

一种含氧稠三环衍生物及其制备方法和用途

技术领域

本公开涉及一种含氧稠三环衍生物及其制备方法和用途，属于医药领域。

背景技术

细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)是激酶中的一个重要类别，并且在癌细胞的分裂增殖和致癌基因转录调控中具有重要的作用，目前发现的细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)具有超过 20 个亚型，由于 CDK 家族成员激酶结构域的序列和结构相似性，因此对各个亚型进行选择性地精准调控是一个重要挑战。

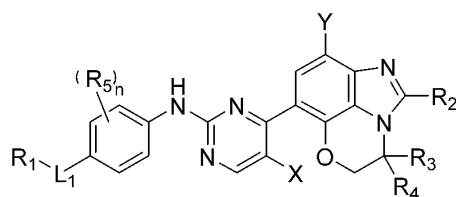
近年来，乳腺癌治疗领域最大的进展无疑是 CDK4/6 单用或联合内分泌治疗用于激素受体阳性晚期乳腺癌，如帕博西尼(palbociclib)、瑞博西尼(ribociclib)和玻玛西尼(abemaciclib)已被批准与芳香酶抑制剂组合用于治疗绝经后妇女的激素受体(HR)-阳性、人类表皮生长因子受体 2(HER2)-阴性晚期或转移性乳腺癌，并且帕博西尼和玻玛西尼(abemaciclib)已被批准与氟维司群组合用于在内分泌疗法后疾病进展后治疗绝经后妇女的激素受体(HR)-阳性、人类表皮生长因子受体 2(HER2)-阴性晚期或转移性乳腺癌(Nature Reviews(2016)13:417-430、J Clin Oncol 2017,35,2875-2884)。尽管 CDK4/6 抑制剂在雌激素受体 ER 阳性转移性乳腺癌中显示出显著的临床功效，但与其他激酶一样，它们的作用可能随着时间的推移被原发性或获得性抗性的发展限制。

在细胞周期通路中，Rb 蛋白的磷酸化程度受到 CDK4/6 和 CDK2 的共同调节。在 CDK4/6 抑制剂耐药人群中发现 Rb 蛋白功能缺失、CCNE1 表达升高、MYC 蛋白水平增加等现象。细胞周期蛋白 E 在多种癌症中过度表达，特别是乳腺癌、肺癌、白血病、淋巴瘤(郭翠萍等，细胞周期蛋白 E 的调控与恶性肿瘤.国际肿瘤学杂志,2012,39(005):337-340)，细胞周期蛋白 E 的扩增或过表达也与卵巢癌、胃癌、子宫内膜癌和其他癌症的不良预后有关。

研究表明，抑制 CDK2 激酶会诱导 CCNE1 高表达的肿瘤细胞的活性，但仅抑制 CDK2 活性对于维持肿瘤抑制效果是不足够的。研究发现，CDK2 抑制剂作用后的乳腺癌细胞会通过 CDK4 通路激活细胞周期蛋白 A2，进而促进 CDK2 蛋白水平表达上调，从而引起细胞对 CDK2 抑制剂的耐药 (Cell. 2023 Jun 8;186(12):2628-2643.e21.)。因此同时抑制 CDK4 和 CDK2 的活性，对于长期抑制肿瘤具有重要意义。此外同时抑制 CDK4 和 CDK2 对于缓解 CDK4/6 抑制剂耐药，甚至 CDK2 抑制剂耐药可能都具有重要作用。

发明内容

第一方面，本公开提供一种式 I 所示化合物或其可药用盐，



I

其中,

R_2 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-8 元环烷基和 3-12 元杂环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-8 元环烷基和 3-12 元杂环烷基任选被一个或多个 R_{21} 取代;

每个 R_{21} 独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、 C_{1-3} 烷氧基、3-7 元环烷基或 3-7 元杂环烷基, 所述 C_{1-3} 烷氧基、3-7 元环烷基、3-7 元杂环烷基任选被选自羟基、卤素、氘的一个或多个取代基取代;

R_3 和 R_4 各自独立选自氢、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、3-8 元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 3-12 元杂环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、3-8 元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 3-12 元杂环烷基任选被一个或多个 R_{31} 取代;

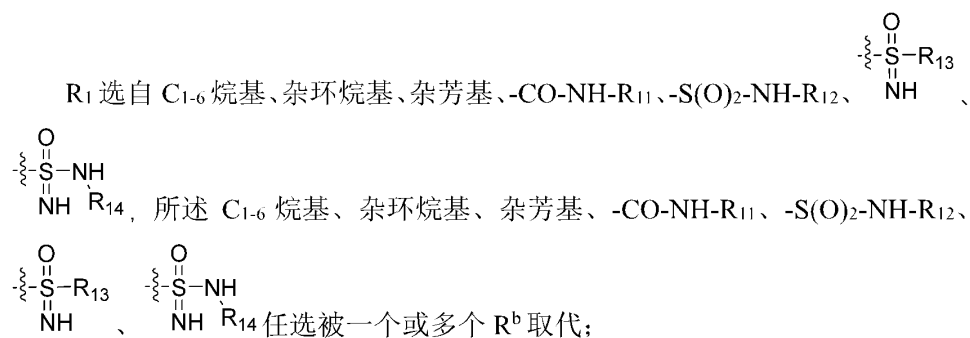
每个 R_{31} 独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-3} 烷氧基、3-7 元环烷基或 3-7 元杂环烷基, 所述 C_{1-3} 烷氧基、3-7 元环烷基、3-7 元杂环烷基任选被选自羟基、卤素的一个或多个取代基取代;

Y 选自氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基;

X 选自氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基, 所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基任选被一个或多个 R^a 取代;

每个 R^a 独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-3} 烷氧基、3-7 元环烷基或 3-7 元杂环烷基, 所述 C_{1-3} 烷氧基、3-7 元环烷基、3-7 元杂环烷基任选被选自羟基、卤素的一个或多个取代基取代;

L_1 选自 -CO- 或键;



R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、3-7 元环烷基或 3-7 元杂环烷基;

每个 R^b 独立地选自 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、卤素、羟基、氰基、氧代基、 $-N(R^c)_2$;

每个 R^c 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基;

或两个 R^c 与其连接的 N 原子形成 3-6 元杂环烷基, 所述 3-6 元杂环烷基任选被一个或多个卤素取代;

每个 R_5 独立选自羟基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、3-8 元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 3-12 元杂环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、3-8 元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 3-12 元杂环烷基任选被一个或多个 R_{51} 取代;

每个 R_{51} 独立选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-3} 烷氧基、3-7 元环烷基或 3-7 元杂环烷基, 所述 C_{1-3} 烷氧基、3-7 元环烷基、3-7 元杂环烷基任选被选自羟基、卤素的一个或多个取代基取代;

n 选自 0、1、2、3、4。

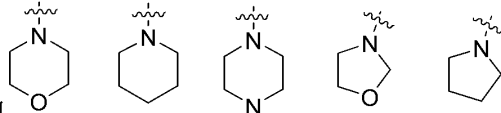
在一些实施方案中, 如式 I 所示化合物或其可药用盐, 其中 L_1 为键。

在一些实施方案中, 如式 I 所示化合物或其可药用盐, 其中 L_1 为 $-CO-$ 。

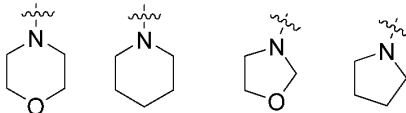
在一些实施方案中, 如式 I 所示化合物或其可药用盐, 其中 R_1 选自任选被一个或多个 R^b 取代的 5-7 元杂环烷基; R^b 如式 I 中定义。

在一些实施方案中, 如式 I 所示化合物或其可药用盐, 其中 R_1 选自任选被一个或多个 R^b 取代的 6 元杂环烷基; R^b 如式 I 中定义。

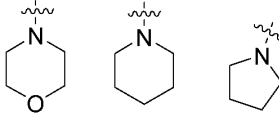
在一些实施方案中, 如式 I 所示化合物或其可药用盐, 其中 R_1 选自任选被

一个或多个 R^b 取代的 ; R^b 如式 I 中定义。

在一些实施方案中, 如式 I 所示化合物或其可药用盐, 其中 R_1 选自任选被

一个或多个 R^b 取代的 ; R^b 如式 I 中定义。

在一些实施方案中, 如式 I 所示化合物或其可药用盐, 其中 R_1 选自任选被

一个或多个 R^b 取代的 ; R^b 如式 I 中定义。

在一些实施方案中, 如式 I 所示化合物或其可药用盐, 其中 R_1 为任选被一个或多个 R^b 取代的 C_{1-6} 烷基, R^b 如式 I 中定义。

在一些实施方案中, 如式 I 所示化合物或其可药用盐, 其中 R_1 为任选被一个或多个 R^b 取代的 5-6 元杂芳基, R^b 如式 I 中定义。

在一些实施方案中，如式 I 所示化合物或其可药用盐，其中 R_1 为任选被一个或多个 R^b 取代的 5 元杂芳基， R^b 如式 I 中定义。

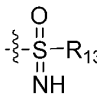
在一些实施方案中，如式 I 所示化合物或其可药用盐，其中 R_1 为任选被一个或多个 R^b 取代的

, R^b 如式 I 中定义。

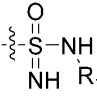
在一些实施方案中，如式 I 所示化合物或其可药用盐，其中 R_1 为任选被一个或多个 R^b 取代的 $-CO-NH-R_{11}$ ， R_{11} 选自 C_{1-6} 烷基、3-7 元环烷基或 3-7 元杂环烷基；优选 R_{11} 为 C_{1-6} 烷基、3-7 元环烷基；更优选 R_{11} 为 C_{1-6} 烷基； R^b 如式 I 中定义。

在一些实施方案中，如式 I 所示化合物或其可药用盐，其中 R_1 为任选被一个或多个 R^b 取代的 $-S(O)_2-NH-R_{12}$ ， R_{12} 选自 C_{1-6} 烷基、3-7 元环烷基或 3-7 元杂环烷基；优选 R_{12} 选自 C_{1-6} 烷基、3-7 元环烷基；更优选 R_{12} 为 C_{1-6} 烷基； R^b 如式 I 中定义。

在一些实施方案中，如式 I 所示化合物或其可药用盐，其中 R_1 为任选被一个或多个 R^b 取代的

, R_{13} 选自 C_{1-6} 烷基、3-7 元环烷基或 3-7 元杂环烷基；优选 R_{13} 选自 C_{1-6} 烷基、3-7 元环烷基；更优选 R_{13} 为 C_{1-6} 烷基； R^b 如式 I 中定义。

在一些实施方案中，如式 I 所示化合物或其可药用盐，其中 R_1 为任选被一个或多个 R^b 取代的

, R_{14} 选自 C_{1-6} 烷基、3-7 元环烷基或 3-7 元杂环烷基；优选 R_{14} 选自 C_{1-6} 烷基、3-7 元环烷基；更优选 R_{14} 为 C_{1-6} 烷基； R^b 如式 I 中定义。

在一些实施方案中，如式 I 所示化合物或其可药用盐，其中每个 R^b 独立地选自卤素、羟基、氰基、氧代基。

在一些实施方案中，如式 I 所示化合物或其可药用盐，其中每个 R^b 独立地选自氧代基。

在一些实施方案中，如式 I 所示化合物或其可药用盐，其中每个 R^b 独立地选自 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。

在一些实施方案中，如式 I 所示化合物或其可药用盐，其中每个 R^b 独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基。

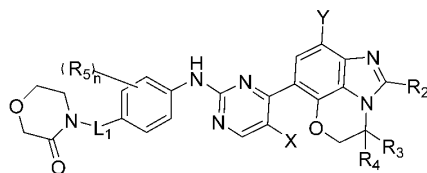
在一些实施方案中，如式 I 所示化合物或其可药用盐，其中每个 R^b 独立地选自卤素。

在一些实施方案中，如式 I 所示化合物或其可药用盐，其中每个 R^b 独立地

选自 $-N(R^c)_2$ ，每个 R^c 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基。

在一些实施方案中，如式 I 所示化合物或其可药用盐，其中每个 R^b 独立地选自 $-N(R^c)_2$ ，两个 R^c 与其连接的 N 原子形成 3-6 元杂环烷基，所述 3-6 元杂环烷基任选被一个或多个卤素取代。

第二方面，本公开还提供如式 II 所示化合物或其可药用盐，



II

其中， R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X 、 Y 、 L_1 、 n 如式 I 中定义。

在一些实施方案中，如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐，其中 R_2 选自氢、 C_{1-6} 烷基、3-8 元环烷基，所述的 C_{1-6} 烷基、3-8 元环烷基任选被一个或多个 R_{21} 取代； R_{21} 如式 I 中定义。

在一些实施方案中，如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐，其中 R_2 为 3-8 元环烷基，所述的 3-8 元环烷基任选被一个或多个 R_{21} 取代； R_{21} 如式 I 中定义。

在一些实施方案中，如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐，其中 R_2 为 3-6 元环烷基，所述的 3-6 元环烷基任选被一个或多个 R_{21} 取代； R_{21} 如式 I 中定义。

在一些实施方案中，如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐，其中 R_2 选自氢、任选被一个或多个 R_{21} 取代的 C_{1-6} 烷基； R_{21} 如式 I 中定义。

在一些实施方案中，如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐，其中每个 R_{21} 独立地选自氘、卤素、羟基；优选 R_{21} 独立地选自羟基。

在一些实施方案中，如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐，其中每个 R_{21} 独立地选自氟、氯、溴。

在一些实施方案中，如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐，其中每个 R_{21} 独立地选自 C_{1-3} 烷氧基，所述 C_{1-3} 烷氧基任选被选自羟基、卤素、氘的一个或多个取代基取代。

在一些实施方案中，如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐，其中 R_3 和 R_4 各自独立选自氢、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基，所述 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R_{31} 取代；所述 R_{31} 独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-3} 烷氧基，所述 C_{1-3} 烷氧基任选被选自羟基、卤素的一个或多个取代基取代。

在一些实施方案中，如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐，其中 R_3 和 R_4 各自独立选自氢、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基。

在一些实施方案中，如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐，其中 R_3 选自 H。

在一些实施方案中，如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐，其中 R_4 选自

C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基。

在一些实施方案中，如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐，其中 R₄ 选自 C₁₋₆烷基。

在一些实施方案中，如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐，其中 R₄ 为甲基。

在一些实施方案中，如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐，其中 Y 选自卤素。

在一些实施方案中，如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐，其中 Y 选自氟、氯、H；优选 Y 选自氟。

在一些实施方案中，如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐，其中 X 选自氢、卤素、氰基。

在一些实施方案中，如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐，其中 X 选自卤素、氰基。

在一些实施方案中，如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐，其中 X 选自氟或氯。

在一些实施方案中，如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐，其中每个 R₅ 独立选自羟基、氰基、卤素。

在一些实施方案中，如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐，其中每个 R₅ 独立选自 C₁₋₆烷基、3-8 元环烷基、C₁₋₆烷氧基和 3-6 元杂环烷基，所述 C₁₋₆烷基、3-8 元环烷基、C₁₋₆烷氧基和 3-6 元杂环烷基任选被一个或多个 R₅₁ 取代；

每个 R₅₁ 独立选自卤素、羟基、氨基、C₁₋₃烷氧基、3-7 元环烷基或 3-7 元杂环烷基，所述 C₁₋₃烷氧基、3-7 元环烷基、3-7 元杂环烷基任选被选自羟基、卤素的一个或多个取代基取代。

在一些实施方案中，如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐，其中每个 R₅ 独立选自卤素、C₁₋₆烷基、3-6 元环烷基、C₁₋₆烷氧基和 3-6 元杂环烷基，所述 C₁₋₆烷基、3-6 元环烷基、C₁₋₆烷氧基和 3-6 元杂环烷基任选被一个或多个 R₅₁ 取代；

每个 R₅₁ 独立选自卤素、羟基、氨基、C₁₋₃烷氧基、3-7 元环烷基或 3-7 元杂环烷基，所述 C₁₋₃烷氧基、3-7 元环烷基、3-7 元杂环烷基任选被选自羟基、卤素的一个或多个取代基取代。

在一些实施方案中，如第二方面所示的式 II 所示的化合物或其可药用盐，其中，

L₁ 为键；

R₂ 选自氢、C₁₋₆烷基、3-8 元环烷基，所述的 C₁₋₆烷基、3-6 元环烷基任选被一个或多个 R₂₁ 取代，每个 R₂₁ 独立地选自羟基、C₁₋₃烷氧基，所述 C₁₋₃烷氧基任选被选自羟基、卤素、氘的一个或多个取代基取代；

R₃选自H;

R₄选自C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基;优选R₄选自C₁₋₆烷基;

Y选自氢、卤素;优选Y选自氟、氯、氢;

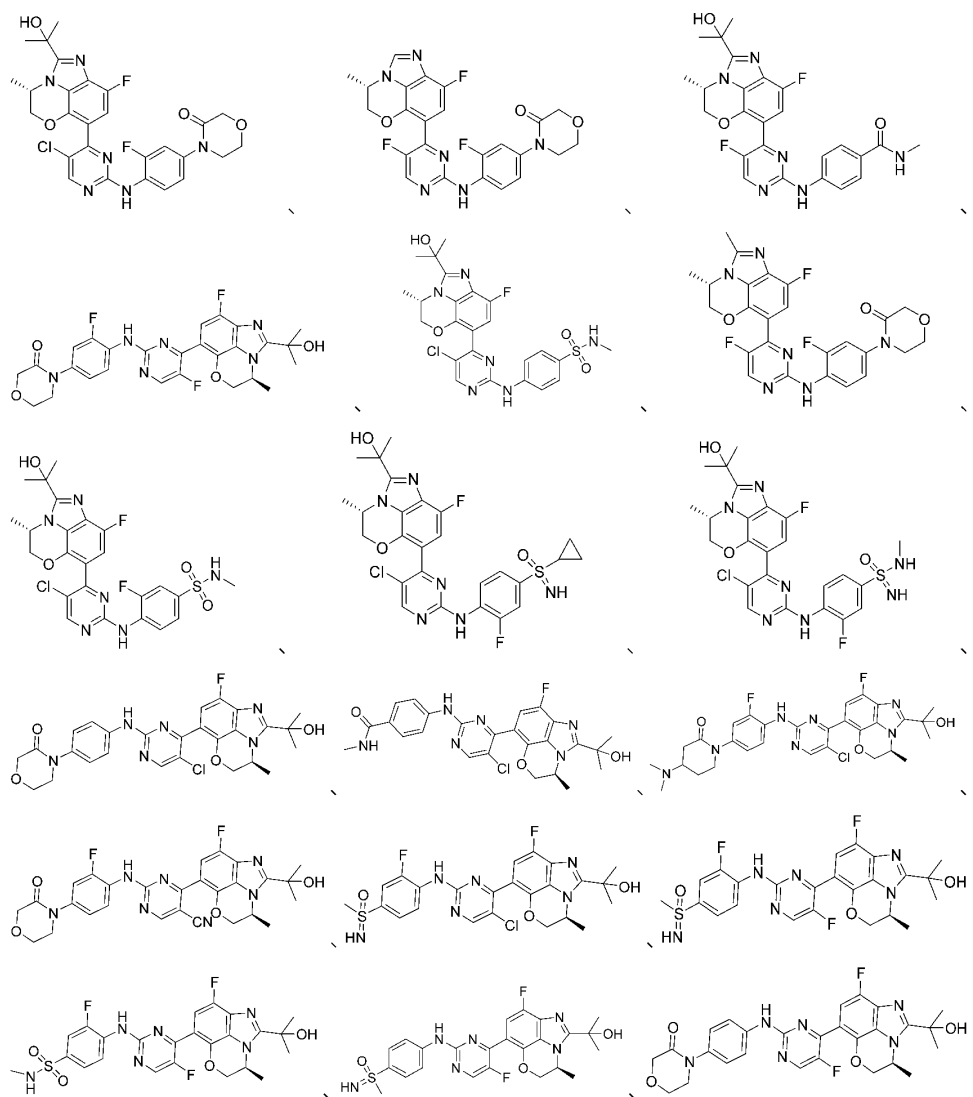
X选自氢、卤素、氰基;优选Y选自氟、氯、氢;

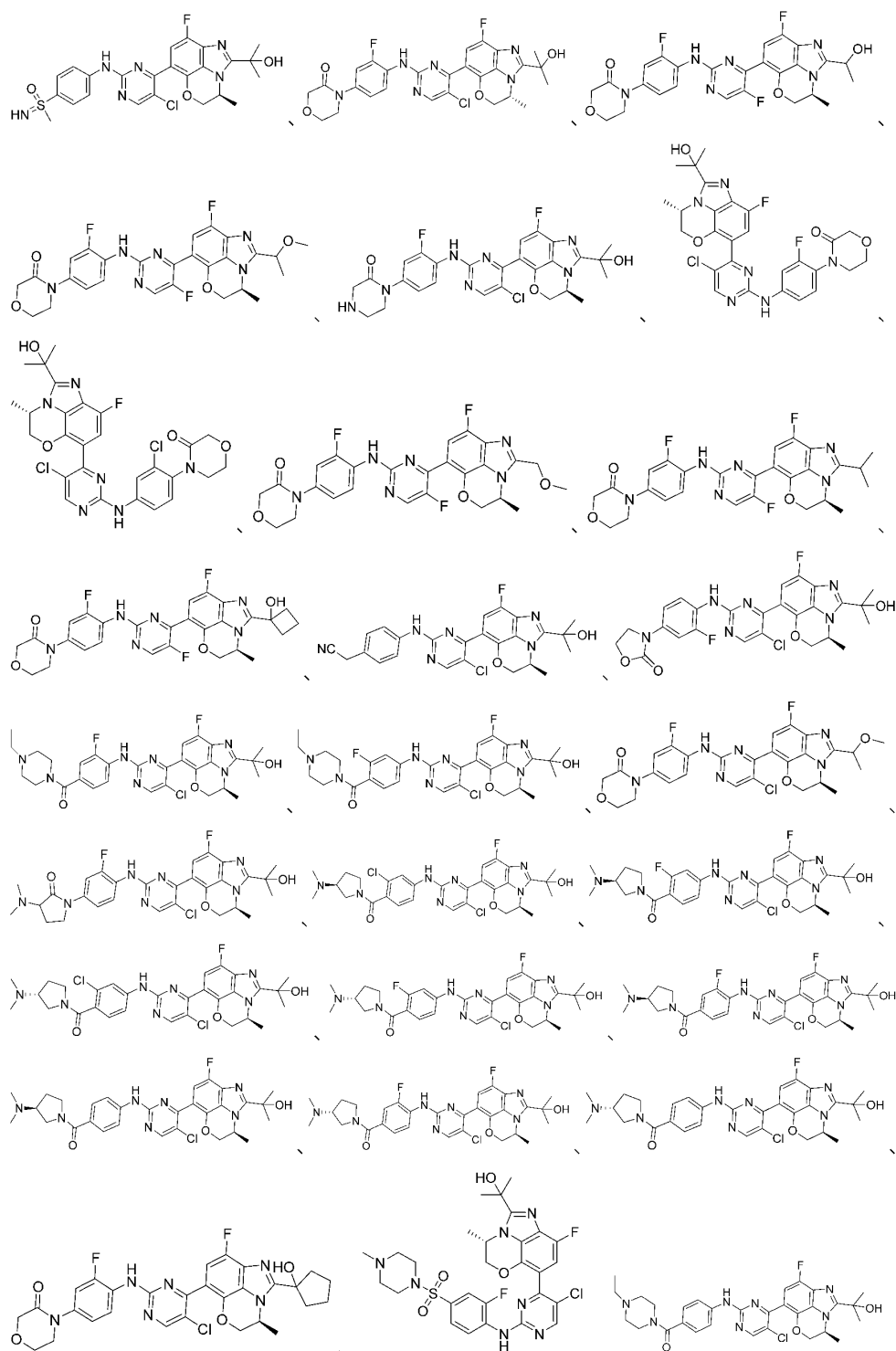
n选自0、1;

