

一种含 BRAF 抑制剂的药物组合物及其在医药上的应用

技术领域

5 本发明属于药物制剂领域，具体涉及一种药物组合物或药物制剂，所述的药物组合物或药物制剂包含治疗有效量的活性成分 M 和药用赋形剂，所述的活性成分 M 选自通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，所述药物组合物或药物制剂包含 1-1000mg 活性成分 M。本发明还涉及所述药物组合物或药物制剂用于制备治疗癌症相关药物中的应用。

背景技术

10 激酶是一种酶，可催化磷酸基团从高能、供磷酸分子转移到特定的底物上。此过程称为磷酸化，其中底物获得磷酸基团，而高能 ATP 分子提供磷酸基团。激酶根据其作用的底物分为以下大类：蛋白激酶，脂质激酶，碳水化合物激酶。激酶存在于各种物种中，从细菌到霉菌再到蠕虫再到哺乳动物。在人体中已经鉴定出五百多种不同的激酶。

15 MAP 激酶(MAPK)是丝氨酸/苏氨酸激酶家族，可响应多种细胞外生长信号。例如，生长激素，表皮生长因子，血小板衍生的生长因子和胰岛素都被认为可以参与 MAPK 途径的促有丝分裂刺激。在受体水平上该途径的激活引发信号级联，由此 Ras GTPase 将 GDP 交换为 GTP。接下来，Ras 激活 Raf 激酶(也称为 MAPKKK)，从而激活 MEK(MAPKK)。

20 BRAF 蛋白是丝氨酸/苏氨酸激酶的 RAF 家族成员，其参与影响细胞分裂和分化的 Ras Raf MEK 细胞外信号调节激酶(ERK)途径或促分裂原活化的蛋白激酶(MAPK)/ERK 信号传导途径的级联。BRAF 基因突变可以导致不受控制生长和随后肿瘤形成。BRAF 在常见人类癌症，诸如黑色素瘤、结直肠癌、甲状腺癌、非小细胞肺癌、和卵巢癌及其转移性癌症，和原发性脑肿瘤中突变和/或过度活化。尽管某些 BRAF 抑制剂产生优异的颅外反应，但癌症仍可能在使用 BRAF 抑制剂疗法期间或随后发展出脑转移。估计患有癌症的受试者中有 20%会发展出脑转移，其中大多数脑转移发生在患有黑色素瘤、结直肠癌、肺癌和肾细胞癌那些受试者中。脑转移仍然是患有晚期癌症受试者中总体癌症死亡率的实质贡献者，尽管系统疗法中的多重模式治疗和进步，其包括手术、放射疗法、化学疗法、免疫疗法、和/或靶向疗法的组合，但预后仍然差。

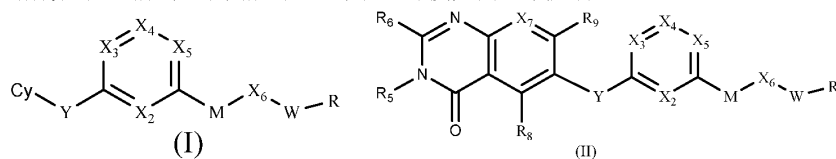
25 另外，BRAF 已经被鉴定为治疗原发性脑肿瘤的潜在靶标。BRAF V600E 突变在原发性脑肿瘤中流行已被报道：Schindler 等人分析 1,320 个中枢神经系统(CNS)肿瘤以及 Behling 等人分析了小儿和成人种群中 969 个 CNS 肿瘤。这些研究组合其他研究报道了 BRAF V600E 突变在各种癌症中存在，所述癌症包括乳头状颅咽管瘤、多形性黄色瘤型星形细胞瘤 (PXA)、神经节神经胶质瘤、星形母细胞瘤等。

30 血脑屏障(BBB)是高选择性的物理运输和代谢屏障，其将 CNS 与血液分开。BBB 可防止某些药物进入脑组织并且是许多外周施用剂(peripherally administered agent)向 CNS 递送的限制因子。通常用于治疗癌症的许多药物不能跨越血脑屏障。这意味着这些药物不能穿透脑，因此无法有效地杀死脑中的癌细胞。目前对患有脑肿瘤的受试者的治疗包括手术切除、放射疗法、和/或使用药

