或其药学上可接受的盐,溶剂合物或前药,其特征在于, Ar' 选自如下结构:



式中, R_{s1} 、 R_{s2} 如权利要求3中所定义。

18、如权利要求3所述的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋

体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，溶剂合物或前药，其特征在于， R_0' 为苯基、5或6元单环杂芳基或吡啶酮基，其中，所述5或6元单环杂芳基具有1、2或3个选自N、O和S的杂原子作为环原子；且所述的苯基、5或6元单环杂芳基和吡啶酮基为未取代的或被1、2、3或4个独立选自 R_{s3} 的基团取代。

19、如权利要求3所述的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，溶剂合物或前药，其特征在于， R_1 、 R_2 各自独立地为氢、卤素、氰基、氨基、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、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、 $-CH_2$ -羟基、 $-CH_2$ -氰基、 $-CH_2$ -甲氧基、 $-CH_2$ -乙氧基、 $-CH_2$ -丙氧基、 $-CH_2$ -异丙氧基、 $-CH_2-NH_2$ 、 $-CH_2-NHCH_3$ 、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2$ -3至6元杂环烷基或 $-CH_2$ -5或6元单环杂芳基；所述3至6元杂环烷基选自：氮丙环、环氧乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢噻吩、四氢吡咯、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-1,1-二氧化物、四氢吡喃；所述5或6元单环杂芳基选自：噻吩、N-烷环吡咯、呋喃、噻唑、异噻唑、咪唑、噁唑、吡咯、吡唑、三唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,2,5-三唑、1,3,4-三唑、四唑、异噁唑、噁二唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、噻二唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪；所述3至6元杂环烷基、5或6元单环杂芳基任选地被1或2个卤素或 C_{1-3} 烷基取代。

20、如权利要求3所述的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，溶剂合物或前药，其特征在于， R_3 为氢、卤素、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基。

21、如权利要求3所述的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，溶剂合物或前药，其特征在于， R_4 为氢、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、 $-CH_2$ -羟基、 $-CH_2$ -氰基、 $-CH_2$ -甲氧基、 $-CH_2$ -乙氧基、 $-CH_2$ -丙氧基或 $-CH_2$ -异丙氧基。

22、如权利要求3或4所述的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，溶剂合物或前药，其特征在于， P' 为O、NH或 NR^m ； R^m 为-氘代 C_{1-6} 烷基或- C_{1-6} 烷基； R_{42}' 为- C_{1-3} 烷基- $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-$ 或- C_{1-3} 烷基-。

23、如权利要求3所述的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，溶剂合物或前药，其特征在于，式(I A)化合物选自表A-1。

24、如权利要求3所述的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，溶剂合物或前药，其特征在于，式(I A)化合物选自表A-2。

25、一种药物组合物，所述药物组合物包括权利要求1至24中任一项所述的化合

物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，溶剂合物或前药；以及药学可接受的载体。

- 5 26、如权利要求 1 至 24 中任一项所述的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，溶剂合物或前药，或如权利要求 25 所述药物组合物在制备预防和/或治疗 KRAS G12C 突变诱导疾病的药物中的用途。

- 10 27、如权利要求 1 至 24 中任一项所述的化合物或其互变异构体、顺反异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，溶剂合物或前药，或如权利要求 25 所述药物组合物在制备 KRAS 突变抑制剂中的用途；所述 KRAS 突变为 KRAS G12C 突变。