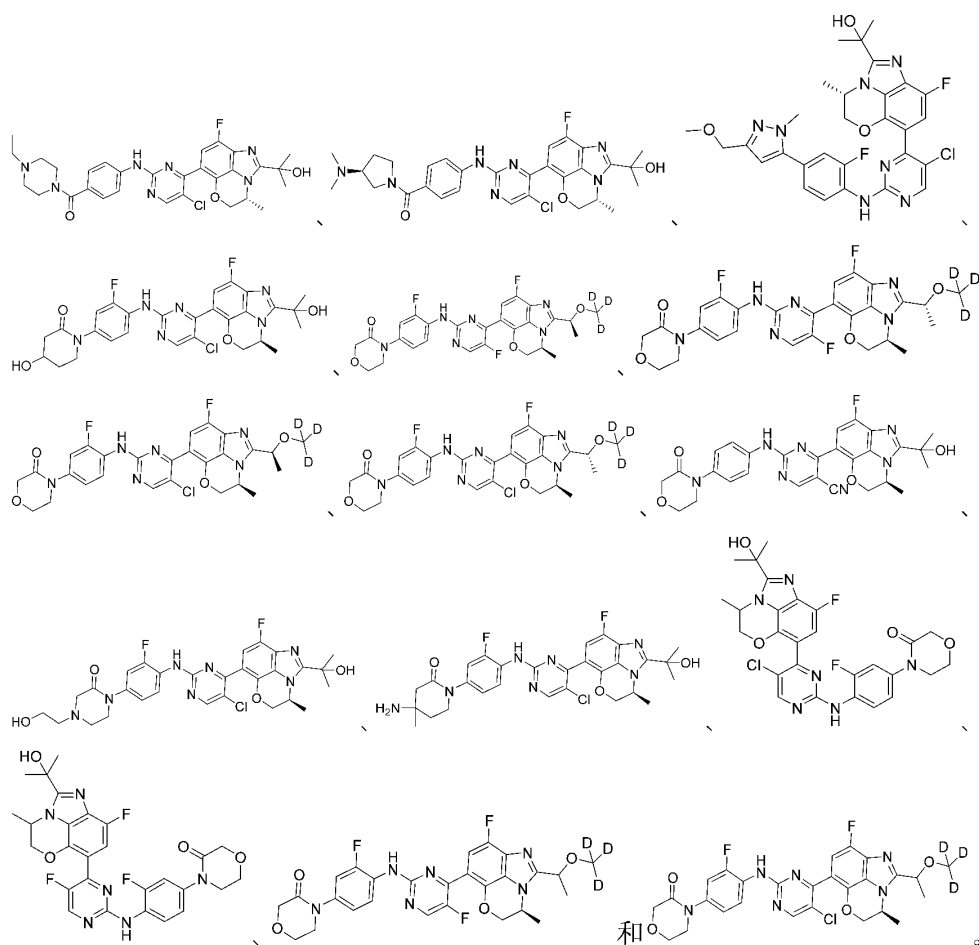
R₅独立选自卤素、C₁₋₆烷基、3-6元环烷基、C₁₋₆烷氧基和3-6元杂环烷基,所述C₁₋₆烷基、3-6元环烷基、C₁₋₆烷氧基和3-6元杂环烷基任选被一个或多个R₅₁取代;

每个R₅₁独立选自卤素、羟基、氨基。

第三方面,本公开还提供如下式所示化合物或其可药用盐

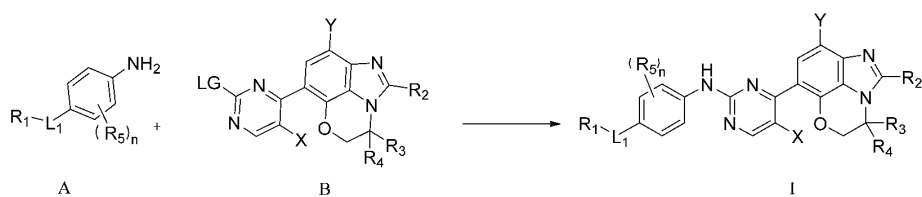






第四方面，本公开提供一种如第一方面、第二方面、第三方面所述的化合物或其可药用盐的同位素取代物，优选地，所述的同位素取代物为氘原子取代。

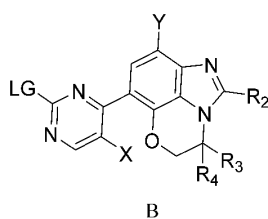
本公开还提供一种式 I 所示化合物或其可药用盐、同位素取代物的制备方法，其包括将式 A 所示化合物和式 B 所示化合物反应的步骤，



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X 、 Y 、 L_1 、 n 如式 I 中定义；

其中 LG 选自离去基团，例如卤素、磺酸酯、硼酸酯。

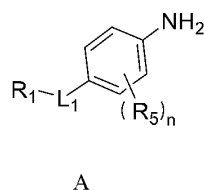
本公开另一方面还提供式 B 所示化合物或其可药用盐，



其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X 、 Y 如式 I 中定义；

其中 LG 选自离去基团，例如卤素、磺酸酯、硼酸酯。

本公开另一方面还提供式 A 所示化合物或其可药用盐，



其中 R_1 、 R_5 、 L_1 、 n 如式 I 中定义。

在一些实施方案中，其中式 A 和式 B 为中间体。

第五方面，本公开提供一种药物组合物，包括至少一种治疗有效量的如第一方面、第二方面、第三方面所述的化合物或其可药用盐、或如第四方面所述的同位素取代物及药学上可接受的赋形剂。

在一些实施方案中，所述的药物组合物的单位剂量为 0.001mg-1000mg。

在一些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01-99.99% 的前述化合物或其可药用盐。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.1-99.9% 的前述化合物或其可药用盐。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5% 的前述化合物或其可药用盐。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 1%-99% 的前述化合物或其可药用盐。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 2%-98% 的前述化合物或其可药用盐。

在一些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01%-99.99% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.1%-99.9% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 1%-99% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 2%-98% 的药学上可接受的赋形剂。

本公开还提供一种如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐或第四方面所述的同位素取代物或第五方面所述的药物组合物在制备治疗或预防与丝氨酸/苏氨酸激酶的异常活性相关的疾病或病症的药物中的用途。

本公开还提供一种如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐或第四方面所述的同位素取代物或第五方面所述的药物组合物在制备治疗或预防与 CDK2 的异常活性相关的疾病或病症的药物中的用途。

本公开还提供一种如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐或第四方面所述的同位素取代物或第五方面所述的药物组合物在制备治疗或预防与 CDK4 的异常活性相关的疾病或病症的药物中的用途。

本公开还提供一种如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐或第四方面所述的同位素取代物或第五方面所述的药物组合物在制备治疗或预防疾病或病症的药物中的用途，所述的疾病或病症选自增殖性疾病、炎性疾病、自身炎性疾病、自身免疫性疾病或传染性疾病。

本公开还提供一种如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐或第四方面所述的同位素取代物或第五方面所述的药物组合物用于治疗或预防与丝氨酸/苏氨酸激酶的异常活性相关的疾病或病症的用途。

本公开还提供一种如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐或第四方面所述的同位素取代物或第五方面所述的药物组合物用于治疗或预防与 CDK2 的异常活性相关的疾病或病症的用途。

本公开还提供一种如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐或第四方面所述的同位素取代物或第五方面所述的药物组合物用于治疗或预防与 CDK4 的异常活性相关的疾病或病症的用途。

本公开还提供一种如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐或第四方面所述的同位素取代物或第五方面所述的药物组合物用于治疗或预防疾病或病症的用途，所述的疾病或病症选自增殖性疾病、炎性疾病、自身炎性疾病、自身免疫性疾病或传染性疾病。

本公开还提供一种治疗或预防与丝氨酸/苏氨酸激酶的异常活性相关的疾病或病症的方法，包括给与患者治疗或预防有效量的如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐或第四方面所述的同位素取代物或第五方面所述的药物组合物。

本公开还提供一种治疗或预防与 CDK2 的异常活性相关的疾病或病症的方法，包括给与患者治疗或预防有效量的如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐或第四方面所述的同位素取代物或第五方面所述的药物组合物。

本公开还提供一种治疗或预防与 CDK4 的异常活性相关的疾病或病症的方法，包括给与患者治疗或预防有效量的如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐或第四方面所述的同位素取代物或第五方面所述的药物组合物。

本公开还提供一种治疗或预防疾病或病症的方法，包括给与患者治疗或预防有效量的如式 I、式 II 所示化合物或其可药用盐或第四方面所述的同位素取代物或第五方面所述的药物组合物，所述的疾病或病症选自增殖性疾病、炎性疾病、

自身炎症性疾病、自身免疫性疾病或传染性疾病。

在一些实施方案中，所述的疾病或病症为增殖性疾病。

在一些实施方案中，所述增殖性疾病选自乳腺癌（例如三阴性乳腺癌）、肠癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、尤文氏肉瘤、骨瘤、成神经细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、胃癌、肝癌。

在一些实施方案中，所述乳腺癌为 ER 阴性、PR 阴性、Her2 阳性乳腺癌。

在一些实施方案中，所述乳腺癌为 CDK4/6 抑制剂耐药的乳腺癌。

在一些实施方案中，所述乳腺癌为 CDK4/6 抑制剂耐药的 ER 阳性乳腺癌。

在一些实施方案中，所述肺癌为非小细胞肺癌。

本公开中所述化合物可药用盐可选自无机盐或有机盐。

本公开化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本公开的范围之内。本公开的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本公开某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

本公开所述化合物的化学结构中，键“/”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“/”可以为“”或“”，或者同时包含“”和“”两种构型。本公开所述化合物的化学结构中，键“”并未指定构型，即键“”的构型可以为 E 型或 Z 型，或者同时包含 E 和 Z 两种构型。

本公开的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这

样的形式包含于本公开的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺、内酰胺-内酰亚胺异构化。所有的互变异构形式在本发明的范围内。化合物的命名不排除任何互变异构体。

本公开还包括一些与本文中记载的那些相同的，但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本公开化合物。可结合到本公开化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

除另有说明，当一个位置被特别地指定为氘(D)时，该位置应理解为具有大于氘的天然丰度(其为0.015%)至少1000倍的丰度的氘(即，至少10%的氘掺入)。示例中化合物的具有大于氘的天然丰度可以是至少1000倍的丰度的氘、至少2000倍的丰度的氘、至少3000倍的丰度的氘、至少4000倍的丰度的氘、至少5000倍的丰度的氘、至少6000倍的丰度的氘或更高丰度的氘。本公开还包括各种氘化形式的式(I)化合物。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的式(I)化合物。在制备氘代形式的式(I)化合物时可使用市售的氘代起始物质，或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成，氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。

“任选地”或“任选”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如“任选被卤素或者氰基取代的 C_{1-6} 烷基”是指卤素或者氰基可以但不必须存在，该说明包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素和氰基取代的情形。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“可药用赋形剂”包括但不限于任何已经被美国食品和药物管理局(FDA)批准对于人类或家畜动物使用可接受的任何助剂、载体、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增香剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

本公开中所述“有效量”或“治疗有效量”包含足以改善或预防医学病症的症状或病症的量。有效量还意指足以允许或促进诊断的量。用于特定患者或兽医学受试者的有效量可依据以下因素而变化：如待治疗的病症、患者的总体健康情

况、给药的方法途径和剂量以及副作用严重性。有效量可以是避免显著副作用或毒性作用的最大剂量或给药方案。

术语“烷基”指饱和的脂族烃基团，包括1至20个碳原子的直链和支链基团，优选含有1至6个或1至3个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基及其各种支链异构体等。烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代。

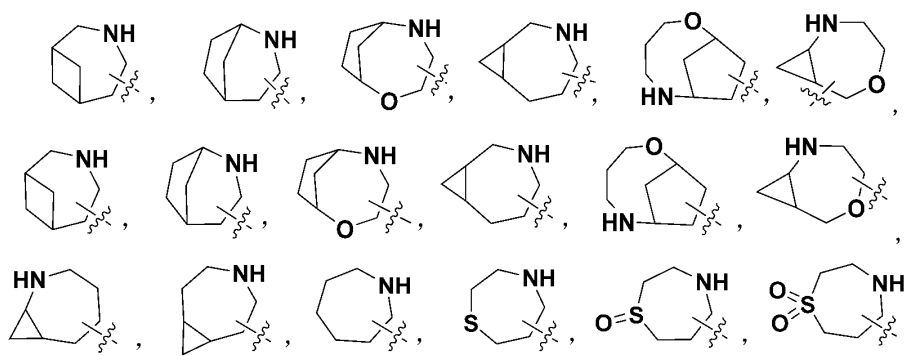
术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含3至20个碳原子，优选包含3至8个碳原子，更优选包含3至7个碳原子或3-6个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基等；多环环烷基包括螺环、并环和桥环的环烷基。环烷基可以是取代的或未取代的。

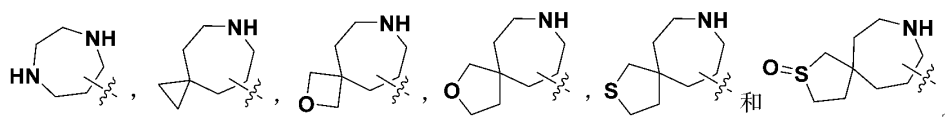
术语“杂环烷基 (Heterocycloalkyl)”指饱和或部分不饱和的单环杂环（即单环杂环烷基）或多环杂环系统（即多环杂环烷基），其环内至少含有一个（例如1、2、3或4个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧代，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），且具有3至20个（例如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个）环原子（即3至20元杂环基）。所述杂环基优选具有3至12个环原子的杂环基（即3至12元杂环基）或具有4至11个环原子的杂环基（即4至11元杂环基）；进一步优选具有3至8个环原子的杂环基（即3至8元杂环基）；更优选具有3至6个环原子的杂环基（即3至6元杂环基）；最优选具有5或6个环原子的杂环基（即5或6元杂环基）。

所述的多环杂环基包括螺杂环基、稠杂环基和桥杂环基。

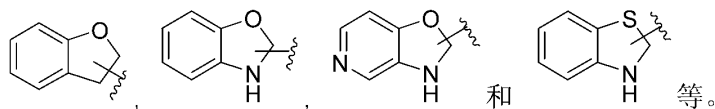
所述的单环杂环烷基，非限制性的实例包括：吡咯烷基、四氢吡喃基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基和高哌嗪基等。

“多环杂环烷基”非限制性实例包括：





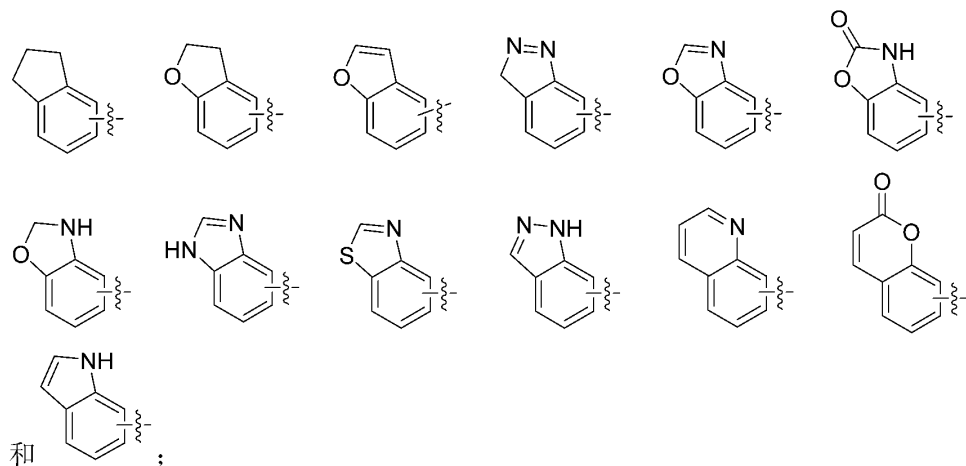
所述杂环烷基环可以稠合于芳基或杂芳基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环烷基，其非限制性实例包括：



杂环烷基可以是任选取代的或非取代的。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的。

术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为6至12元，例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环烷基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：

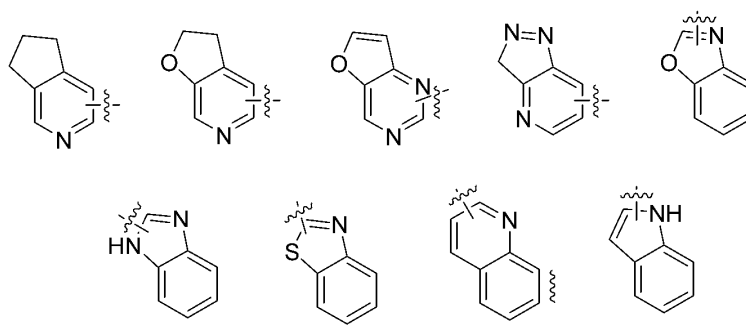


芳基可以是取代的或非取代的。

术语“杂芳基”指包含1至4个杂原子、5至14个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为6至12元，更优选为6至10元，更优选为5元或6元。其非限制性实例包括：咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基(oxazolyl)、异噁唑基(isoxazolyl)、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基、三唑基、吡唑基、苯并咪唑基、

噻二唑、吡嗪基、三唑基、吡唑基、苯并咪唑基、等。

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



杂芳基可以是任选取代的或非取代的。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“氰基”指-CN。

术语“氨基”指-NH₂。

术语“硝基”指-NO₂。

术语“氧代基”指=O 取代基。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。当取代基是酮或氧代基 (即，=O) 时，则原子上有两个(2 个)氢被替代。

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本公开，但这些实施例并非限制着本公开的范围。

本公开中实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂，为市场购买的常规试剂。

化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 或/和质谱 (LCMS) 来确定的。NMR 位移 (δ) 以 10⁻⁶ (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷 (DMSO-*d*₆)、氘代氯仿 (CDCl₃)、氘代甲醇 (CD₃OD)，内标为四甲基硅烷 (TMS)。化合物的光学异构体 (异构体) 空间构型可进一步通过测量单晶参数的方式确认。

HPLC 的测定使用 Waters ACQUITY ultra high performance LC、Shimadzu LC-20A systems、Shimadzu LC-2010HT series 或安捷伦 Agilent 1200 LC 高压液相色谱仪 (ACQUITY UPLC BEH C18 1.7UM 2.1*50 MM 色谱柱、Ultimate XB-C18 3.0*150 mm 色谱柱或 Xtimate C18 2.1*30 mm 色谱柱)。

MS 的测定用 Waters SQD2 质谱仪，以正/负离子模式扫描，质量扫描范围为 100~1200 。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法

(TLC) 使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

快速柱纯化系统使用 Combiflash Rf150 (TELEDYNE ISCO) 或者 Isolara one (Biotage)。

正向柱层析一般使用烟台黄海硅胶 100~200 目、200~300 目或 300~400 目硅胶为载体, 或者使用常州三泰预填超纯正相硅胶柱 (40-63 μm , 60 $\text{\AA}$, 12g, 25 g, 40 g, 80 g 或其他规格)。

反相柱层析一般使用常州三泰预填超纯 C18 硅胶柱 (20-45 μm , 100 $\text{\AA}$, 40 g, 80 g, 120 g, 220 g 或其他规格)。

高压柱纯化系统使用 Waters AutoP, 配合使用 Waters XBridge BEH C18 OBD Prep Column, 130 $\text{\AA}$, 5 μm , 19 mm X 150 mm 或者 Atlantis T3 OBD Prep Column, 100 $\text{\AA}$, 5 μm , 19 mm X 150 mm。

本公开中的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可购买自上海泰坦科技、ABCR GmbH & Co. KG、Acros Organics、Aldrich Chemical Company、韶远化学科技 (Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

实施例若无特殊说明, 反应能够均在氮气氛下进行。

氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1 L 容积的氩气或氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1 L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空, 充入氢气, 反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例若无特殊说明, 溶液是指水溶液。

实施例若无特殊说明, 反应的温度为室温, 为 20 $^{\circ}\text{C}$ ~30 $^{\circ}\text{C}$ 。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法 (TLC), 反应所使用的展开剂, 纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括: A: 二氯甲烷/甲醇体系, B: 正己烷/乙酸乙酯体系, C: 石油醚/乙酸乙酯体系, D: 石油醚/乙酸乙酯/甲醇, E: 石油醚/四氢呋喃体系, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节, 也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例中的纯化进程的正向柱层析可使用硅胶柱, 洗脱剂体系包括但不限于: A: 二氯甲烷/甲醇体系, B: 石油醚/乙酸乙酯体系, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节, 也可以加入少量的三乙胺或醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