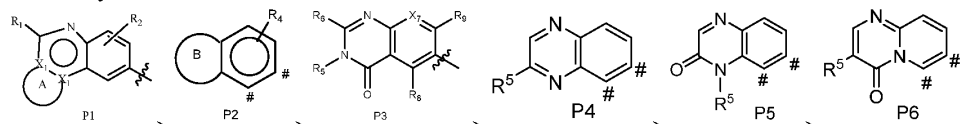
- 剂诸如替莫唑胺和/或贝伐珠单抗的化学疗法。然而,通过手术治疗脑癌并非总是可能,例如,肿瘤可能无法触及,或者受试者可能无法承受神经手术创伤。另外,已知放射疗法和使用细胞毒性剂的治疗具有不期望的副作用。例如,有越来越多证据证明替莫唑胺的使用本身可在很大部分的受试者中诱发突变并恶化预后,以及贝伐珠单抗标签具有针对胃肠穿孔、手术和伤口愈合并发症、以及出血的黑框警告(boxed warning)。激酶抑制剂用于治疗许多外周癌症。然而,由于它们的结构特性,许多激酶抑制剂诸如 BRAF 抑制剂(例如,维罗非尼(vemurafenib)和达拉非尼(dabrafenib))是活性转运体诸如 P 糖蛋白(P gp)或乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的底物。例如,据报道达拉非尼的 MDR1 外流比为 11.4, BCRP 外流比为 21.0,和总脑与血浆的比为 0.023;而据报道维罗非尼的 MDR1 外流比为 83, BCRP 外流比为 495,和总脑与血浆的比为 0.004。
- 15 鉴于 P gp 和 BCRP 二者均在血脑毛细血管内衬的内皮细胞中表达,因此 BBB 中 P gp 和 BCRP 二者的活性均在防止大多数激酶抑制剂分布到脑实质中起关键作用。因此,激酶抑制剂一般不适合用于脑(其被 BBB 保护)中肿瘤或癌症的治疗。因此,仍然需要针对带有 BRAF 突变的肿瘤治疗。另外,对 CNS 肿瘤(包括带有 BRAF 突变的大脑肿瘤)治疗仍然是未满足的需求。

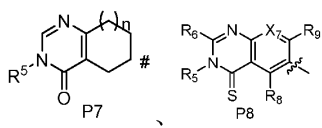
发明内容

- 15 本发明的目的就是提供一种药物组合物或药物制剂,所述的药物组合物或药物制剂包含治疗有效量的活性成分 M 和药用赋形剂,所述的活性成分 M 选自通式(I)所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶,所述药物组合物或药物制剂的制剂规格为 1-1000mg。本发明还涉及所述药物组合物或药物制剂用于制备治疗癌症相关药物中的应用。
- 20 本发明药物组合物或药物制剂具有良好的口服性能、疗效好、毒副作用低、良好的安全性、选择性高、药代动力学好、生物利用度高、对 CYP 酶无抑制的优点。
- 本发明涉及一种药物组合物或药物制剂,所述的药物组合物或药物制剂包含治疗有效量的活性成分 M 和药用赋形剂。该药物组合物可以为单位制剂形式。
- 本发明涉及一种药物组合物或药物制剂,其中所述的药物组合物或药物制剂包含活性成分 M 和药用赋形剂,所述的活性成分 M 选自通式 I、II 所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶,



其中, Cy 选自 P1、P2、P3、P4、P5、P6、P7 或 P8;





环 A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述杂芳基任选被 1-2 个选自卤素、C₁₋₄ 烷氧基、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、CN、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基和卤代 C₁₋₄ 烷基的基团取代，在一些实施方案中，为 5 元杂芳基，在一些实施方案中，所述杂芳基选自吡唑基、噁唑基、咪唑基、三氮唑、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基等，所述杂芳基任选被 1-2 个选自卤素、C₁₋₄ 烷氧基、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、CN、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基和卤代 C₁₋₄ 烷基的基团取代；环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂环，所述杂环任选地被 1-3 个选自=O、卤素、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、OH 和卤代 C₁₋₄ 烷氧基的基团取代；

#表示择一位点与 Y 进行连接；

n 选自 0 或者 1；

每个 X₁ 独立地为 N 或 C；在一些实施方案中，每个 X₁ 独立地为 C；

X₂ 为 N 或 CR₃；在一些实施方案中，X₂ 为 N；在一些实施方案中，X₂ 为 CR₃；

X₃ 为 N 或 CR₃₁；在一些实施方案中，X₃ 为 N 或 CH；

X₄ 为 N 或 CR₃₂；；在一些实施方案中，X₄ 为 N 或 CH；

X₅ 为 N 或 CR₃₃；在一些实施方案中，X₅ 为 N 或 CH；

X₆ 为 C(O)、S(O)或 S(O)₂；在一些实施方案中，X₆ 为 C(O)或 S(O)₂；在一些实施方案中，X₆ 为 S(O)₂；

X₇ 为 CR₇或 N；在一些实施方案中，X₇ 为 N；在一些实施方案中，X₇ 为 CH；

R₁、R₂ 和 R₄ 独立地为 H、卤素、OH、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基或 C₂₋₄ 炔基；所述-NHC₁₋₄ 烷基包括-NH 甲基、-NH 乙基、-NH 异丙基、-NH 丙基、-NH 丁基，所述-N(C₁₋₄ 烷基)₂ 包括二甲氨基、二乙氨基等；

R₃、R₃₁、R₃₂、R₃₃ 独立地为 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、CN 或 C₃₋₆ 环烷基，在一些实施方案中，

R₃、R₃₁、R₃₂、R₃₃ 独立地为 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂ 或 CN；在一些实施方案中，R₃ 为 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂ 或 CN；在一些实施方案中，R₃ 为 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、OH、NH₂、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂；在一些实施方案中，R₃ 为 H、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂ 或 CN；