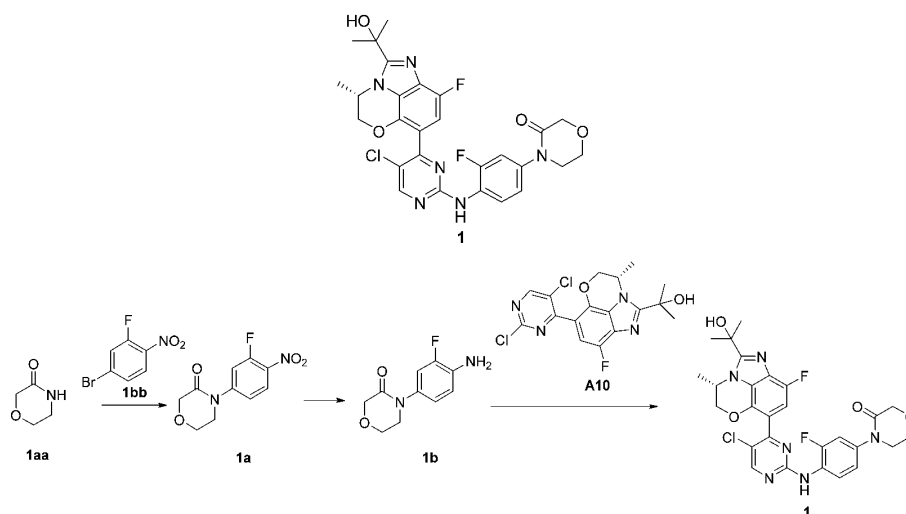
实施例中的纯化进程的 C18 反相色谱法所使用的色谱柱为 C18 柱, 洗脱剂

体系包括但不限于：乙腈/水体系（根据实际化合物的极性调整所需溶剂比例），也可以加入少量的甲酸铵或氨水或甲酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例中的纯化进程的打浆所使用的溶剂包括但不限于：二氯甲烷、甲醇、石油醚、乙酸乙酯、乙醇、乙腈和水等，通过单一的溶剂或多个溶剂的组合进行打浆。

实施例 1

(S)-4-(4-((5-氯-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萘-6-基)嘧啶-2-氨基)-3-氟苯基)吗啉-3-酮 (1)



步骤 1：4-(3-氟-4-硝基苯基)吗啉-3-酮 (1a)

将 **1bb** 即 4-溴-2-氟-1-硝基苯 (5 g, 22.7 mmol) 加入二氧六环 (40 mL) 中，室温下加入 **1aa** 吗啉-3-酮 (2.76 g, 27.3 mmol)、碳酸铯 (14.8 g, 45.4 mmol) 和 XantPhos Pd G3 (645 mg, 0.68 mmol)，氮气置换三次，110 °C 反应。将反应液浓缩，残余物通过柱层析色谱法分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=1:1)，得到化合物 **1a** (1.82 g, 产率 33.4%)。

步骤 2：4-(4-氨基-3-氟苯基)吗啉-3-酮 (1b)

将化合物 **1a** (1.82 g, 7.58 mmol) 加入乙醇 (12 mL) 和水 (3 mL) 中，加入铁粉 (1.70 g, 30.3 mmol) 和氯化铵 (1.62 g, 30.3 mmol)，80 °C 反应，趁热过滤。将滤液倒入水 (50 mL) 中，乙酸乙酯萃取 (15 mL×2)，有机相合并，干燥，过滤，打浆(石油醚/乙酸乙酯=3:1)，过滤，得到化合物 **1b** (1.15 g, 产率 72.3%)。

MS(ESI) $m/z = 210.2[M+H]^+$ 。

步骤 3：(S)-4-(4-((5-氯-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萘-6-基)嘧啶-2-氨基)-3-氟苯基)吗啉-3-酮 (1)

将化合物 **1b** (32 mg, 0.15 mmol) 加入二氧六环 (4 mL) 中，室温加入化

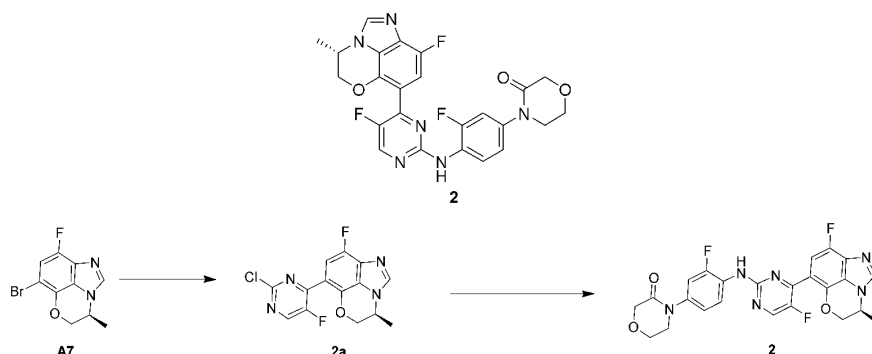
合物 A10 (50 mg, 0.12 mmol, 按专利 WO2022166799 方法合成并拆分得到)、碳酸铯 (78 g, 0.24 mmol) 和 XantPhos Pd G3 (9 mg, 0.01 mmol), 用氮气置换, 110 °C 微波反应 1 小时。反应液过滤, 浓缩, 残余物用 C18 反相色谱法纯化 (乙腈: 水=4: 1), 得到化合物 **1** (21.6 mg, 产率 30.0%)。

MS(ESI) $m/z = 571.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.26-5.22 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.28 – 4.18 (m, 3H), 3.97 (dd, 2H), 3.75 (dd, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.46 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

实施例 2

(S)-4-(3-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)吗啉-3-酮 (**2**)



步骤 1: (S)-6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯 (**2a**)

将 **A7** (27 mg, 0.1 mmol, 按专利 WO2022166799 方法合成并拆分得到) 溶于 1,4-二氧六环 (1 mL), 氮气氛围下加入联硼酸频那醇酯 (37.5 mg, 0.15 mmol)、乙酸钾 (20 mg, 0.2 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (7.0 mg, 0.01 mmol), 升温至 100 °C 反应 120 分钟。将反应液冷却至室温, 加入 2,4-二氯-5-氟嘧啶 (16.5 mg, 0.1 mmol)、碳酸钠 (21 mg, 0.2 mmol) 和两滴水, 氮气置换 3 次后, 升温至 110 °C 反应 1.5 小时。反应结束后, 将反应液浓缩, 反应液中加入水 (5 mL), 乙酸乙酯萃取 (10 mL×2), 有机相合并, 干燥, 浓缩, 残余物通过柱层析色谱法分离得到化合物 **2a** (17 mg, 产率 52.6%)。

MS(ESI) $m/z = 323.2 [M+H]^+$ 。

步骤 2: (S)-4-(3-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)吗啉-3-酮 (**2**)

将化合物 **2a** (17 mg, 0.05 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (1 mL), 依次加入 4-(4-氨基-3-氟苯基)吗啉-3-酮 (**1b**) (11 mg, 0.05 mmol)、碳酸铯 (32 mg, 0.1 mmol)、

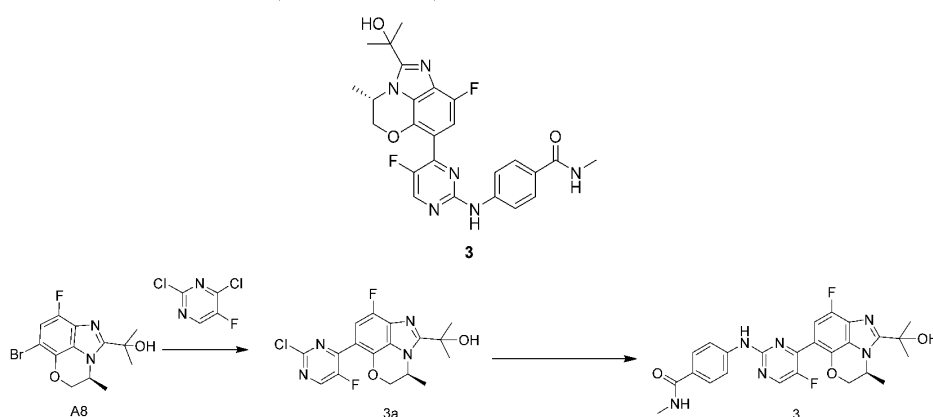
Xantphos Pd G3 (5 mg, 0.005 mmol), 氮气氛下, 110°C微波反应。反应液过滤后, 残余物通过 C18 反相色谱法分离得到化合物 **2** (4 mg, 产率 16.1%)。

MS(ESI) $m/z = 497.3[M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.37 (s, 1H), 8.61 – 8.50 (m, 2H), 7.78 (t, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.75–4.73 (m, 1H), 4.58 (dd, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.16 (dd, 1H), 3.97 (dd, , 2H), 3.75 (dd, 2H), 1.56 (d, 3H)。

实施例 3

(S)-4-((5-氟-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂苊烯-6-基)嘧啶-2-氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (**3**)



步骤 1: (S)-2-(6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂苊烯-2-基)丙-2-醇 (**3a**)

将 **A8** (33 mg, 0.1 mmol, 按专利 WO2022166799 方法合成并拆分得到) 溶于 1,4-二氧六环 (1 mL), 氮气氛围下, 加入联硼酸频那醇酯 (37.5 mg, 0.15 mmol)、乙酸钾 (20 mg, 0.2 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (7.0 mg, 0.01 mmol), 于 100°C 搅拌 120 分钟。将反应液冷却至室温, 加入 2,4-二氯-5-氟嘧啶 (16.5 mg, 0.1 mmol)、碳酸钠 (21 mg, 0.2 mmol) 和两滴水, 氮气置换 3 次后, 110°C 反应 1.5 小时。反应结束后, 将反应液浓缩, 反应液中加入水 (5 mL), 乙酸乙酯萃取 (10 mL × 2), 有机相合并, 干燥, 浓缩, 残余物通过柱层析色谱法分离得到化合物 **3a** (21.5 mg, 产率 56.5%)。

MS(ESI) $m/z = 381.2[M+H]^+$ 。

步骤 2: (S)-4-((5-氟-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂苊烯-6-基)嘧啶-2-氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (**3**)

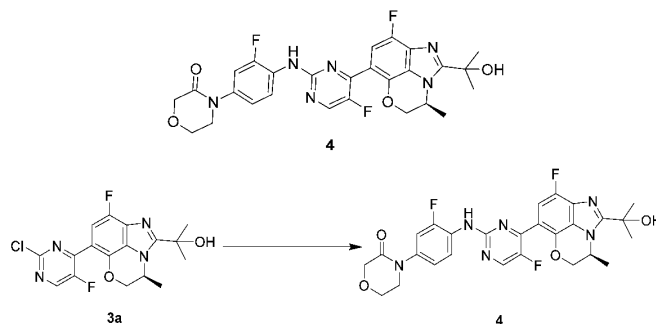
将实施例 2 中 4-(4-氨基-3-氟苯基)吗啉-3-酮换成 4-氨基-N-甲基苯甲酰胺, 按相同方法合成得到目标化合物 **3**。

MS(ESI) $m/z = 495.3[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.24-8.22 (m, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 2H), 7.81 – 7.73 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.27-5.25 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.33 – 4.25 (m, 1H), 2.76 (d, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.50 (d, 3H)。

实施例 4

(S)-4-(3-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)吗啉-3-酮 (4)



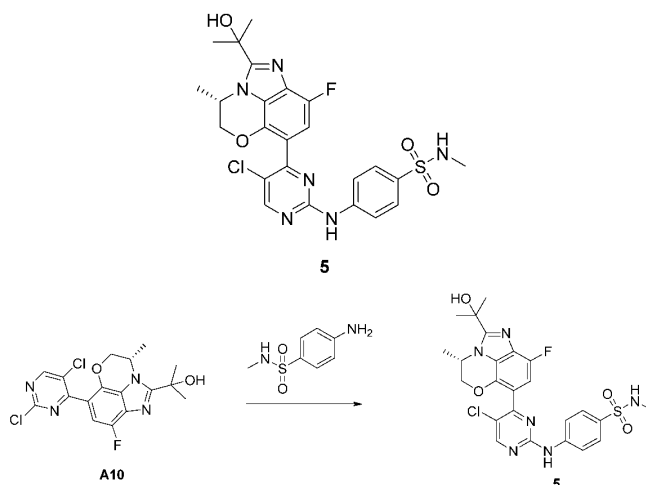
按照实施例 3 类似的合成方法，将 4-氨基-N-甲基苯甲酰胺替换成 4-(4-氨基-3-氟苯基)吗啉-3-酮，得到目标化合物 4。

MS(ESI) $m/z = 555.3[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.36 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.28 – 5.20 (m, 1H), 4.57 – 4.49 (m, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.97 (dd, 2H), 3.78 – 3.71 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.47 (d, 3H)。

实施例 5

(S)-4-((5-氯-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-氨基)-N-甲基苯磺酰胺 (5)



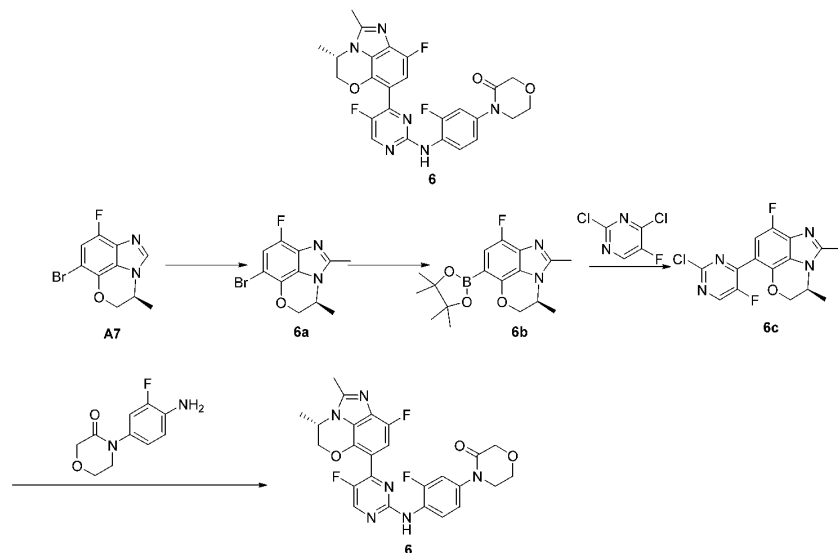
将 4-氨基-N-甲基苯磺酰胺 (28.6 mg, 0.15 mmol) 加入二氧六环 (4 mL) 中, 室温下加入 A10 (50 mg, 0.13 mmol)、碳酸铯 (82 g, 0.25 mmol) 和 XantPhos Pd G3 (7 mg, 0.007 mmol), 用氮气置换, 100℃微波反应 1 小时。反应液过滤浓缩后, 残余物用 C18 反相色谱法纯化得到化合物 **5** (24 mg, 产率 34.9%)。

MS(ESI) $m/z = 547.2[M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.01 – 7.92 (m, 2H), 7.72 – 7.64 (m, 2H), 7.24 (q, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.27 (q, 1H), 4.56 – 4.48 (m, 1H), 4.28 (dd, 1H), 2.38 (d, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.48 (d, 3H)。

实施例 6

(S)-4-(3-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-2,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)吗啉-3-酮 (**6**)



步骤 1: (S)-6-溴-8-氟-2,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯 (**6a**)

将化合物 **A7** (110 mg, 0.41 mmol) 加入四氢呋喃 (8 mL) 中, 氮气置换三次, -78℃下加入 LDA (0.35 mL, 0.61 mmol, 2.0M THF 溶液), 搅拌 1 小时后, 相同温度下加入碘甲烷 (115 mg, 0.81 mmol)。-78℃反应 1 小时后, 加入饱和氯化铵 (50 mL), 水相用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3), 有机相合并, 浓缩, 残余物通过柱层析色谱法分离得到化合物 **6a** (104 mg, 产率 81.0%)。

MS(ESI) $m/z = 285.2 [M+H]^+$ 。

步骤 2: (S)-8-氟-2,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯 (**6b**)

将化合物 **6a** (100 mg, 0.35 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL), 依次加入联硼酸频那醇酯 (134 mg, 0.54 mmol)、醋酸钾 (103 mg, 1.05 mmol)、Pd(dppf) Cl₂ (14.5 mg, 0.02 mmol), 氮气氛下, 110℃微波反应 1 小时。反应液过滤浓缩后,

残余物通过柱层析色谱法分离，得到化合物 **6b** (50 mg, 产率 15.5%)。

MS(ESI) $m/z = 333.3 [M+H]^+$ 。

步骤 3: (S)-6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-2,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯 (**6c**)

将化合物 **6b** (50.0 mg, 0.15 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL) 和水 (0.05 mL)，依次加入 2,4-二氯-5-氟嘧啶 (25.0 mg, 0.15 mmol)、碳酸钠 (32.0 mg, 0.30 mmol)、Pd(dppf) Cl₂ (2.00 mg, 0.003 mmol)，氮气置换 3 次，110℃ 反应 18 小时。反应液过滤浓缩后，残余物通过柱层析色谱法分离纯化，得到化合物 **6c** (50 mg, 产率 35.0%)。

MS(ESI) $m/z = 337.1 [M+H]^+$ 。

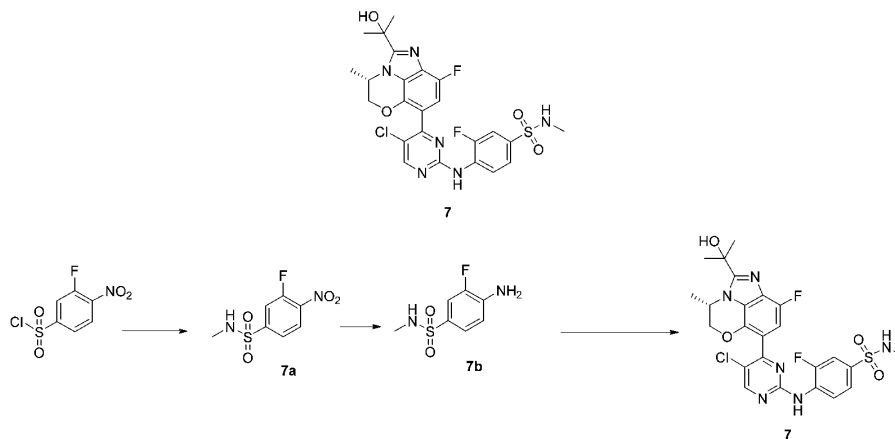
步骤 4: (S)-4-(3-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-2,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)吗啉-3-酮 (**6**)

将化合物 **6c** (50.0 mg, 0.15 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL)，依次加入 4-(4-氨基-3-氟苯基)吗啉-3-酮 (**1b**) (37.0 mg, 0.18 mmol)、碳酸铯 (96.0 mg, 0.30 mmol)、XantPhos Pd G3 (3.00 mg, 0.003 mmol)，氮气氛下，110℃ 微波反应 1 小时。反应液过滤浓缩后，残余物用 C18 反相色谱法纯化，得到化合物 **6** (3.60 mg, 产率 4.8%)。

MS(ESI) $m/z = 511.1 [M+H]^+$ 。

实施例 7

(S)-4-((5-氯-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3-氟-N-甲基苯磺酰胺 (**7**)



步骤 1: 3-氟-N-甲基-4-硝基苯磺酰氯 (**7a**)

将 3-氟-4-硝基苯磺酰氯 (300 mg, 1.25 mmol) 加入二氯甲烷 (10 mL) 和水 (3 mL) 中，冰浴下加入甲胺盐酸盐 (127 mg, 1.88 mmol)、碳酸钾 (173 g, 1.25 mmol)，反应 1 小时。将反应液倒入水 (50 mL) 中，二氯甲烷萃取 (15 mL

×3), 合并有机相, 浓缩, 残余物通过柱层析色谱法分离, 得到化合物 **7a** (234 mg, 产率 80.1%)。

步骤 2: 4-氨基-3-氟-N-甲基苯磺酰胺 (**7b**)

将化合物 **7a** (234 mg, 1.00 mmol) 加入乙醇 (12 mL) 和水 (3 mL) 中, 加入铁粉 (224 mg, 4.00 mmol) 和氯化铵 (218 mg, 4.00 mmol), 80℃ 反应 2 小时后, 趁热过滤。将滤液倒入水 (50 mL), 乙酸乙酯萃取 (15 mL×3), 有机相合并, 干燥, 过滤, 浓缩, 打浆, 得到化合物 **7b** (163 mg, 产率 80.2%)。

MS(ESI) $m/z = 205.2 [M+H]^+$ 。

步骤 3: (S)-4-((5-氯-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3-氟-N-甲基苯磺酰胺 (**7**)

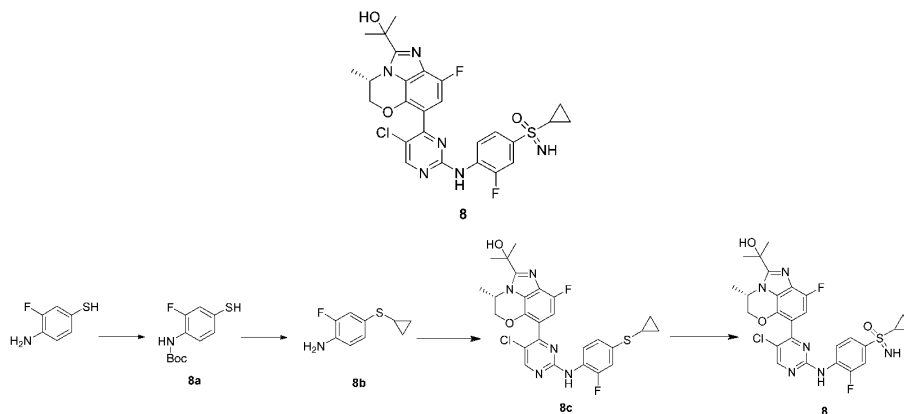
将化合物 **7b** (25.7 mg, 0.13 mmol) 加入二氧六环 (4 mL) 中, 室温下加入 **A10** (50 mg, 0.13 mmol)、碳酸铯 (85 mg, 0.26 mmol) 和 XantPhos Pd G3 (6 mg, 0.006 mmol), 氮气氛围下, 100℃ 微波反应 1 小时。反应液过滤, 浓缩, 残余物用 C18 反相色谱法纯化得到化合物 **7** (30 mg, 产率 42.2%)。

MS(ESI) $m/z = 565.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.90 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.26 (q, 1H), 4.56 – 4.48 (m, 1H), 4.26 (dd, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.47 (d, 3H)。

实施例 8

(4-((5-氯-4-((S)-8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3-氟苯基)(环丙基)磺酰亚胺 (**8**)



步骤 1: (2-氟-4-巯基苯基)氨基甲酸叔丁酯 (**8a**)

将 4-氨基-3-氟苯-1-硫酚 (143 mg, 1.0 mmol) 溶于乙醇 (5 mL), 加入 DMAP (12.2 mg, 0.10 mmol)、二碳酸二叔丁酯 (310 mg, 1.5 mmol), 室温反应 60 分钟。反应结束后, 浓缩, 向反应液中加入水 (5 mL), 乙酸乙酯萃取 (10 mL×2), 有机相合并, 干燥, 浓缩, 残余物通过柱层析色谱法分离, 得到化合物 **8a** (200

mg, 产率 82.3%)。

步骤 2: 4-(环丙基硫基)-2-氟苯胺 (**8b**)

将化合物 **8a** (120 mg, 0.5 mmol) 溶于叔丁醇 (2.5 mL), 加入叔丁醇钾 (112 mg, 1.0 mmol), 搅拌情况下缓慢加入溴代环丙烷 (120 mg, 1.0 mmol), 氮气氛下, 120°C 微波反应 2 小时。将反应液过滤后, 加入水 (5 mL), 乙酸乙酯萃取 (10 mL×2), 有机相合并, 干燥, 浓缩, 直接用于下一步反应。

MS(ESI) $m/z = 184.3[M+H]^+$ 。

步骤 3: (S)-2-(6-(5-氯-2-((4-(环丙基硫基)-2-氟苯基)氨基)嘧啶-4-基)-8-氟-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-2-基)丙-2-醇 (**8c**)

按照实施例 1 的类似合成方法, 将 4-(4-氨基-3-氟苯基)吗啉-3-酮换成化合物 **8b**, 合成得到 **8c**。

MS(ESI) $m/z = 544.2[M+H]^+$ 。

步骤 4: 4-((5-氯-4-((S)-8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3-氟-N-甲基苯磺酰亚胺 (**8**)

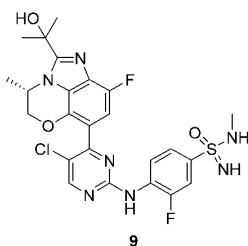
将化合物 **8c** (27 mg, 0.05 mmol) 溶于乙醇 (1 mL), 加入醋酸碘苯 (80 mg, 0.25 mmol) 和醋酸铵 (38 mg, 0.5 mmol), 室温反应 1 小时。反应结束后, 将反应液通过 C18 反相色谱法纯化分离, 得到目标化合物 **8** (10 mg, 产率 34.8%)。

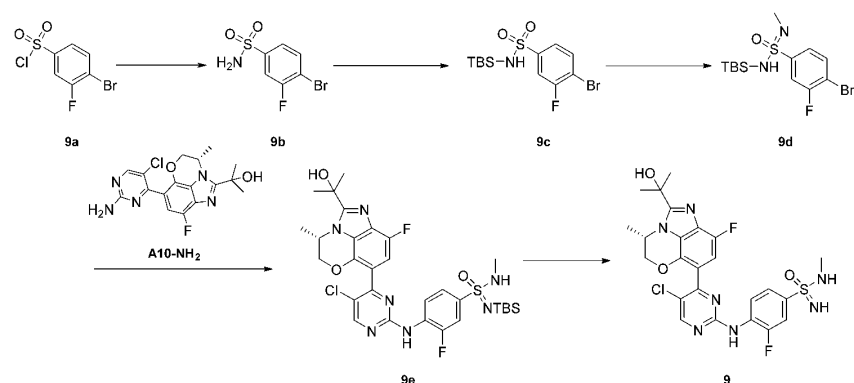
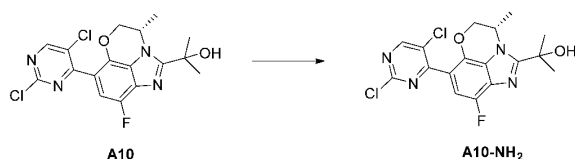
MS(ESI) $m/z = 575.2[M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.13 (t, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.26 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.47 (d, 3H), 1.11-1.07 (m, 1H), 1.01 – 0.90 (m, 2H), 0.89-0.79 (m, 2H)。

实施例 9

4-((5-氯-4-((S)-8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3-氟-N-甲基苯磺酰亚胺 (**9**)



附中间体 A10-NH₂ 的合成步骤

步骤 1: 4-溴-3-氟苯-1-磺酰胺 (9b)

将 4-溴-3-氟苯磺酰氯 (9a) (1.0 g, 3.65 mmol) 加入乙腈 (10 mL) 中, 降温至 0°C, 加入氨水 (1.42 mL, 10.97 mmol), 在 0°C 下搅拌 30 分钟。将反应液倒入水 (20 mL), 乙酸乙酯萃取 (20 mL×3), 有机相合并, 干燥, 过滤, 滤液浓缩, 残余物通过柱层析色谱法分离, 得到化合物 9b (0.9 g, 产率 96.8%)。

步骤 2: 4-溴-N-(叔丁基二甲基硅)-3-氟苯磺酰胺 (9c)

将化合物 9b (500 mg, 1.96 mmol) 加入无水四氢呋喃 (10 mL) 中, 氮气氛围下, 降温至 0°C, 分批加入 60% 氢化钠 (197.1 mg, 4.92 mmol), 反应 30 分钟后, 加入叔丁基二甲基氯硅烷 (357.5 mg, 2.36 mmol), 升至室温搅拌 3 小时。反应液中加入水 (10 mL), 乙酸乙酯萃取 (10 mL×3), 有机相合并, 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 干燥, 滤液浓缩, 残余物通过柱层析色谱法分离, 得到化合物 9c (600 mg, 产率 82.8%)。

MS(ESI) $m/z = 368.1[M+H]^+$ 。

步骤 3: 4-溴-N-(叔丁基二甲基硅)-3-氟-N'-甲基苯磺酰亚胺 (9d)

将化合物 9c (150 mg, 0.41 mmol) 溶于氯仿 (10 mL), 氮气氛围下, 在室温加入三乙胺 (0.23 mL, 1.63 mmol), 室温搅拌 30 分钟, 加入三苯基二氯化磷 (272.1 mg, 0.81 mmol), 室温反应 30 分钟, 加入 30% 甲胺乙醇溶液 (462.8 mg, 4.48 mmol), 室温反应 16 小时。反应液中加入水 (20 mL), 二氯甲烷 (10 mL×3) 萃取, 有机相合并, 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 干燥, 滤液浓缩, 残余物通过柱层析色谱法分离, 得到化合物 9d (80 mg, 产率 51.5%)。

MS(ESI) $m/z = 381.0[M+H]^+$ 。

步骤 4: (S)-2-(6-(2-氨基-5-氯嘧啶-4-基)-8-氟-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-2-基)丙-2-醇 (**A10-NH₂**)

将 **A10** 溶于 7 摩尔氨甲醇溶液 (2 mL) 中, 70°C 反应 3 小时, 反应液浓缩后, 残余物通过柱层析色谱法分离, 得到 **A10-NH₂** (30 mg, 产率 63.1%)。

MS(ESI) $m/z = 378.1[M+H]^+$ 。

步骤 5: N'-(叔丁基二甲基硅基)-4-((5-氯-4-((S)-8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3-氟-N-甲基苯磺酰亚胺 (**9c**)

将化合物 **9d** (10 mg, 0.03 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (1.5 mL), 依次加入 **A10-NH₂** (9.9 mg, 0.03 mmol)、碳酸铯 (17.1 mg, 0.05 mmol)、Brettphos Pd G3 (4.8 mg, 0.005 mmol), 氮气氛下, 100°C 微波反应 1 小时。反应液浓缩后, 残余物通过柱层析色谱法分离, 得到化合物 **9e** (10 mg, 产率 56.2%)。

MS(ESI) $m/z = 678.2[M+H]^+$ 。

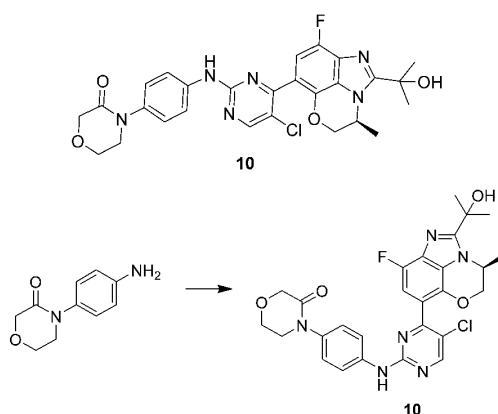
步骤 6: 4-((5-氯-4-((S)-8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3-氟-N-甲基苯磺酰亚胺 (**9**)

将化合物 **9e** (25 mg, 0.03 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 中, 室温下加入四丁基氟化铵 (0.18 mL, 0.18 mmol), 室温反应 1 小时。反应液中加入水 (10 mL), 乙酸乙酯萃取 (5 mL×3), 有机相合并, 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 干燥, 滤液浓缩, 残余物通过 C18 反相色谱法纯化, 得到化合物 **9** (7.1 mg, 产率 34.1%)。

MS(ESI) $m/z = 564.2[M+H]^+$ 。

实施例 10

(S)-4-(4-((5-氯-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)吗啉-3-酮 (**10**)



以 4-(4-氨基苯基)吗啉-3-酮 (商业可得, CAS: 438056-69-0) 和 **A10** 为原料,

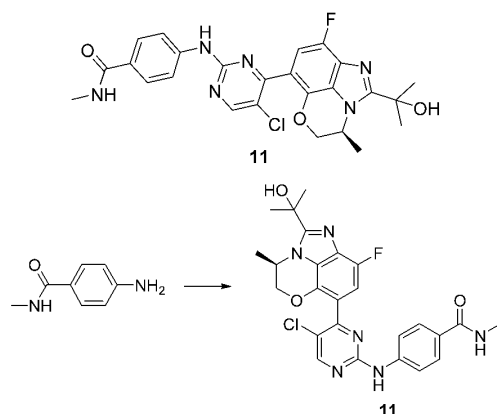
按照实施例 1 类似的合成方法得到目标化合物 **10**。

MS(ESI) $m/z = 553.4[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.96 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.21-5.19 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.89 (dd, 2H), 3.62 (dd, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

实施例 11

(S)-4-((5-氯-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (**11**)



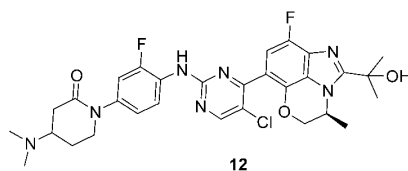
以 4-氨基-N-甲基苯甲酰胺和 **A10** 为原料，按照实施例 1 类似的合成方法得到目标化合物 **11**。

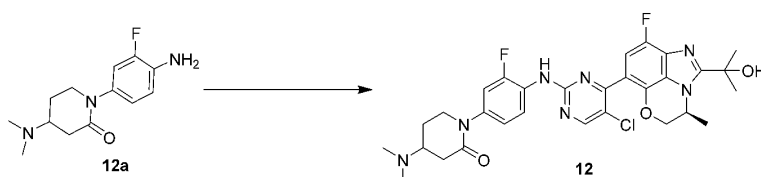
MS(ESI) $m/z = 511.4[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28-8.25 (m, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.35 – 5.23 (m, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.27 (dd, 1H), 2.76 (d, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.48 (d, 3H)。

实施例 12

1-(4-((5-氯-4-((S)-8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3-氟苯基)-4-(二甲基氨基)哌啶-2-酮 (**12**)



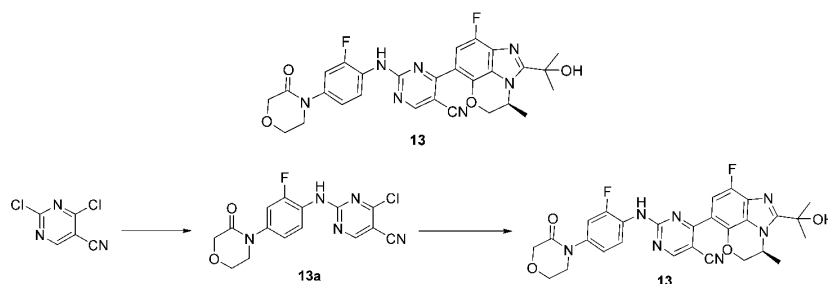


参考实施例 1 的合成方法，将 4-(4-氨基-3-氟苯基)吗啉-3-酮换成 1-(4-氨基-3-氟苯基)-4-(二甲氨基)-2-哌啶酮（按专利 CN114364675A 类似方法合成得到），得到目标化合物 **12**。

MS(ESI) $m/z = 612.2[M+H]^+$ 。

实施例 13

(S)-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萘烯-6-基)-2-((2-氟-4-(3-氧代吗啉)苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈 (**13**)



步骤 1: 4-氯-2-((2-氟-4-(3-氧代吗啉)苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈 (**13a**)

将 2,4-二氯嘧啶-5-甲腈 (250 mg, 1.44 mmol) 加入叔丁醇 (5 mL) 和 1,2-二氯乙烷 (5 mL) 中，冰浴下加入二氯化锌 (207 mg, 1.52 mmol) 和三乙胺 (58.6 mg, 0.52 mmol)，氮气置换 3 次，冰浴搅拌 1 小时，加入 4-(4-氨基-3-氟苯基)吗啉-3-酮 (**1b**) (101 mg, 0.48 mmol)，80°C 反应 18 小时。加入水 (50 mL)，水相用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3)，有机相合并，浓缩，残余物通过柱层析色谱法分离，得到化合物 **13a** (119 mg, 产率 71.1%)。

MS(ESI) $m/z = 348.1 [M+H]^+$ 。

步骤 2: (S)-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萘烯-6-基)-2-((2-氟-4-(3-氧代甲酰)苯基)氨基)嘧啶-5-腈 (**13**)

将化合物 **13a** (33.0 mg, 0.10 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL) 和水 (3 滴)，依次加入 **A8** (75.0 mg, 0.20 mmol)、碳酸钠 (21.2 mg, 0.2 mmol)、Pd(dppf) Cl₂ (4.00 mg, 0.005 mmol)，氮气氛下，100°C 微波反应 1.5 小时。反应液过滤浓缩后，残余物用 C18 反相色谱法纯化，得到化合物 **13** (14.2 mg, 产率 26.7%)。

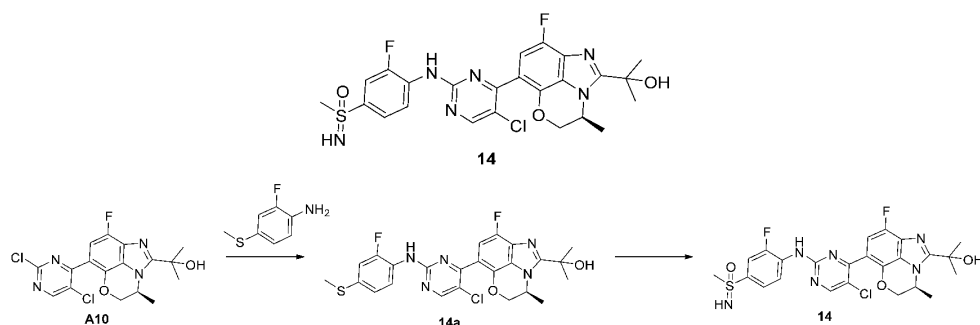
MS(ESI) $m/z = 562.3 [M+H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.27 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.28 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.29

(d, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.98 (dd, 2H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 1.65 (d, 6H), 1.48 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

实施例 14

(4-((5-氯-4-((S)-8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3-氟苯基)(甲基)磺酰亚胺 (**14**)



步骤 1: (S)-2-(6-(5-氯-2-((2-氟-4-(甲硫基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-8-氟-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-2-基)丙-2 醇 (**14a**)

将化合物 **A10** (55 mg, 0.14 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (1 mL) 中, 依次加入 2-氟-4-甲硫基苯胺 (23.9 mg, 0.15 mmol)、碳酸铯 (90 mg, 0.28 mmol)、XantPhos Pd G3 (13.1 mg, 0.014 mmol), 110℃微波反应 1 小时。反应结束后冷却至室温, 残余物通过柱层析色谱法分离, 得到化合物 **14a** (65 mg, 产率 90.6%)。

步骤 2: (4-((5-氯-4-((S)-8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3-氟苯基)(甲基)磺酰亚胺 (**14**)

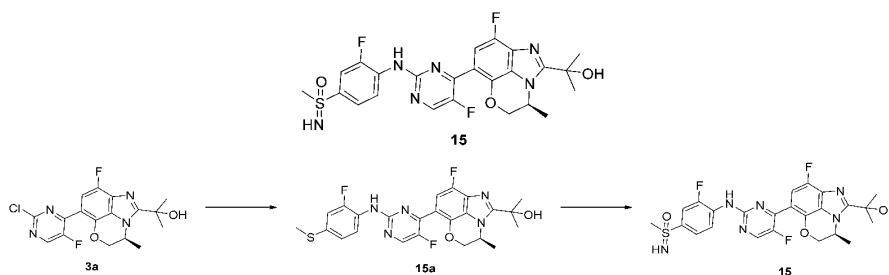
将化合物 **14a** (60 mg, 0.12 mmol) 溶于乙醇 (1 mL), 依次加入碘苯二乙酸 (111.9 mg, 0.35 mmol)、乙酸铵 (44.6 mg, 0.58 mmol), 室温反应过夜。反应结束后, 反应液经 C18 反相色谱法分离, 得到化合物 **14** (11 mg, 产率 17.3%)。

MS(ESI) $m/z = 549.27[M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.91 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.14 (t, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.285.24 (m, 1H), 4.52 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.26 (d, 2H), 3.08 (d, 3H), 1.65 (d, 6H), 1.47 (d, 3H)。

实施例 15

(3-氟-4-((5-氟-4-((S)-8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)(甲基)磺酰亚胺 (**15**)



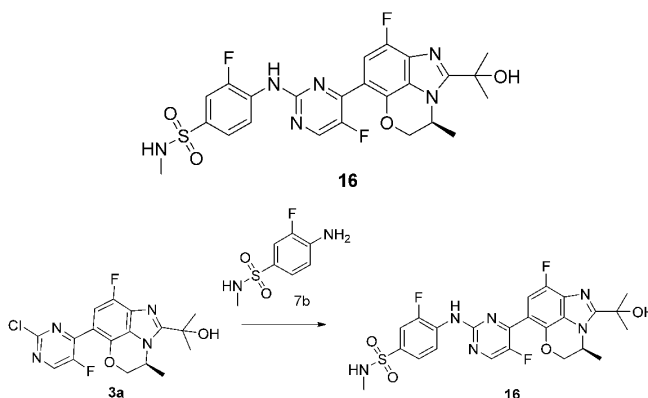
按照实施例 14 类似的合成方法, 用化合物 3a 代替化合物 A10, 得到目标化合物 **15**。

MS(ESI) $m/z = 533.22[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.71 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.29 – 8.24 (m, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.27 (q, 1H), 4.58 – 4.52 (m, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.48 (d, 3H)。

实施例 16

(S)-3-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-N-甲基苯磺酰胺 (**16**)



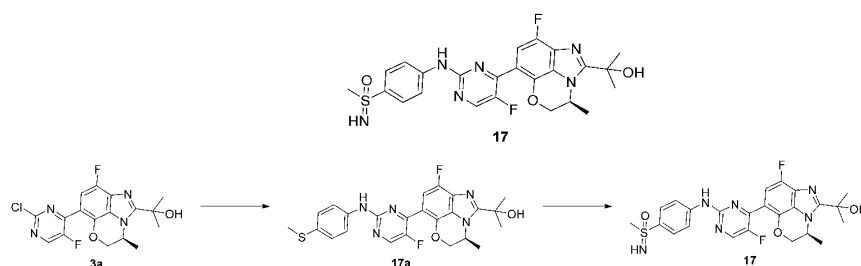
按照实施例 7 类似的合成方法, 用化合物 3a 代替化合物 A10, 得到目标化合物 **16**。

MS(ESI) $m/z = 549.21[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.73 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.35 – 8.27 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.27 (q, 1H), 4.59 – 4.52 (m, 1H), 4.27 (dd, 1H), 2.43 (d, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.48 (d, 3H)。

实施例 17

(4-((5-氟-4-((S)-8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)(甲基)磺酰亚胺 (**17**)



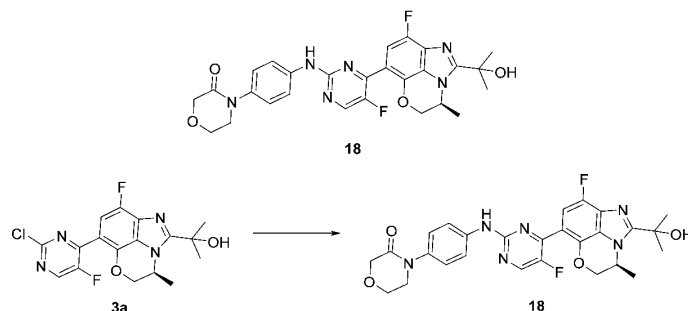
按照实施例 14 类似的合成方法，用化合物 3a 代替化合物 A10，用 4-甲硫基苯胺代替 2-氟-4-甲硫基苯胺，得到目标化合物 17。

MS(ESI) $m/z = 515.22[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.35 – 8.27 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.27 (q, 1H), 4.59 – 4.52 (m, 1H), 4.27 (dd, 1H), 2.43 (d, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.48 (d, 3H)。

实施例 18

(S)-4-(4-((5-氟-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)吗啉-3-酮 (18)



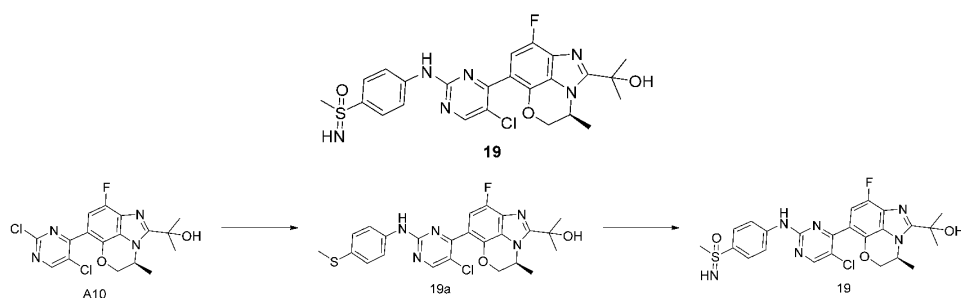
按照实施例 1 类似的合成方法，用化合物 3a 代替化合物 A10，用 4-(4-氨基苯基)吗啉-3-酮代替化合物 1b，得到目标化合物 18。

MS(ESI) $m/z = 537.22[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.26 (q, 1H), 4.57 – 4.52 (m, 1H), 4.27 (dd, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.96 (dd, 2H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.49 (d, 3H)。

实施例 19

(4-((5-氯-4-((S)-8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)(甲基)亚磺酰胺 (19)



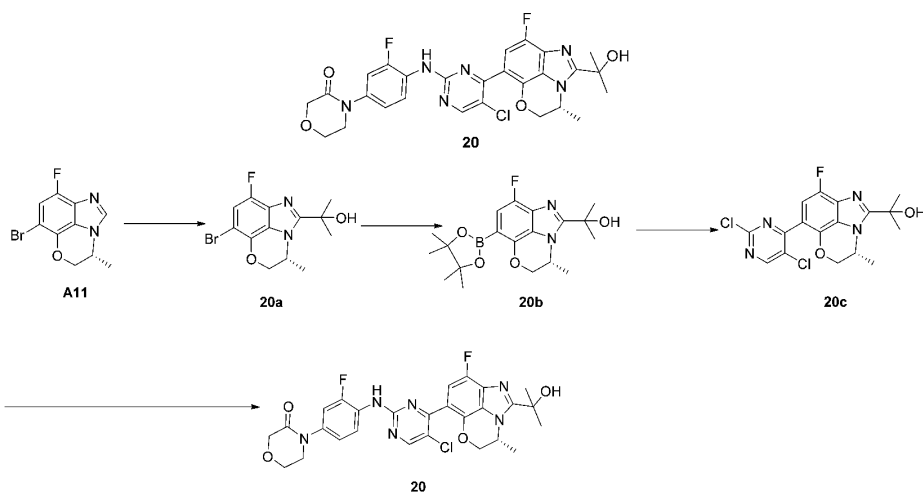
按照实施例 14 类似的合成方法, 用 4-甲硫基苯胺代替 2-氟-4-甲硫基苯胺, 得到目标化合物 **19**。

MS(ESI) $m/z = 531.17[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.01 – 7.93 (m, 2H), 7.85 – 7.77 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.30 – 5.23 (m, 1H), 4.55 – 4.49 (m, 1H), 4.28 (dd, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.48 (d, 3H)。

实施例 20

(R)-4-(4-((5-氯-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-氨基)-3-氟苯基)吗啉-3-酮) (20)



步骤 1: (R)-2-(6-溴-8-氟-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-2-基)丙-2-醇 (20a)

将化合物 A11 (A7 对映异构体按专利 WO2022166799 类似方法合成并拆分得到) 加入四氢呋喃 (25 mL) 中, 氮气置换三次, -78°C 加入 LDA (5.55 mL, 11.1 mmol, 2.0M THF 溶液), 搅拌 1 小时, 加入丙酮 (1.24 g, 22.1 mmol), 反应 1 小时, 加入饱和氯化铵 (100 mL), 水相用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3), 有机相合并, 浓缩, 残余物通过柱层析色谱法分离得到化合物 **20a** (2.17 g, 产率 90.1%)。

MS(ESI) $m/z = 329.2 [M+H]^+$ 。

步骤 2: (R)-2-(8-氟-3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萘烯-2-基)丙-2-醇 (**20b**)

将化合物 **20a** (2.17 g, 6.59 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL), 依次加入联硼酸频那醇酯 (5.02 g, 19.8 mmol)、醋酸钾 (1.94 g, 19.8 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (232 mg, 0.33 mmol), 氮气置换三次, 110℃ 反应 18 小时。反应液过滤浓缩后, 残余物通过柱层析色谱法分离, 得到化合物 **20b** (1.96 g, 产率 79.2%)。

MS(ESI) $m/z = 377.3[M+H]^+$ 。

步骤 3: (R)-2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萘烯-2-基)丙-2-醇 (**20c**)

将化合物 **20b** (1.45 g, 3.85 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (8 mL) 和水 (0.05 mL), 依次加入 2,4,5-三氯嘧啶 (0.71 g, 3.85 mmol)、碳酸钠 (0.82 mg, 7.71 mmol)、PdCl₂(dppf) (138 mg, 0.19 mmol), 氮气置换三次, 80℃ 反应 18 小时。反应液过滤浓缩后, 残余物通过柱层析色谱法分离, 得到化合物 **20c** (1.60 g, 产率 104.0%)。

MS(ESI) $m/z = 397.2[M+H]^+$ 。

步骤 4: (R)-4-(4-((5-氯-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萘烯-6-基)嘧啶-2-氨基)-3-氟苯基)吗啉-3-酮 (**20**)

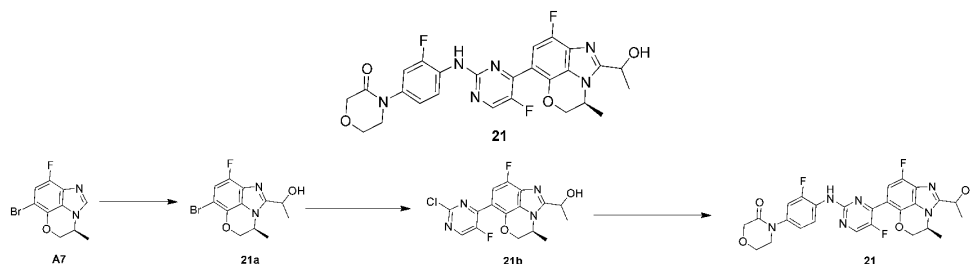
将化合物 **20c** (83.0 mg, 0.21 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (4 mL), 依次加入 4-(4-氨基-3-氟苯基)吗啉-3-酮 (**1b**) (44.0 mg, 0.21 mmol)、碳酸铯 (137 mg, 0.42 mmol)、XantPhos Pd G3 (10.0 mg, 0.01 mmol), 氮气氛下, 100℃ 微波反应 1.5 小时。反应液过滤浓缩后, 残余物用 C18 反相色谱法纯化, 得到化合物 **20** (38.0 mg, 产率 31.8%)。

MS(ESI) $m/z = 571.2[M+H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.56 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.24 (q, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.24 (dd, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.97 (dd, 2H), 3.74 (dd, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.46 (d, 3H)。

实施例 21

4-(3-氟-4-((5-氟-4-((3S)-8-氟-2-(1-羟基乙基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萘烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)吗啉-3-酮 (**21**)



步骤 1: 1-((S)-6-溴-8-氟-3-甲基-3,4-二氢-5-氧-1,2a-二氮杂萸烯-2-基)乙烷-1-醇 (**21a**)

将化合物 **A7** (270 mg, 1.0 mmol) 加入无水 THF (10 mL) 中, 氮气氛围下, 降温至 -78℃, 缓慢加入 LDA (0.6 mL, 2N THF 溶液), 反应 60 分钟后, 加入乙醛 (66 mg, 1.5 mmol), 继续保持温度搅拌 60 分钟。反应结束后, 加入饱和氯化铵溶液 (5 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯萃取 (15 mL×2), 有机相合并, 干燥, 浓缩, 残余物通过柱层析色谱法分离, 得到化合物 **21a** (250 mg, 产率 79.6%)。

MS(ESI) $m/z = 315.1[M+H]^+$ 。

步骤 2: 1-((S)-6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-3-甲基-3,4-二氢-5-氧-1,2a-二氮杂萸烯-2-基)乙烷-1-醇 (**21b**)

将化合物 **21a** (31 mg, 0.1 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL), 氮气氛围下, 加入联硼酸频那醇酯 (37.5 mg, 0.15 mmol)、乙酸钾 (20 mg, 0.2 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (7.0 mg, 0.01 mmol), 100℃ 搅拌 120 分钟。随后将反应液冷却至室温, 加入 2,4-二氯-5-氟嘧啶 (16.5 mg, 0.1 mmol)、碳酸钠 (21 mg, 0.2 mmol), 补加少量 Pd(dppf)Cl₂ 和两滴水, 氮气置换 3 次, 110℃ 反应 1.5 小时。反应结束后, 浓缩, 反应液中加入水 (5 mL), 乙酸乙酯萃取 (10 mL×2), 有机相合并, 干燥, 浓缩, 残余物通过柱层析色谱法分离, 得到化合物 **21b** (18 mg, 产率 49.2%)。

MS(ESI) $m/z = 367.2[M+H]^+$ 。

步骤 3: 4-(3-氟-4-((5-氟-4-((3S)-8-氟-2-(1-羟基乙基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)吗啉-3-酮 (**21**)

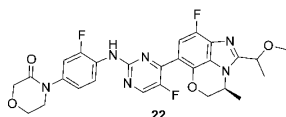
将化合物 **21b** (18 mg, 0.05 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (1 mL), 依次加入 4-(4-氨基-3-氟苯基)吗啉-3-酮 (**1b**) (11 mg, 0.05 mmol)、碳酸铯 (32 mg, 0.1 mmol)、Xantphos Pd G3 (5 mg, 0.005 mmol), 氮气氛围下, 110℃ 微波反应 1.5 小时。反应液过滤后, 残余物通过 C18 反相色谱法分离, 得到化合物 **21** (7 mg, 产率 25.9%)。

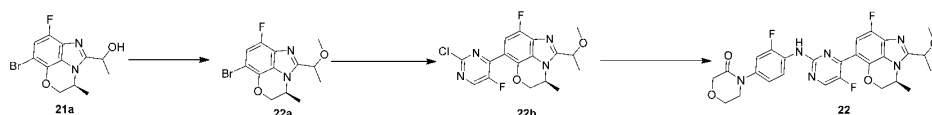
MS(ESI) $m/z = 541.3[M+H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 5.94-5.86 (m, 1H), 5.17 – 5.05 (m, 2H), 4.60 – 4.48 (m, 1H), 4.33 – 4.17 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.97 (dd, 2H), 3.75 (dd, 2H), 1.61 (t, 3H), 1.46 (dd, 3H)。

实施例 22

4-(3-氟-4-((5-氟-4-((3S)-8-氟-2-(1-甲氧基乙基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-氨基)苯基)吗啉-3-酮 (**22**)





步骤 1: (3S)-6-溴-8-氟-2-(1-甲氧基乙基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯 (**22a**)

将化合物 **21a** (314 mg, 1.0 mmol) 加入无水 THF (10 mL) 中, 氮气氛围下, 降温至 0℃, 分批加入 60% 氢化钠 (60 mg, 1.5 mmol), 反应 30 分钟后, 加入碘甲烷 (170 mg, 1.2 mmol), 升至室温搅拌 30 分钟。将反应液倒入水 (20 mL), 乙酸乙酯萃取 (15 mL × 2), 有机相合并, 干燥, 反应液浓缩, 残余物通过柱层析色谱法分离, 得到化合物 **22a** (250 mg, 产率 76.2%)。

MS(ESI) $m/z = 329.2[M+H]^+$ 。

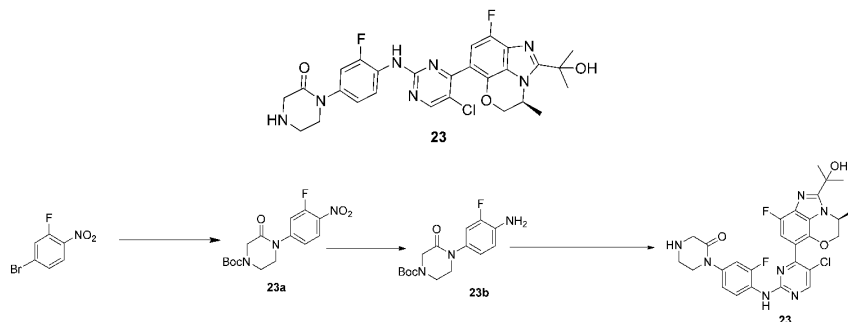
剩余步骤按照实施例 21 类似的合成方法, 用化合物 **22a** 代替化合物 **21a**, 得到目标化合物 **22**。

MS(ESI) $m/z = 555.3[M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.37 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.09 – 4.94 (m, 1H), 4.92–4.88 (m, 1H), 4.58–4.55 (m, 1H), 4.32–4.29 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.97 (dd, 2H), 3.79 – 3.71 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.61 (dd, 3H), 1.44 (dd, 3H)。

实施例 23

(S)-1-(4-((5-氯-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)3-氟苯基)哌嗪-2-酮 (**23**)



步骤 1: 4-(3-氟-4-硝基苯基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (**23a**)

氮气氛围下, 将 3-氧代哌嗪-1-羧酸的叔丁酯 (200 mg, 1.0 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL), 依次加入 4-溴-2-氟-1-硝基苯 (220 mg, 1.0 mmol)、碳酸铯 (650 mg, 2 mmol)、Xantphos Pd G3 (45 mg, 0.05 mmol), 110℃ 微波反应 1.5 小时。反应结束后, 将反应液浓缩, 残余物经柱层析色谱法分离, 得到化合物 **23a** (180 mg, 产率 53.1%)。

MS(ESI) $m/z = 240.2[M-100+H]^+$ 。

步骤 2: 4-(4-氨基-3-氟苯基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (23b)

室温下, 将化合物 **23a** (170 mg, 0.5 mmol) 溶于乙醇: 水 (4mL: 1 mL), 加入氯化铵 (53 mg, 1.0 mmol), 升温至 60°C, 加入铁粉 (280 mg, 5 mmol), 反应 2 小时。反应结束后, 趁热硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 加水 (5 mL), 乙酸乙酯萃取 (15 mL×2), 合并有机相, 浓缩, 得到化合物 **23b** (140 mg, 产率 93.3%)。

MS(ESI) $m/z = 310.2[M-100+H]^+$ 。

步骤 3: (S)-1-(4-((5-氯-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)3-氟苯基)哌嗪-2-酮 (**23**)

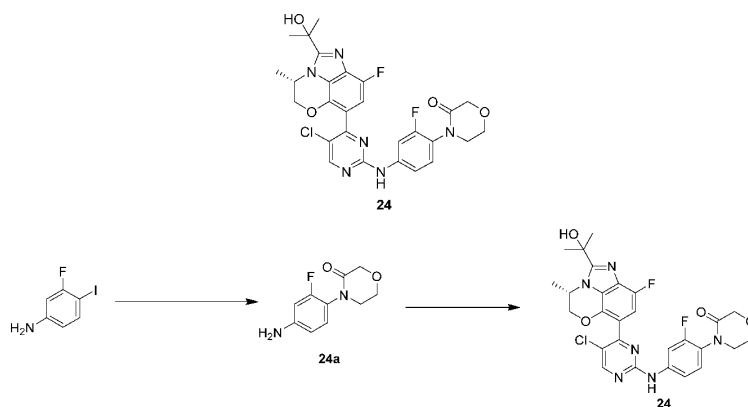
将化合物 **23b** (60 mg, 0.2 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL), 依次加入化合物 **A10** (80 mg, 0.2 mmol)、碳酸铯 (130 mg, 0.4 mmol)、Xantphos Pd G3 (18 mg, 0.02 mmol), 氮气氛围下, 110°C 微波反应 1.5 小时。反应液过滤后, 浓缩, 加入盐酸 (2NEA 溶液, 1 mL), 室温搅拌 1h, 浓缩后, 残余物通过 C18 反相色谱法分离, 得到目标产物 **23** (20 mg, 产率 17.5%)。

MS(ESI) $m/z = 570.3[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.24-5.22 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.84 – 3.67 (m, 2H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.00-2.98 (m, 2H), 1.65 (d, 6H), 1.46 (d, 3H), 1.24 (s, 1H)。

实施例 24

(S)-4-(4-((5-氯-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)2-氟苯基)吗啉-3-酮 (**24**)



步骤 1: 4-(4-氨基-2-氟苯基)吗啉-3-酮 (**24a**)

将 3-氟-4-碘苯胺 (237 mg, 1.0 mmol) 溶于 NMP (10 mL), 依次加入 1,4-氧杂氮杂环己-3-酮 (101 mg, 1.0 mmol)、碘化亚铜 (38 mg, 0.2 mmol)、磷酸钾 (454 mg, 2 mmol)、DMEDA (35 mg, 0.4 mmol), 氮气氛围下, 130°C 微波反应

2 小时。反应结束后，反应液浓缩，残余物通过柱层析色谱法分离，得到化合物 **24a** (200 mg, 产率 95.2%)。

MS(ESI) $m/z = 211.1[M+H]^+$ 。

步骤 2: (S)-4-(4-((5-氯-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)2-氟苯基)吗啉-3-酮(**24**)

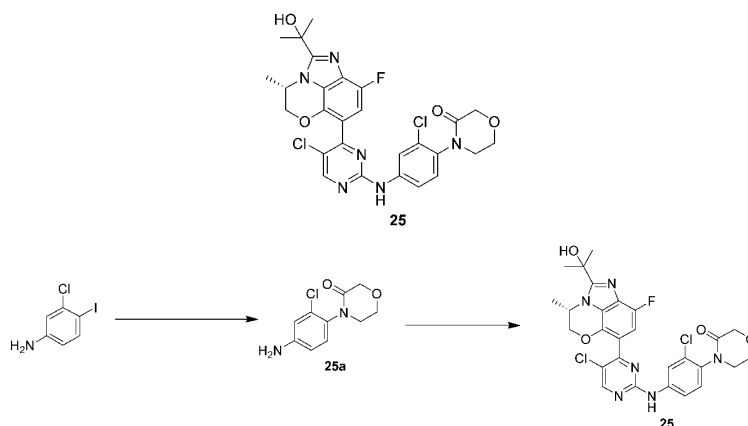
将化合物 **24a** (21 mg, 0.1 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (1 mL)，依次加入化合物 A10 (40 mg, 0.1 mmol)、碳酸铯 (65 mg, 0.2 mmol)、Xantphos Pd G3 (9 mg, 0.01 mmol)，氮气氛围下，110℃微波反应 1.5 小时。反应液过滤，残余物通过 C18 反相色谱法分离，得到目标产物 **24** (10 mg, 产率 17.5%)。

MS(ESI) $m/z = 571.3[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.26 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.97 (dd, 2H), 3.63 (dd, 2H), 1.65 (d, 6H), 1.48 (d, 3H)。

实施例 25

(S)-4-(2-氯-4-((5-氯-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)吗啉-3-酮 (**25**)



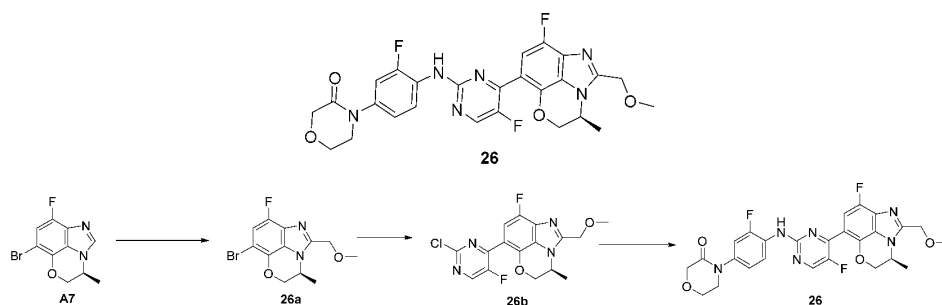
以 3-氯-4-碘苯胺为原料，按照实施例 24 类似的合成方法，得到目标化合物 **25**。

MS(ESI) $m/z = 587.2[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.27 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.26 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.97 (dd, 2H), 3.60 (dd, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.48 (d, 3H)。

实施例 26

(S)-4-(3-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-2-(甲氧基甲基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)吗啉-3-酮 (**26**)



步骤 1: (S)-6-溴-8-氟-2-(甲氧基甲基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯 (**26a**)

将化合物 **A7** (160 mg, 0.59 mmol) 加入四氢呋喃 (5 mL) 中, 氮气氛下, -78°C 加入 LDA (0.33 mL, 0.66 mmol, 2.0M THF 溶液), 搅拌 1 小时, 加入溴甲基甲基醚 (89 mg, 0.71 mmol), 反应 1 小时。加入饱和氯化铵 (50 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (10 mL $\times$ 3), 有机相合并, 浓缩, 残余物通过柱层析色谱法分离, 得到产物 **26a** (100 mg, 产率 53.7%)。

MS(ESI) $m/z = 315.2$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 2: (S)-6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-2-(甲氧基甲基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯 (**26b**)

将化合物 **26a** (117 mg, 0.37 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL), 依次加入联硼酸频那醇酯 (283 mg, 1.11 mmol)、醋酸钾 (109 mg, 1.11 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 0.1 mmol), 氮气氛下, 110°C 反应 2 小时。依次加入 2,4-二氯-5-氟嘧啶 (87 mg, 0.52 mmol)、碳酸钠 (76.0 mg, 0.72 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 0.1 mmol), 氮气氛下, 110°C 反应 2 小时。反应液过滤浓缩后, 残余物通过柱层析色谱法分离, 得到产物 **26b** (100 mg, 产率 55.0%)。

MS(ESI) $m/z = 367.1$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 3: (S)-4-(3-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-2-(甲氧基甲基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)吗啉-3-酮 (**26**)

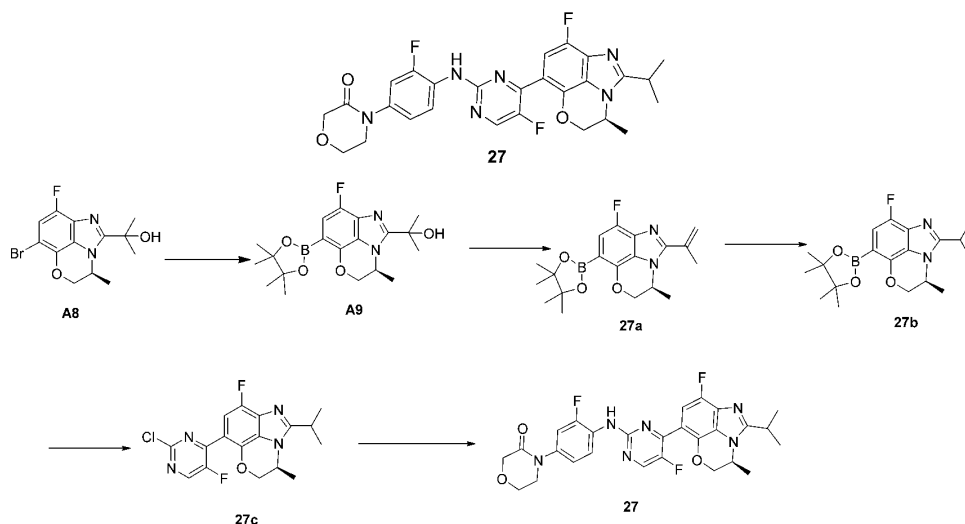
将化合物 **26b** (50.0 mg, 0.14 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL), 依次加入 4-(4-氨基-3-氟苯基)吗啉-3-酮 (**1b**) (29.0 mg, 0.14 mmol)、碳酸铯 (96.0 mg, 0.30 mmol)、XantPhos Pd G3 (5.0 mg, 0.005 mmol), 氮气氛下, 110°C 微波反应 1 小时。反应液过滤浓缩后, 残余物用 C18 反相色谱法纯化得到化合物产物 (20 mg, 产率 27.1%)。

MS(ESI) $m/z = 541.3$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.36 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.98-4.92 (m, 1H), 4.85 – 4.71 (m, 2H), 4.52 (dd, 1H), 4.31 (dd, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.97 (dd, 2H), 3.75 (dd, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.46 (d, 3H)。

实施例 27

(S)-4-(3-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-2-异丙基-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂苕烯-6-基)嘧啶-2-氨基)苯基)吗啉-3-酮 (27)



步骤 1: (S)-2-(8-氟-3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂苕烯-2-基)丙-2-醇 (A9)

将化合物 A8 (328 mg, 1.0 mmol) 溶于二氧六环 (10 mL), 依次加入联硼酸频那醇酯 (635 mg, 2.50 mmol)、醋酸钾 (250 mg, 2.5 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (65 mg, 0.05 mmol), 氮气氛围下, 110℃微波反应 1 小时。反应液直接用于下一步反应。

MS(ESI) $m/z = 377.4 [M+H]^+$ 。

步骤 2: (S)-8-氟-3-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂苕烯 (27a)

将化合物 A9 (200 mg, 0.53 mmol) 加入四氢呋喃 (5 mL) 中, 室温加入伯吉斯试剂 (138 mg, 0.58 mmol), 氮气氛围下, 室温搅拌 2 小时。加入水 (50 mL), 水相用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3), 有机相合并, 浓缩, 残余物通过柱层析色谱法分离, 得到化合物 27a (248 mg, 产率 130.0%)。

MS(ESI) $m/z = 359.2 [M+H]^+$ 。

步骤 3: (S)-8-氟-2-异丙基-3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂苕烯 (27b)

将化合物 27a (248 mg, 0.69 mmol) 溶于甲醇 (5 mL), 加入 10% Pd/C (24 mg), 氢气氛围下, 室温反应 16 小时。反应液过滤浓缩后, 残余物通过柱层析色谱法分离, 得到化合物 27b (226 mg, 产率 91.0%)。

MS(ESI) $m/z = 361.3 [M+H]^+$ 。

步骤 4: (S)-6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-2-异丙基-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯 (27c)

将化合物 27b (226 mg, 0.63 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (8 mL) 和水 (0.05 mL), 依次加入 2,4-二氯-5-氟嘧啶 (110 mg, 0.66 mmol)、碳酸钠 (134 mg, 1.26 mmol)、PdCl₂(dppf) (21.0 mg, 0.03 mmol), 氮气氛下, 100°C 反应 5 小时。反应液过滤浓缩后, 残余物通过柱层析色谱法分离, 得到化合物 27c (120 mg, 产率 52.4%)。

MS(ESI) $m/z = 365.2 [M+H]^+$ 。

步骤 5: (S)-4-(3-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-2-异丙基-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-6-基)嘧啶-2-氨基)苯基)吗啉-3-酮 (27)

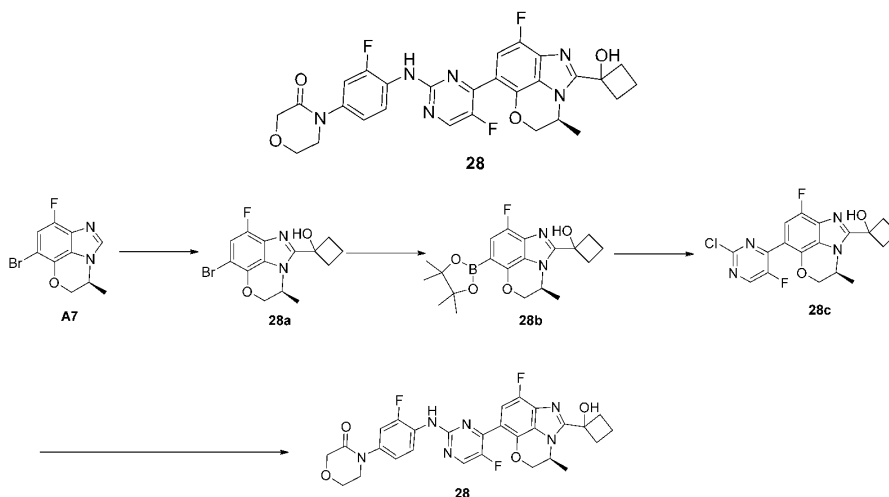
将化合物 27c (120 mg, 0.33 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (4 mL), 依次加入 4-(4-氨基-3-氟苯基)吗啉-3-酮 (1b) (69.0 mg, 0.33 mmol)、碳酸铯 (214 mg, 0.66 mmol)、XantPhos Pd G3 (19.0 mg, 0.02 mmol), 氮气氛下, 100°C 微波反应 1 小时。反应液过滤浓缩后, 残余物用 C18 反相色谱法纯化得到化合物 27 (70.0 mg, 产率 39.5%)。

MS(ESI) $m/z = 539.3 [M+H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.35 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.00 – 4.90 (m, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.28 (dd, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.01 – 3.93 (m, 2H), 3.78 – 3.71 (m, 2H), 3.27-3.25 (m, 1H) 1.44 – 1.33 (m, 9H)。

实施例 28

(S)-4-(3-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-2-(1-羟基环丁基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-6-基)嘧啶-2-氨基)苯基)吗啉-3-酮 (28)



步骤 1: (S)-1-(6-溴-8-氟-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-2-基)环丁

烷-1-醇 (28a)

将化合物 A7 (150 mg, 0.55 mmol) 加入四氢呋喃 (6 mL) 中, 氮气氛下, -78℃加入 LDA (0.33 mL, 0.66 mmol, 2.0M THF 溶液), 搅拌 1 小时后, 加入环丁酮 (155 mg, 2.21 mmol), 反应 1 小时。加入饱和氯化铵 (50 mL), 水相用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3), 有机相合并, 浓缩, 残余物通过柱层析色谱法分离纯化, 得到化合物 28a (135 mg, 产率 71.1%)。

MS(ESI) $m/z = 341.1 [M+H]^+$ 。

步骤 2: (S)-1-(8-氟-3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛苈烯-2-基)环丁-1-醇 (28b)

将化合物 28a (135 mg, 0.40 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (4 mL), 依次加入联硼酸频那醇酯 (305 mg, 1.20 mmol)、醋酸钾 (118 mg, 1.20 mmol)、PdCl₂(dppf) (14.5 mg, 0.02 mmol), 氮气氛下, 110℃微波反应 1 小时。反应液直接用于下一步反应。

MS(ESI) $m/z = 389.3 [M+H]^+$ 。

步骤 3: (S)-1-(6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛苈烯-2-基)环丁-1-醇 (28c)

将步骤 2 的反应液, 依次加入水 (0.05 mL)、2,4-二氯-5-氟嘧啶 (67.0 mg, 0.40 mmol)、碳酸钠 (42.0 mg, 0.40 mmol)、PdCl₂(dppf) (14.5 mg, 0.02 mmol), 氮气氛下, 90℃反应 18 小时。反应液过滤浓缩后, 残余物通过柱层析色谱法分离, 得到化合物 28c (172 mg, 两步产率 109.2%)。

MS(ESI) $m/z = 393.2 [M+H]^+$ 。

步骤 4: (S)-4-(3-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-2-(1-羟基环丁基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛苈烯-6-基)嘧啶-2-氨基)苯基)吗啉-3-酮 (28)

将化合物 28c (66.0 mg, 0.17 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL), 依次加入 4-(4-氨基-3-氟苯基)吗啉-3-酮 (1b) (37.0 mg, 0.18 mmol)、碳酸铯 (110 mg, 0.34 mmol)、XantPhos Pd G3 (3.00 mg, 0.003 mmol), 氮气氛下, 100℃微波反应 1.5 小时。反应液过滤浓缩后, 残余物用 C18 反相色谱法纯化, 得到化合物 28 (22.0 mg, 产率 23.3%)。

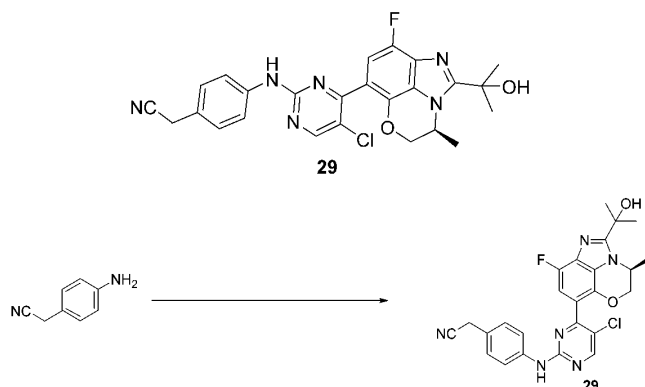
MS(ESI) $m/z = 567.2 [M+H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.35 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.03 (q, 1H), 4.50 (dd, 1H), 4.30 – 4.18 (m, 3H), 4.01 – 3.90 (m, 2H), 3.79 – 3.71 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.42-2.38 (m, 2H), 1.8-1.84 (m, 2H), 1.43 (d, 3H)。

实施例 29

(S)-2-(4-((5-氯-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛苈

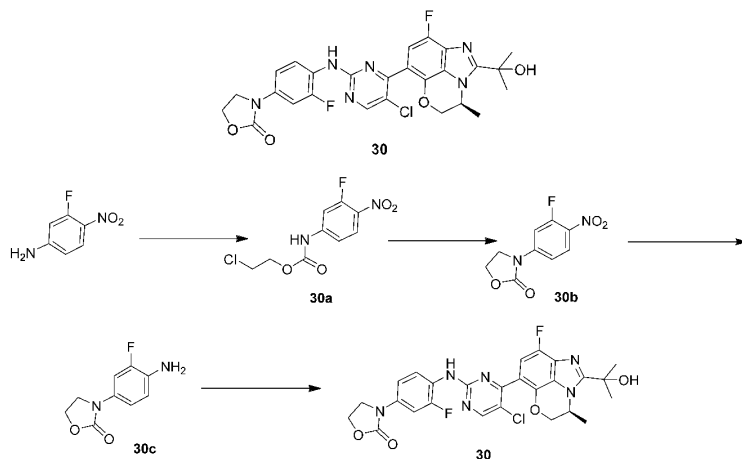
烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯乙腈 (29)



以对氨基苯乙腈为原料,按照实施例 1 的类似方法合成得到目标化合物 29。
MS(ESI) $m/z = 511.2[M+H]^+$ 。

实施例 30

(S)-3-(4-((5-氯-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)3-氟苯基)恶唑烷-2-酮 (30)



步骤 1: 2-氯乙基 (3-氟-4-硝基苯基)氨基甲酸酯 (30a)

将 3-氟-4-硝基苯胺 (1 g, 6.4 mmol) 加入无水 THF (10 mL) 中,冰浴下加入甲酞酸-2-氯乙基酯 (1 g, 7.6 mmol)、吡啶 (0.6 mL, 7.6 mmol),冰浴反应 1 小时。反应液倒入水 (50 mL),二氯甲烷萃取 (15 mL×3),浓缩后直接用做下一步。

步骤 2: 3-(3-氟-4-硝基苯基)噁唑烷-2-酮 (30b)

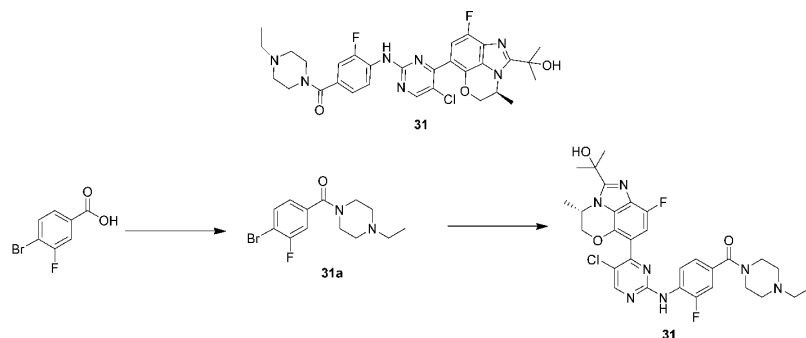
将化合物 30a (1.68 g, 6.4 mmol) 加入乙腈 (20 mL) 中,加入碳酸钾 (1.3 g, 9.6 mmol),80℃反应 2 小时。过滤,滤液浓缩,倒入水 (5 mL),乙酸乙酯萃取 (15 mL×3),有机相合并,干燥,过滤,打浆,过滤,得到化合物 30b (1.1 g, 产率 87.6%)。

剩余步骤按照实施例 7 类似的合成方法，用化合物 30b 代替化合物 7b，得到目标化合物 30。

MS(ESI) $m/z = 557.2[M+H]^+$ 。

实施例 31

(S)-4-((5-氯-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萘烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3-氟苯基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮 (31)



步骤 1: (4-溴-3-氟苯基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮 (31a)

将 4-溴-3-氟苯甲酸 (220 mg, 1.0 mmol) 加入 DMF (10 mL) 中，室温下加入 1-乙基哌嗪 (115 mg, 1.0 mmol)、TBTU (321 mg, 1.0 mmol) 和 DIEA (258 mg, 2.0 mmol)，氮气氛围下，室温反应 2 小时。将反应液倒入水 (5 mL) 中，乙酸乙酯萃取 (10 mL×2)，合并有机相，浓缩，残余物通过柱层析色谱法分离，得到产物化合物 31a (250 mg, 产率 79.3%)。

MS(ESI) $m/z = 315.3[M+H]^+$ 。

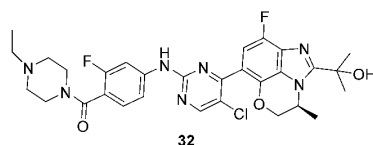
步骤 2: (S)-4-((5-氯-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萘烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3-氟苯基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮 (31)

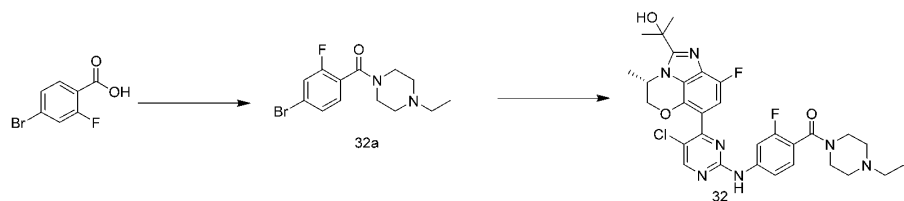
以化合物 31a 为原料，按照实施例 9 的合成方法得到目标化合物 31。

MS(ESI) $m/z = 612.4 [M+H]^+$ 。

实施例 32

(S)-4-((5-氯-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萘烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氟苯基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮 (32)



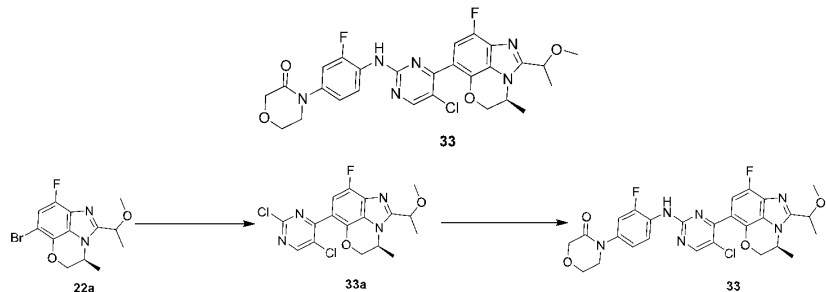


按照实施例 31 类似的合成方法，用 4-溴-2-氟苯甲酸代替 4-溴-3-氟苯甲酸，得到目标化合物 **32**。

MS(ESI) $m/z = 612.4[M+H]^+$ 。

实施例 33

4-(4-((5-氯-4-((3S)-8-氟-2-(1-甲基乙基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂蒎烯-6-基)嘧啶-2-氨基)-3-氟苯基)吗啉-3-酮 (**33**)

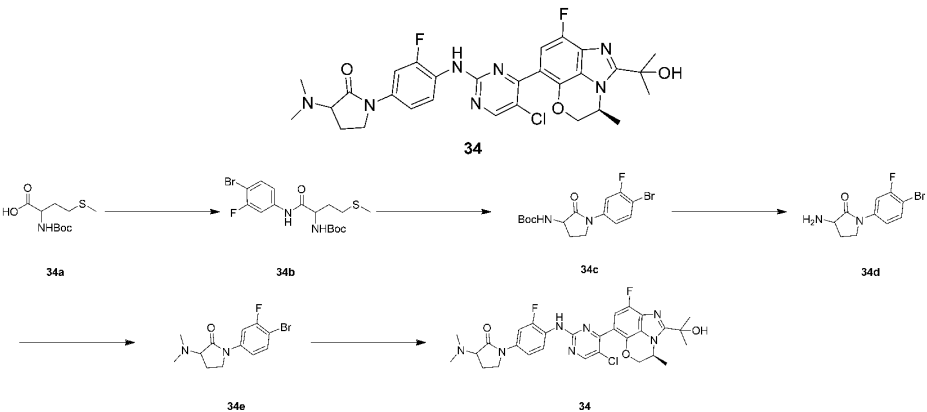


按照实施例 22 类似的合成方法，用 2,4,5-三氯嘧啶代替 2,4-二氯-5-氟嘧啶，得到目标化合物 **33**。

MS(ESI) $m/z = 571.3[M+H]^+$ 。

实施例 34

1-(4-((5-氯-4-((S)-8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂蒎烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3-氟苯基)-3-(二甲氨基)吡咯烷-2-酮 (**34**)



步骤 1: (1-((4-溴-3-氟苯基)氨基)-4-(甲硫基)-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯

(34b)

在室温下, 将化合物 **34a** (500 mg, 2.005 mmol)、4-溴-3-氟苯胺 (381.04 mg, 2.005 mmol)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (1143.76 mg, 3.008 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.994 mL, 6.016 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 氮气氛围下室温反应 1 小时。将反应液倒入饱和氯化铵溶液 (50 mL) 中, 乙酸乙酯萃取 (20 mL x 3), 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物经柱层析色谱法纯化得到棕色油状物 **34b** (400 mg, 产率 29.8%)。

MS(ESI) $m/z = 421.2[M+H]^+$ 。

步骤 2: 1-(4-溴-3-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (**34c**)

在室温下, 将化合物 **34b** (100 mg, 0.237 mmol) 溶于碘甲烷 (5 mL) 中, 氮气氛围下, 室温反应过夜。将反应液减压浓缩, 残余物溶于无水四氢呋喃 (10 mL) 中, 氮气氛围下将体系降温至 0°C, 再将双三甲基硅基胺基锂 (0.237 mL, 0.237 mmol) 慢慢滴入反应体系, 恢复至室温至反应完成。反应液倒入饱和氯化铵溶液 (20 mL) 中, 乙酸乙酯萃取 (10 mL x 3), 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物经柱层析色谱法纯化, 得到化合物 **34c** (50 mg, 产率 56.4%)。

MS(ESI) $m/z = 373.1[M+H]^+$ 。

步骤 3: 3-氨基-1-(4-溴-3-氟苯基)吡咯烷-2-酮 (**34d**)

在室温下, 将化合物 **34c** (50 mg, 0.134 mmol) 溶于盐酸的 1,4-二氧六环溶液 (4N THF 溶液, 5 mL) 中, 室温反应 2 小时。将反应液直接减压浓缩, 得到粗品 **34d** (50 mg, 产率 120.56%)。

MS(ESI) $m/z = 273.1[M+H]^+$ 。

步骤 4: 1-(4-溴-3-氟苯基)-3-(二甲氨基)吡咯烷-2-酮 (**34e**)

室温下, 将化合物 **34d** (50 mg, 0.183 mmol)、甲醛 (16.49 mg, 0.549 mmol) 和乙酸 (0.052 mL, 0.915 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 室温搅拌 30 分钟后, 加入氰基硼氢化钠 (23.01 mg, 0.366 mmol), 室温继续搅拌 1 小时。反应液倒入水 (20 mL) 中, 乙酸乙酯萃取 (10 mL x 3), 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物经柱层析色谱法纯化得到 **34e** (25 mg, 产率 45.3%)。

MS(ESI) $m/z = 301.1[M+H]^+$ 。

步骤 5: 1-(4-((5-氯-4-((S)-8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3-氟苯基)-3-(二甲氨基)吡咯烷-2-酮 (**34**)

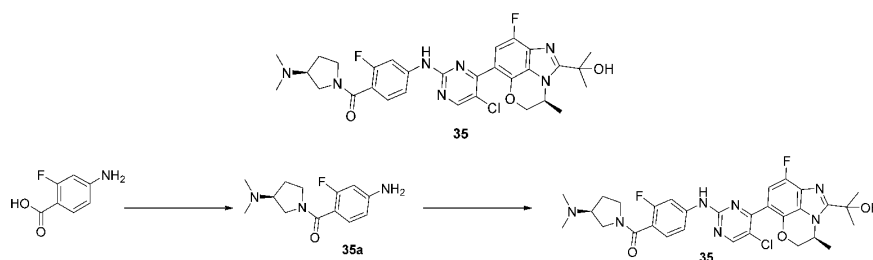
室温下, 将化合物 **34e** (25 mg, 0.066 mmol)、**A10** (20 mg, 0.066 mmol)、碳酸铯 (54.09 mg, 0.166 mmol) 和 Brettphos Pd G3 (1.50 mg, 0.002 mmol) 溶于 1,4-

二氧六环 (3 mL) 中, 氮气氛下, 微波 100℃ 反应 1 小时。反应液倒入水 (10 mL) 中, 乙酸乙酯萃取 (10 mL x 3), 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物经 C18 反相色谱法纯化, 得到目标化合物 **34** (2.38 mg, 产率 6.0%)。

MS(ESI) $m/z = 598.3[M+H]^+$ 。

实施例 35

(4-((5-氯-4-((S)-8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)2-氟苯基)((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮 (**35**)



步骤 1: (S)-4-氨基-2-氟苯基(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮 (**35a**)

将 4-溴-2-氟苯甲酸 (100 mg, 0.46 mmol) 加入 DMF (4 mL) 中, 室温下加入 (3S)-3-(二甲基氨基)四氢吡咯 (63.0 mg, 0.55 mmol)、TBTU (220 mg, 0.68 mmol) 和 DIEA (118 mg, 0.91 mmol), 氮气氛下, 室温下反应 2 小时。将反应液倒入水 (50 mL) 中, 乙酸乙酯萃取 (10 mL x 2), 浓缩, 残余物通过柱层析色谱法分离, 得到产物 **35a** (91 mg, 产率 63.0%)。

MS(ESI) $m/z = 252.2[M+H]^+$ 。

步骤 2: (4-((5-氯-4-((S)-8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)2-氟苯基)((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮 (**35**)

将化合物 **35a** (45 mg, 0.14 mmol) 加入二氧六环 (2.5 mL) 中, 室温下加入化合物 **A10** (53 mg, 0.14 mmol)、碳酸铯 (91 g, 0.28 mmol) 和 XantPhos Pd G3 (9 mg, 0.01 mmol), 氮气氛下, 110℃ 微波反应 1.5 小时。反应液过滤浓缩后, 残余物用 C18 反相色谱法纯化得到化合物 **35** (38.0 mg, 产率 44.1%)。

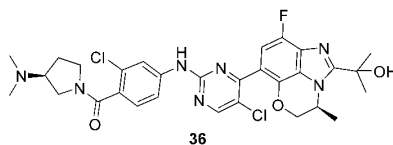
MS(ESI) $m/z = 612.2 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.09 (dd, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.26 (q, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.28 (dd, 1H), 3.74 – 3.55 (m, 2H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.21 – 3.06 (m, 1H), 2.77 – 2.59 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.66 (d, 6H), 1.48 (d, 3H)。

按照实施例 35 的方法, 合成得到以下实施例 36-42 化合物。

实施例 36

(2-氯-4-((5-氯-4-((S)-8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂
 茚烯-6-基)嘧啶-2-氨基)苯基)((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮 (36)

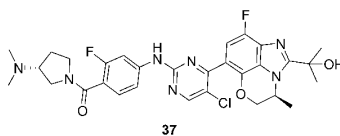


MS(ESI) $m/z = 628.3[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.31 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.26 (q, 1H), 4.55 – 4.48 (m, 1H), 4.27 (dd, 1H), 3.78 – 3.58 (m, 2H), 3.32 – 3.10 (m, 2H), 2.99 (dd, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.80 – 1.65 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.48 (d, 3H)。

实施例 37

(4-((5-氯-4-((S)-8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-
 6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氟苯基)((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮 (37)

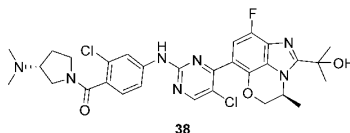


MS(ESI) $m/z = 612.4[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.09 (dd, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.28-5.24 (m, 1H), 4.55 – 4.47 (m, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 3.74 – 3.55 (m, 2H), 3.46 – 3.27 (m, 2H), 3.21 – 3.06 (m, 1H), 2.77 – 2.60 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.80 – 1.64 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.48 (d, 3H)。

实施例 38

(2-氯-4-((5-氯-4-((S)-8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂
 茚烯-6-基)嘧啶-2-氨基)苯基)((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮 (38)



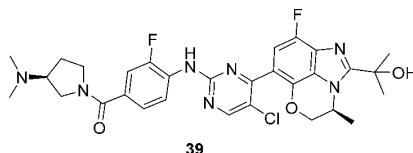
MS(ESI) $m/z = 628.3[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.31 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.26 (q, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.27

(d, 1H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.32 – 3.10 (m, 2H), 2.99 (dd, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.78 – 1.65 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.48 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

实施例 39

(4-((5-氯-4-((S)-8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3-氟苯基)((S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)甲酮 (39)

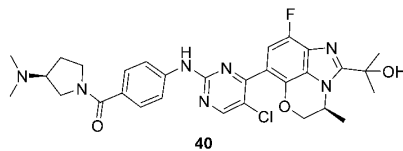


39

MS(ESI) $m/z = 612.4[M+H]^+$ 。

实施例 40

(4-((5-氯-4-((S)-8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)((S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)甲酮 (40)

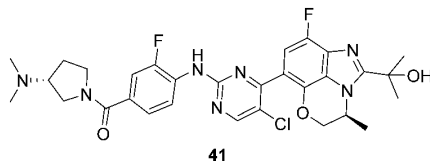


40

MS(ESI) $m/z = 594.4[M+H]^+$ 。

实施例 41

(4-((5-氯-4-((S)-8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3-氟苯基)((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮 (41)

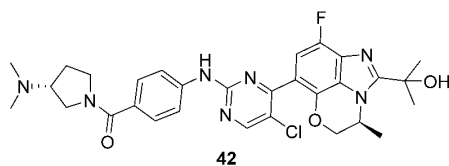


41

MS(ESI) $m/z = 612.4[M+H]^+$ 。

实施例 42

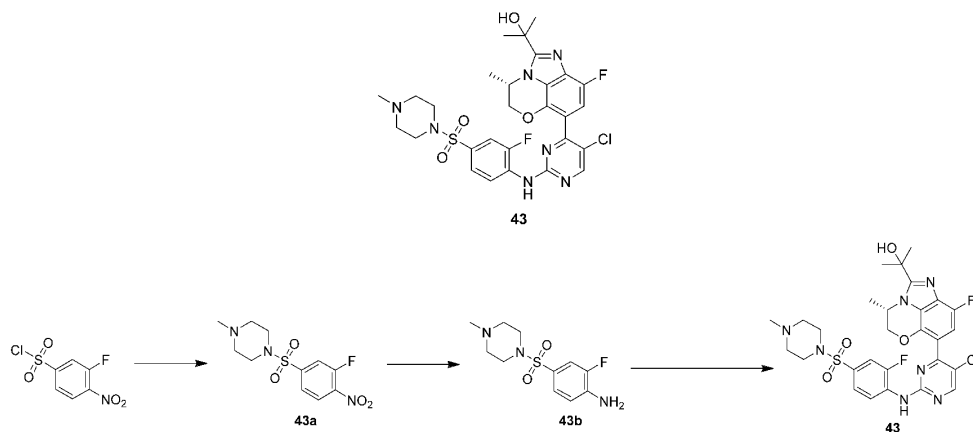
(4-((5-氯-4-((S)-8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮 (42)



MS(ESI) $m/z = 594.4[M+H]^+$ 。

实施例 43

(S)-2-(6-(5-氯-2-((2-氟-4-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-8-氟-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-2-基)丙醇 (43)



步骤 1: 1-((3-氟-4-硝基苯基)磺酰基)-4-甲基哌嗪 (43a)

氮气氛下, 将 3-氟-4-硝基苯磺酰氯 (230 mg, 1.0 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10 mL), 加入 4-甲基哌嗪 (150 mg, 1.5 mmol), 室温反应 1.5 小时。将反应液浓缩, 残余物经柱层析色谱法分离得到化合物 43a (130 mg, 产率 42.8%)。

MS(ESI) $m/z = 304.2[M+H]^+$ 。

步骤 2: 2-氟-4-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯胺 (43b)

室温下, 将化合物 43a (150 mg, 0.5 mmol) 溶于乙醇: 水 (4mL: 1 mL), 加入氯化铵 (53 mg, 1.0 mmol), 升温至 60℃, 加入铁粉 (280 mg, 5 mmol), 反应 2 小时。反应结束后, 趁热硅藻土过滤, 滤液浓缩, 加水 (5 mL), 乙酸乙酯萃取 (15 mL×2), 合并有机相, 浓缩得到化合物 43b (70 mg, 产率 51.1%)。

MS(ESI) $m/z = 274.2[M+H]^+$ 。

步骤 3: (S)-2-(6-(5-氯-2-((2-氟-4-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-8-氟-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-2-基)丙醇 (43)

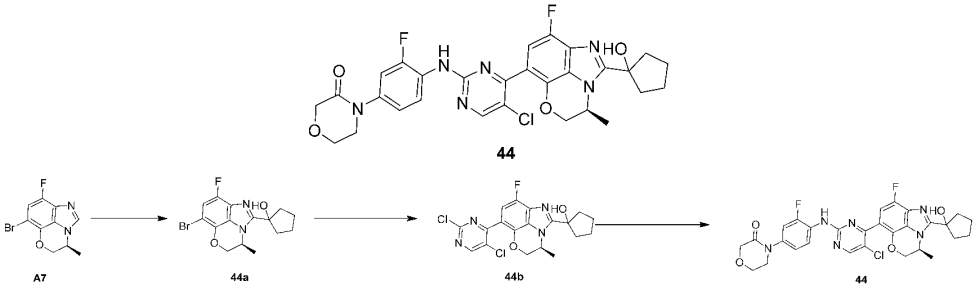
将化合物 43b (55 mg, 0.2 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL), 依次加入化合物 A10 (80 mg, 0.2 mmol)、碳酸铯 (130 mg, 0.4 mmol)、Xantphos Pd G3 (18 mg, 0.02 mmol), 氮气氛下, 110℃微波反应 1.5 小时。反应液过滤, 减压浓缩, 直接加入盐酸 (2NEA 溶液), 室温搅拌 1 小时, 浓缩, 残余物经 C18 反相色谱

法制备分离得到目标产物 **43** (20 mg, 产率 15.9%)。

MS(ESI) m/z =634.3[M+H]⁺。

实施例 44

(S)-4-(4-((5-氯-4-(8-氟-2-(1-羟基环戊基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂蒽烯-6-基)嘧啶-2-氨基)-3-氟苯基)吗啉-3-酮 (**44**)



参考实施例 28，以 **A7** 和环戊酮为原料，得到目标化合物 **44**。

MS(ESI) m/z =597.3[M+H]⁺。

生物学测试

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

测试例 1、本公开化合物对卵巢癌细胞（OVCAR3）抑制活性测试

表 1、实验材料和仪器

名称	厂家	型号/货号
RPMI 1640 培养基	Gibco	11875-093
血清	Gibco	10091-148
CTG Cell Viability Detection Reagent	MCE	HY-K0302-100ml
白色培养板 384-孔	Greiner	781098
Envision	PerkinElmer	2015
平板摇床	北京佳源	MB-100-2A

1) 实验步骤

卵巢癌细胞 OVCAR3 使用 10%FBS 的 RPMI 1640 培养基在 37%，5% CO₂ 的细胞培养箱中培养。第一天，细胞铺板在 384-孔板中，铺板细胞浓度为 800 个细胞/孔，在培养箱中培养过夜。第二天进行化合物处理，化合物处理最高浓度为 10 μM，3 倍稀释，9 个浓度，DMSO 的终浓度为 0.1%。细胞继续在培养箱中培养 7 天后，使用 CTG Cell Viability Detection Reagent（MCE）测试细胞活力，

测试方法与试剂盒提供的操作方法保持一致。使用 GraphPad Prism 8 处理数据并计算 IC₅₀。

计算公式 $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))})$ 。

X：化合物浓度的对数值；Y：抑制%。

表 2、本公开化合物的对 OVCAR3 的 IC₅₀(nM)

实施例编号	IC ₅₀ (nM)
1	671.7
2	47.5
3	197.2
4	347.6
5	89.9
6	80.2
7	669.5
9	752.1
10	230.5
11	673.1
12	643.3
13	900.8
15	635.7
16	222.5
17	153.6
18	102.9
19	275.8
21	259.7
22	824.7
24	255.1
25	409.3
26	517.1
27	572.5
28	137.2
29	335
32	426.4

实施例编号	IC ₅₀ (nM)
35	201.5
36	961.2
38	690.2
40	363.6
42	674.2
44	574.3

测试例 2、本公开化合物对三阴性乳腺癌细胞（HCC1806）抑制活性测试

1) 实验材料和仪器

表 3、实验材料和仪器

名称	厂家	型号/货号
RPMI 1640 培养基	Gibco	11875-093
FBS	Gibco	10091-148
CTG Cell Viability Detection Reagent	MCE	HY-K0302-100ml
白色培养板 384-孔	Greiner	781098
Envision	PerkinElmer	2015
平板摇床	北京佳源	MB-100-2A

2) 实验步骤

三阴性乳腺癌细胞 HCC1806(南京科柏生物科技有限公司)使用 10%FBS 的 RPMI 1640 培养基在 37℃，5% CO₂ 的细胞培养箱中培养。第一天，细胞铺板在 384-孔板中，铺板细胞浓度为 200 个细胞/孔，在培养箱中培养过夜。第二天进行化合物处理，化合物处理最高浓度为 10 μM，3 倍稀释，9 个浓度，DMSO 的终浓度为 0.2%。细胞继续在培养箱中培养 7 天后，使用 CTG Cell Viability Detection Reagent（MCE）测试细胞活力，测试方法与试剂盒提供的操作方法保持一致。使用 XLfit 处理数据并计算 IC₅₀。

计算公式 $Y=Bottom + (Top-Bottom) / (1+10^{((LogIC_{50}-X)*HillSlope)})$ 。

X：化合物浓度的对数值；Y：抑制%。

表 4、本公开化合物对 HCC1806 的 IC₅₀(nM)

实施例编号	HCC1806 IC ₅₀ (nM)
1	150.2
3	171.8

4	278.5
7	342.1
22	405.5
23	385.5
27	303.3
44	199.3
PF-07220060	1593
PF-07104091	936

注：PF-07220060 (WO2019207463A Example A94)和 PF-07104091 (WO2020157652A Example13)分别是辉瑞临床上选择性的 CDK4 抑制剂和 CDK2 抑制剂。

在此细胞株的实验中，实施例 1 相比于临床分子 CDK4 抑制剂 PF-07220060 和 CDK2 抑制剂 PF-07104091 具有更好的抑制活性。

测试例 3、本公开化合物对细胞周期蛋白-依赖性激酶（CDK2/CycE1，CDK4/CycD1）活性检测

1) 实验材料及仪器

表 5、实验材料和仪器

名称	厂家	型号/货号
激酶检测仪/微流控系统	Perkin Elmer	EZ Reader
离心机	Eppendorf	5810R
生化培养箱	Shanghai Boxun	SPX-100B-Z
Echo	LABCYTE	C12527-07
自动微孔移液器	BioTek	PRC384U
试剂名称	厂商	货号
CDK2/CycE1	Carna	04-165
CDK4/CycD1	Invitrogen	PR8064A
Peptide18 (CDK2/CycE1 底物)	GL	114202
Peptide8 (CDK4/CycD1 底物)	GL	112396
HEPES, pH7.5	Gibco	15630-080
Brij-35 solution	Sigma	B4184
EDTA	Gibco	15575-038
MgCl ₂	Sigma	M2670-500g

DTT	Sigma	D0632-10G
-----	-------	-----------

2) 实验步骤

使用 Echo 650 加入最高浓度为 1 μM 的待测化合物，3 倍梯度稀释，共 9 个浓度点。密封测定板，以 1000g 离心测定板 1 分钟；在 1×激酶缓冲液（50 mM HEPES，pH 7.5，0.0015% Brij-35，1M DTT）中准备 2.5×酶，将 10μl 2.5×酶加入 384 孔测定板，将板在 1000g 下离心 30s，在室温放置 10 分钟。在 1×激酶缓冲液中制备 2.5×底物和 ATP 混合物，加入 10μl 2.5×底物和 ATP 混合物开始反应。将板以 1000g 离心 30 秒，密封测定板，室温反应 1 小时。加入 25ul 终止液试剂(100 mM HEPES，pH 7.5，0.015% Brij-35，0.2% Coating Reagent #3，50 mM EDTA)。

CaliperEZ Reader 上读取转化率数据。从 CaliperEZ Reader 上复制转化率数据。将转化率转化成抑制率数据。

抑制% = (max-conversion)/(max-min)*100，

“min”为不加酶进行反应的对照样孔读数；“max”为加入 DMSO 作为对照孔读数。

用 XLFit excel add-in version 5.4.0.8 拟合 IC₅₀ 值，

拟合公式：Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+(IC₅₀/X)^HillSlope)。

表 6、本公开化合物对 CDK2/CycE1、CDK4/CycD1 的 IC₅₀ 值

实施例编号	CDK2/CycE1 IC ₅₀ (nM)	CDK4/CycD1 IC ₅₀ (nM)
实施例 1	9.8	3.8
对比例 1	>1000	3.4

注：根据 CN116217588A 合成该专利的实施例 1，作为本申请的对比例 1。

化合物 1 体现出对 CDK4/ CycD1 和 CDK2/ CycE1 较好的抑制活性。相比于对比例 1，实施例 1 对于 CDK2/CycE1 的抑制活性更强，因此潜在地具有缓解部分 CDK4/6 抑制剂耐药的问题，实施例 1 也可能具有更广泛的适应症。

测试例 4. 本公开化合物对人乳腺癌细胞（MDA-MB-231）抑制活性测试

表 7. 实验材料和仪器

名称	厂家	型号/货号
DMEM 培养基	Gibco	11965-092
FBS	Gibco	10091-148

CTG Cell Viability Detection Reagent	MCE	HY-K0302-100ml
白色培养板 384-孔	Greiner	781098
Envision	PerkinElmer	2015
平板摇床	北京佳源	MB-100-2A

实验步骤

人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 使用 10%FBS 的 DMEM 培养基在 37℃，5% CO₂ 的细胞培养箱中培养。第一天，细胞铺板在 384 孔板中，铺板细胞浓度为 600 个细胞/孔，在培养箱中培养过夜。第二天进行化合物处理，化合物处理最高浓度为 10 μM, 3 倍稀释，9 个浓度, DMSO 的终浓度为 0.2%。细胞继续在培养箱中培养 7 天后，使用 CTG Cell Viability Detection Reagent 测试细胞活力，测试方法与试剂盒提供的操作方法保持一致。使用 XLFit 处理数据并计算 IC₅₀。

计算公式 $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))})$ 。

X: 化合物浓度的对数值；Y: %抑制。

表 8. 本公开化合物的对 MDA-MB-231 的 IC₅₀(nM)

实施例编号	IC ₅₀ (nM)
1	116.8
PF-07220060	567
PF-07104091	1251.8

在此细胞株的实验中，实施例 1 相比于临床分子 CDK4 抑制剂 PF-07220060 和 CDK2 抑制剂 PF-07104091 具有更好的抑制活性。

测试例 5. 本公开化合物对人非小细胞肺癌细胞（A549）抑制活性测试

表 9. 实验材料和仪器

名称	厂家	型号/货号
F12K 培养基	Gibco	21127-022
FBS	Gibco	10091-148
CTG Cell Viability Detection Reagent	MCE	HY-K0302-100ml
白色培养板 384-孔	Greiner	781098
Envision	PerkinElmer	2015
平板摇床	北京佳源	MB-100-2A

实验步骤

人非小细胞肺癌细胞 A549 使用 10%FBS 的 F12K 培养基在 37℃, 5% CO₂ 的细胞培养箱中培养。第一天, 细胞铺板在 384 孔板中, 铺板细胞浓度为 300 个细胞/孔, 在培养箱中培养过夜。第二天进行化合物处理, 化合物处理最高浓度为 10 uM, 3 倍稀释, 9 个浓度, DMSO 的终浓度为 0.2%。细胞继续在培养箱中培养 5 天后, 使用 CTG Cell Viability Detection Reagent 测试细胞活力, 测试方法与试剂盒提供的操作方法保持一致。使用 XLFit 处理数据并计算 IC₅₀。

计算公式 $Y=Bottom + (Top-Bottom) / (1+10^{((LogIC50-X)*HillSlope)})$ 。

X: 化合物浓度的对数值; Y: %抑制。

表 10. 本公开化合物的对 A549 的 IC₅₀(nM)

实施例编号	IC ₅₀ (nM)
1	236.4
PF-07220060	1874.4
PF-07104091	1132

在此细胞株的实验中, 实施例 1 相比于临床分子 CDK4 抑制剂 PF-07220060 和 CDK2 抑制剂 PF-07104091 具有更好的抑制活性。

测试例 6. 本公开化合物对人前列腺癌细胞 (22RV1) 抑制活性测试

表 11. 实验材料和仪器

名称	厂家	型号/货号
RPMI 1640 培养基	Gibco	11875-093
FBS	Gibco	10091-148
CTG Cell Viability Detection Reagent	MCE	HY-K0302-100ml
白色培养板 384-孔	Greiner	781098
Envision	PerkinElmer	2015
平板摇床	北京佳源	MB-100-2A

实验步骤

人前列腺癌细胞 22RV1 使用 10%FBS 的 RPMI 1640 培养基在 37℃, 5% CO₂ 的细胞培养箱中培养。第一天, 细胞铺板在 384 孔板中, 铺板细胞浓度为 500 个细胞/孔, 在培养箱中培养过夜。第二天进行化合物处理, 化合物处理最高浓度为 10 uM, 3 倍稀释, 9 个浓度, DMSO 的终浓度为 0.2%。细胞继续在培养箱中培养 5 天后, 使用 CTG Cell Viability Detection Reagent 测试细胞活力, 测试方法与试剂盒提供的操作方法保持一致。使用 XLFit 处理数据并计算 IC₅₀。

计算公式 $Y=Bottom + (Top-Bottom) / (1+10^{((LogIC50-X)*HillSlope)})$ 。

X: 化合物浓度的对数值；Y: %抑制。

表 12. 本公开化合物的对 22RV1 的 IC₅₀(nM)

实施例编号	IC ₅₀ (nM)
1	80.3
PF-07104091	2703.7

在此细胞株的实验中，实施例 1 相比于临床分子 CDK2 抑制剂 PF-07104091 具有更好的抑制活性。

测试例 7. 本公开化合物对人乳腺癌细胞（SUM-149PT）抑制活性测试

表 13. 实验材料和仪器

名称	厂家	型号/货号
DMEM 培养基	Gibco	11965-092
FBS	Gibco	10091-148
CTG Cell Viability Detection Reagent	MCE	HY-K0302-100ml
白色培养板 384-孔	Greiner	781098
Envision	PerkinElmer	2015
平板摇床	北京佳源	MB-100-2A

实验步骤

人乳腺癌细胞 SUM-149PT 使用 10%FBS 的 DMEM 培养基在 37℃，5% CO₂ 的细胞培养箱中培养。第一天，细胞铺板在 384 孔板中，铺板细胞浓度为 800 个细胞/孔，在培养箱中培养过夜。第二天进行化合物处理，化合物处理最高浓度为 10 uM, 3 倍稀释，9 个浓度, DMSO 的终浓度为 0.2%。细胞继续在培养箱中培养 5 天后，使用 CTG Cell Viability Detection Reagent 测试细胞活力，测试方法与试剂盒提供的操作方法保持一致。使用 XLFit 处理数据并计算 IC₅₀。

计算公式 $Y=Bottom + (Top-Bottom) / (1+10^{((LogIC50-X)*HillSlope)})$ 。

X: 化合物浓度的对数值；Y: %抑制。

表 14. 本公开化合物的对 SUM-149PT 的 IC₅₀(nM)

实施例编号	IC ₅₀ (nM)
1	255.6
PF-07104091	1336.3

在此细胞株的实验中，实施例 1 相比于临床分子 CDK2 抑制剂 PF-07104091 具有更好的抑制活性。

测试例 8. 本公开化合物对 CDK4/6 抑制剂耐药人乳腺癌细胞（MCF-7-帕博西利耐药细胞系）抑制活性测试

1) 实验材料和仪器

表 15. 实验材料和仪器

名称	来源	型号/货号
DMEM	Gibco	11965-092
FBS	Gibco	10091-148
DMSO	SIGMA	D2650
CTG Cell Viability Detection Reagent	MCE	HY-K0302-100ml
白色培养板 384-孔	Greiner	781098
Envision	PerkinElmer	2104
平板摇床	Thermo	88880024
帕博西利（Palbociclib）	MCE	HY-50767

2) 实验步骤

MCF-7/Palbo-R 细胞来源：MCF7 细胞（南京科柏生物有限公司）使用 1 μ M 帕博西利长期处理，并诱导耐药。

帕博西利耐药的乳腺癌细胞系 MCF-7/Palbo-R 使用 10% FBS 的 DMEM 培养在 37%，5% CO₂ 的细胞培养箱中培养，第一天，细胞铺板在 384-孔板中，铺板细胞浓度为 800 个细胞/孔，在培养箱中培养过夜。第二天进行化合物处理，化合物处理最高浓度为 10 uM, 3 倍稀释，9 个浓度，DMSO 的终浓度为 0.2%。细胞继续在培养箱中培养 5 天后，使用 CellTiter-Glo 发光法细胞活性检测试剂盒测试细胞活力，测试方法与试剂盒提供的操作方法保持一致。使用 XLfit 处理数据并计算 IC₅₀。

用下列公式来计算检测化合物的抑制率（Inhibition rate, IR）：IR (%) = (1– (RLU 化合物– RLU 空白对照) / (RLU 溶媒对照 – RLU 空白对照)) *100%。

表 16. 本公开化合物对 MCF-7/Palbo-R 的 IC₅₀(nM)

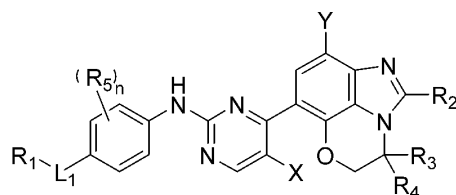
实施例编号	IC ₅₀ (nM)
1	180

实施例编号	IC ₅₀ (nM)
帕博西利	>2000
PF-07220060	967
PF-07104091	836

在此细胞株的实验中，实施例 1 分子相比于临床分子 CDK4 抑制剂 PF-07220060 和 CDK2 抑制剂 PF-07104091 具有更好的抑制活性。

权利要求书

1. 一种式 I 所示化合物或其可药用盐，



I

其中，

R₂ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3-8 元环烷基和 3-12 元杂环烷基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3-8 元环烷基和 3-12 元杂环烷基任选被一个或多个 R₂₁ 取代；

每个 R₂₁ 独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、C₁₋₃ 烷氧基、3-7 元环烷基或 3-7 元杂环烷基，所述 C₁₋₃ 烷氧基、3-7 元环烷基、3-7 元杂环烷基任选被选自羟基、卤素、氘的一个或多个取代基取代；

R₃ 和 R₄ 各自独立选自氢、氰基、卤素、C₁₋₆ 烷基、3-8 元环烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 3-12 元杂环烷基，所述 C₁₋₆ 烷基、3-8 元环烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 3-12 元杂环烷基任选被一个或多个 R₃₁ 取代；

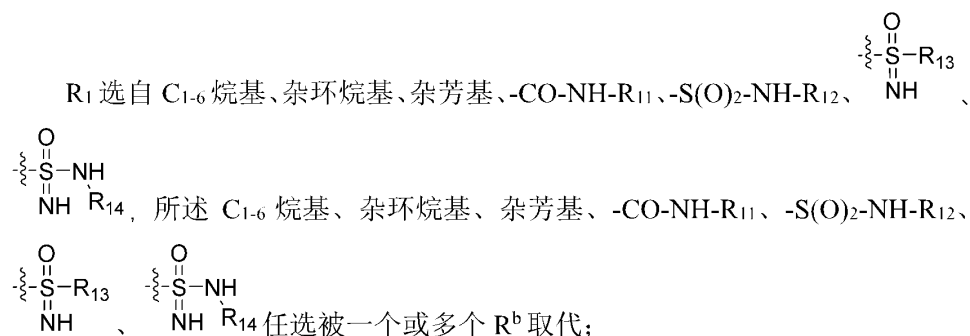
每个 R₃₁ 独立地选自卤素、羟基、氨基、C₁₋₃ 烷氧基、3-7 元环烷基或 3-7 元杂环烷基，所述 C₁₋₃ 烷氧基、3-7 元环烷基、3-7 元杂环烷基任选被选自羟基、卤素的一个或多个取代基取代；

Y 选自氢、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基；

X 选自氢、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基，所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基任选被一个或多个 R^a 取代；

每个 R^a 独立地选自卤素、羟基、氨基、C₁₋₃ 烷氧基、3-7 元环烷基或 3-7 元杂环烷基，所述 C₁₋₃ 烷氧基、3-7 元环烷基、3-7 元杂环烷基任选被选自羟基、卤素的一个或多个取代基取代；

L₁ 选自 -CO- 或键；



R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄ 各自独立地选自 C₁₋₆ 烷基、3-7 元环烷基或 3-7 元杂环烷基

基；

每个 R^b 独立地选自 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、卤素、羟基、氰基、氧代基、 $-N(R^c)_2$ ；

每个 R^c 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基；

或两个 R^c 与其连接的 N 原子形成 3-6 元杂环烷基，所述 3-6 元杂环烷基任选被一个或多个卤素取代；

每个 R_5 独立选自羟基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、3-8 元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 3-12 元杂环烷基，所述 C_{1-6} 烷基、3-8 元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 3-12 元杂环烷基任选被一个或多个 R_{51} 取代；

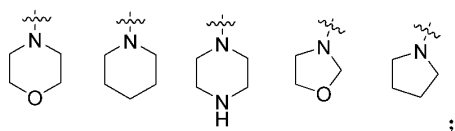
每个 R_{51} 独立选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-3} 烷氧基、3-7 元环烷基或 3-7 元杂环烷基，所述 C_{1-3} 烷氧基、3-7 元环烷基、3-7 元杂环烷基任选被选自羟基、卤素的一个或多个取代基取代；

n 选自 0、1、2、3、4。

2. 根据权利要求 1 所述的式 I 所示化合物或其可药用盐，其中 L_1 为键。

3. 根据权利要求 1 所述的式 I 所示化合物或其可药用盐，其中 L_1 为 $-CO-$ 。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的式 I 所示化合物或其可药用盐，其中 R_1 选自任选被一个或多个 R^b 取代的 5-7 元杂环烷基；优选 R_1 选自任选被一个或多个 R^b 取代的 6 元杂环烷基；更优选 R_1 选自任选被一个或多个 R^b 取代的



其中 R^b 如权利要求 1 中定义。

5. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的式 I 所示化合物或其可药用盐，其中 R_1

选自 C_{1-6} 烷基、5-6 元杂芳基、 $-CO-NH-R_{11}$ 、 $-S(O)_2-NH-R_{12}$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}S\text{---}R_{13} \\ | \\ NH \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}S\text{---}NH \\ | \\ NH \\ | \\ R_{14} \end{matrix}$ ，

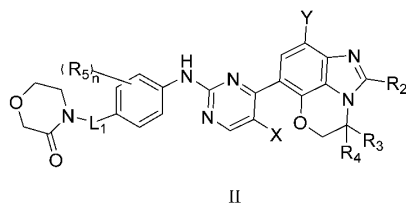
所述 C_{1-6} 烷基、5-6 元杂芳基、 $-CO-NH-R_{11}$ 、 $-S(O)_2-NH-R_{12}$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}S\text{---}R_{13} \\ | \\ NH \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}S\text{---}NH \\ | \\ NH \\ | \\ R_{14} \end{matrix}$ 任选被一个或多个 R^b 取代；

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、3-7 元环烷基或 3-7 元杂环烷基；优选 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基；

其中 R^b 如权利要求 1 中定义。

6. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的式 I 所示化合物或其可药用盐, 其中每个 R^b 各自独立地选自 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、卤素、羟基、氰基、氧代基。

7. 根据权利要求 1 所述的式 I 所示化合物或其可药用盐, 其为式 II 所示化合物或其可药用盐,



其中, R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X 、 Y 、 L_1 、 n 如权利要求 1 中定义。

8. 根据权利要求 1-7 任一项所述的式 I 所示化合物或其可药用盐, 其中 R_2 选自氢、 C_{1-6} 烷基、3-8 元环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、3-8 元环烷基任选被一个或多个 R_{21} 取代;

每个 R_{21} 各自独立地选自氘、卤素、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、3-7 元环烷基或 3-7 元杂环烷基, 所述 C_{1-3} 烷氧基、3-7 元环烷基、3-7 元杂环烷基任选被选自羟基、卤素、氘的一个或多个取代基取代。

9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的式 I 所示化合物或其可药用盐, 其中 R_3 和 R_4 各自独立选自氢、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R_{31} 取代;

每个 R_{31} 各自独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷氧基任选被选自羟基、卤素的一个或多个取代基取代。

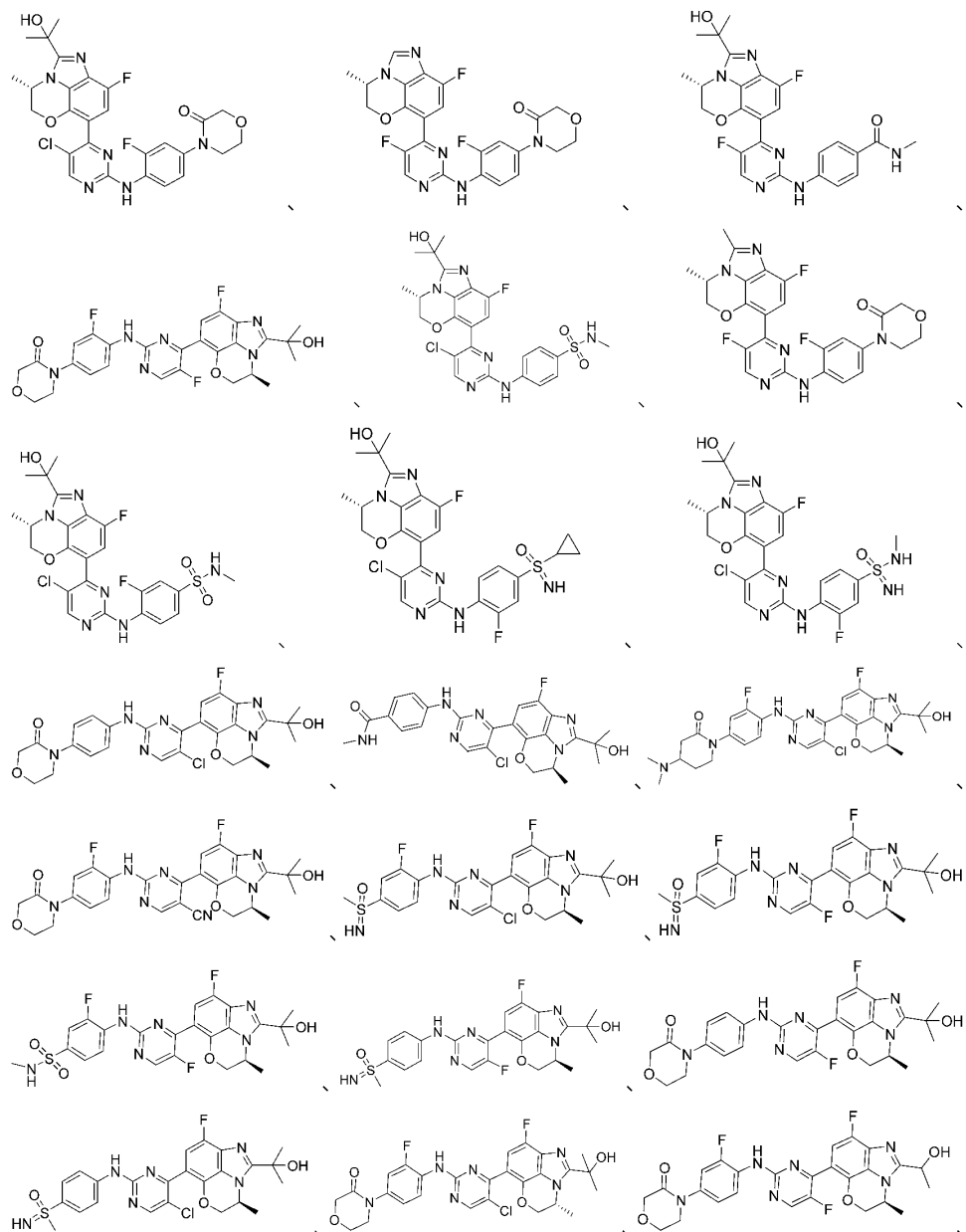
10. 根据权利要求 1-9 任一项所述的式 I 所示化合物或其可药用盐, 其中 Y 选自卤素; 优选 Y 选自氟。

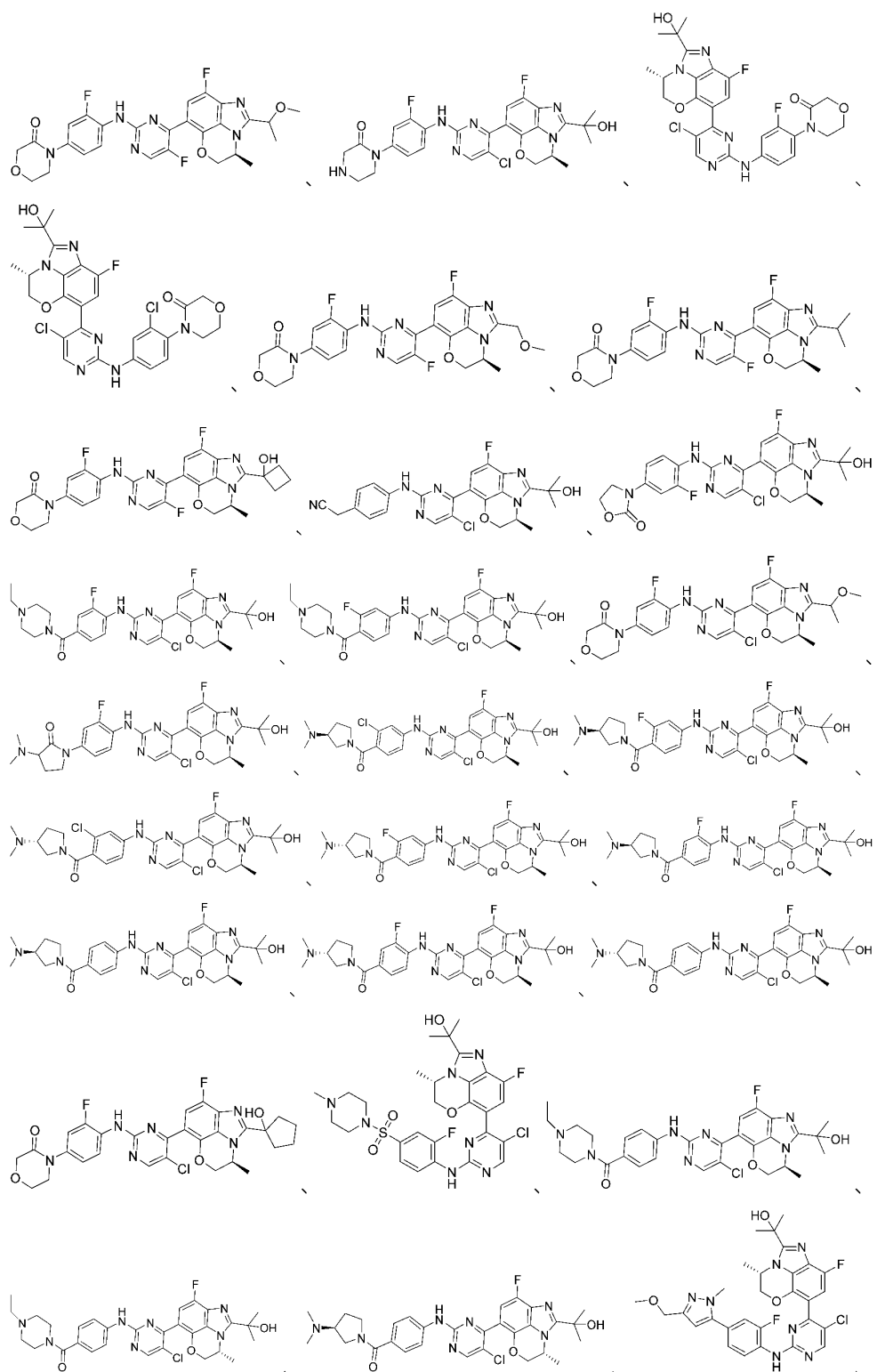
11. 根据权利要求 1-10 任一项所述的式 I 所示化合物或其可药用盐, 其中 X 选自氢、卤素、氰基; 优选 X 选自氟或氯。

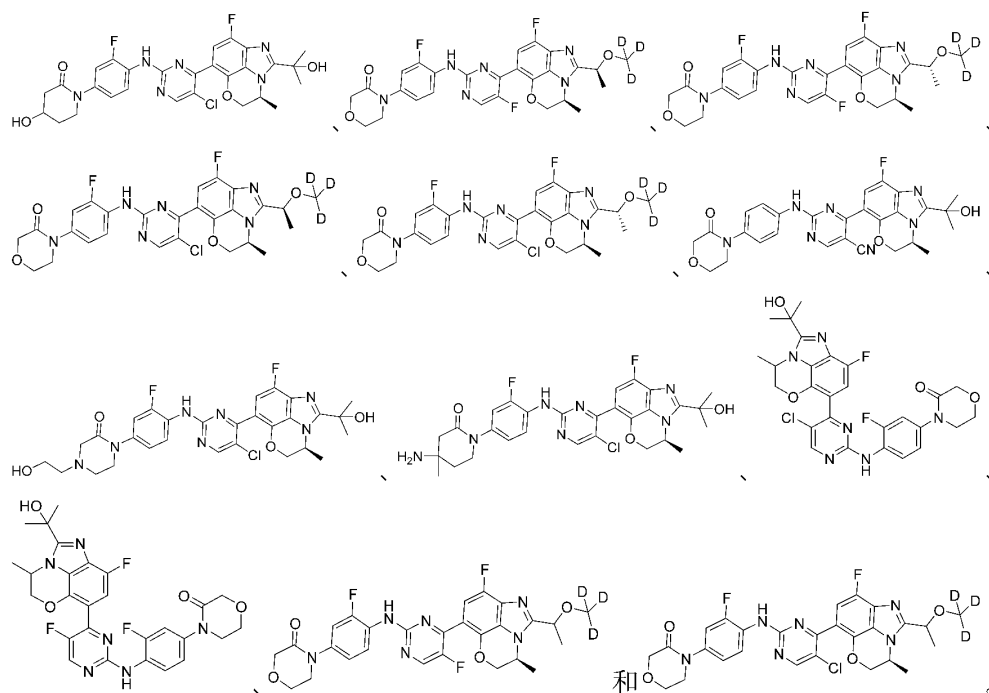
12. 根据权利要求 1-11 任一项所述的式 I 所示化合物或其可药用盐, 其中每个 R_5 独立选自羟基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、3-8 元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 3-6 元杂环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、3-8 元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 3-6 元杂环烷基任选被一个或多个 R_{51} 取代;

每个 R_{51} 独立选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-3} 烷氧基、3-7 元环烷基或 3-7 元杂环烷基，所述 C_{1-3} 烷氧基、3-7 元环烷基、3-7 元杂环烷基任选被选自羟基、卤素的一个或多个取代基取代。

13. 一种如下式所示的化合物或其可药用盐，







14. 一种根据权利要求 1-13 中任一项所述的化合物或其可药用盐的同位素取代物, 优选地, 所述同位素取代物为氘原子取代。

15. 一种药物组合物, 包括至少一种权利要求 1-13 中任一项所述的化合物或其可药用盐或者根据权利要求 14 所述的同位素取代物, 以及药学上可接受的赋形剂。

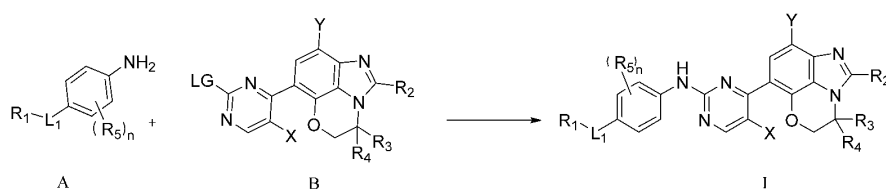
16. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的化合物或其可药用盐或者根据权利要求 14 所述的同位素取代物或者根据权利要求 15 所述的药物组合物在制备治疗或预防与丝氨酸/苏氨酸激酶的异常活性相关的疾病或病症的药物中的用途。

17. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的化合物或其可药用盐或者根据权利要求 14 所述的同位素取代物或者根据权利要求 15 所述的药物组合物在制备治疗或预防与 CDK2 的异常活性相关的疾病或病症的药物中的用途。

18. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的化合物或其可药用盐或者根据权利要求 14 所述的同位素取代物或者根据权利要求 15 所述的药物组合物在制备治疗或预防与 CDK4 的异常活性相关的疾病或病症的药物中的用途。

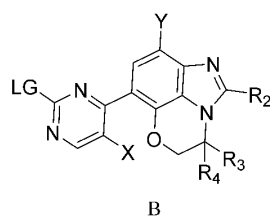
19. 根据根据权利要求 1-13 中任一项所述的化合物或其可药用盐或者根据权利要求 14 所述的同位素取代物或者根据权利要求 15 所述的药物组合物在制备治疗或预防疾病或病症的药物中的用途，所述疾病或病症选自增殖性疾病、炎性疾病、自身炎性疾病、自身免疫性疾病或传染性疾病；优选地，所述疾病或病症为增殖性疾病；最优选地，所述增殖性疾病选自乳腺癌（例如三阴性乳腺癌或 ER 阴性、PR 阴性和 Her2 阳性乳腺癌或 CDK4/6 抑制剂耐药的乳腺癌）、肠癌、肺癌（例如非小细胞肺癌）、胰腺癌、前列腺癌、尤文氏肉瘤、骨瘤、成神经细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、胃癌、肝癌。

20. 根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的化合物或其可药用盐，或根据权利要求 14 所述的同位素取代物的制备方法，其包括将式 A 所示化合物和式 B 所示化合物反应的步骤，



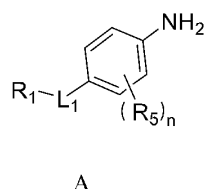
其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X 、 Y 、 L_1 、 n 如权利要求 1-13 中所定义；
其中 LG 选自离去基团；优选地，所述 LG 选自卤素、磺酸酯和硼酸酯。

21. 一种式 B 所示化合物或其可药用盐，



其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X 、 Y 如权利要求 1-13 中所定义；
其中 LG 选自离去基团，优选地，所述 LG 选自卤素、磺酸酯和硼酸酯。

22. 一种式 A 所示化合物或其可药用盐，



其中 R_1 、 R_5 、 L_1 、 n 如权利要求 1-13 中所定义。