或者 R₃₁ 与 R₃₂、或 R₃₂ 与 R₃₃ 及其连接的原子一起形成 C₃₋₆ 碳环或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环，所述碳环或杂环任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、OH、NH₂ 和 CN 的基团取代；在一些实施方案中，任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷氧基和 CN 的基团取代；在一些实施方案中，R₃₁ 与 R₃₂、或 R₃₂ 与 R₃₃ 及其连接的原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基，例如环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基，或形成含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基，例如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、氮杂

环戊烯基、氧杂环戊烯基、氮杂环己烯基、氧杂环己烯基，所环烷基和杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷氧基和 CN 的基团取代；

- R₅ 为 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基氧基，所述环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基，所述杂环烷基包括但不限于氮杂环丙基、氮杂环丁基、四氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、氧杂环丙基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基等，并任选地被 1-3 个选自卤素、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、CN、C₁₋₄ 烷基和=O 的基团取代；在一些实施方案中，R₅ 为 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基氧基，并任选地被 1-3 个选自卤素、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、CN 和 C₁₋₄ 烷基的基团取代；在一些实施方案中，R₅ 为 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基氧基，并任选地被 1-3 个选自卤素、OH、NH₂、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、CN 和 C₁₋₄ 烷基的基团取代；在一些实施方案中，任选地被 1-3 个选自卤素、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、CN 和 C₁₋₄ 烷基的基团取代；在一些实施方案中，R₅ 为取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、取代或未取代的含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基、取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基氧基、取代或未取代的 C₁₋₄ 烷氧基或取代或未取代的卤代 C₁₋₄ 烷氧基，取代基如前任意所述；在一些实施方案中，R₅ 为 C₁₋₂ 烷基、CN 取代的 C₁₋₂ 烷基、卤代 C₁₋₂ 烷基、C₃₋₄ 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基、C₁₋₂ 烷氧基、卤代 C₁₋₂ 烷氧基或 C₃₋₄ 环烷基氧基；在一些实施方案中，R₅ 选自 C₁₋₂ 烷基、CN 取代的 C₁₋₂ 烷基、卤代 C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基；在一些实施方案中，R₅ 选自 -CH₂-CN、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃；

R₆ 为 H、卤素、C₁₋₄ 烷基或卤代 C₁₋₄ 烷基；在一些实施方案中，R₆ 为 H；

- 或者 R₅ 和 R₆ 及其连接原子一起形成含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环，所述杂环任选地被 1-3 个选自卤素、OH、NH₂、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、CN 和 C₁₋₄ 烷基的基团取代；所述杂环包括杂芳基和杂环烷基；在一些实施方案中，形成 5 元杂环；在一些实施方案中，形成 5 元杂环烷基，并任选地被 1-3 个选自卤素、OH、NH₂、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、CN 和 C₁₋₄ 烷基的基团取代；

- R₇、R₈、R₉ 独立地为 H、卤素、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或卤代 C₁₋₄ 烷氧基；在一些实施方案中，R₇、R₈、R₉ 独立地为 H、卤素、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或卤代 C₁₋₄ 烷氧基；在一些实施方案中，R₇ 为 H 或卤素；在一些实施方案中，R₈ 为卤素、OH、NH₂、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、CN、C₁₋₄ 烷氧基或卤代 C₁₋₄ 烷氧基；在一些实施方案中，R₈ 为卤素、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、CN、C₁₋₄ 烷氧基或卤代 C₁₋₄ 烷氧基；在一些实施方案中，R₉ 为 H 或卤素；

Y 为 C₁₋₂ 亚烷基、O 或 NR_y；在一些实施方案中，Y 为 O；在一些实施方案中，Y 为 NH；在一些实施方案中，Y 为亚甲基或亚乙基；

R_y 为 H 或 C₁₋₄ 烷基；在一些实施方案中，R_y 为 H；在一些实施方案中，R_y 为甲基、乙基、

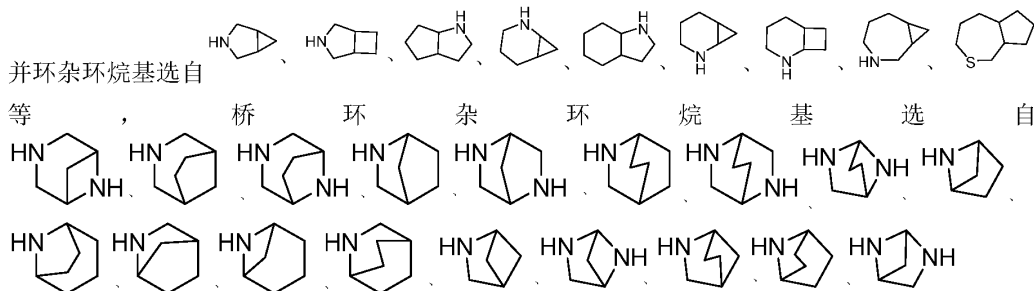
丙基或异丙基等；

M 为 C_{1-2} 亚烷基、O 或 NR_m ；在一些实施方案中，M 为 NH；在一些实施方案中，M 为甲基亚氨基、乙基亚氨基、丙基亚氨基或异丙基亚氨基；

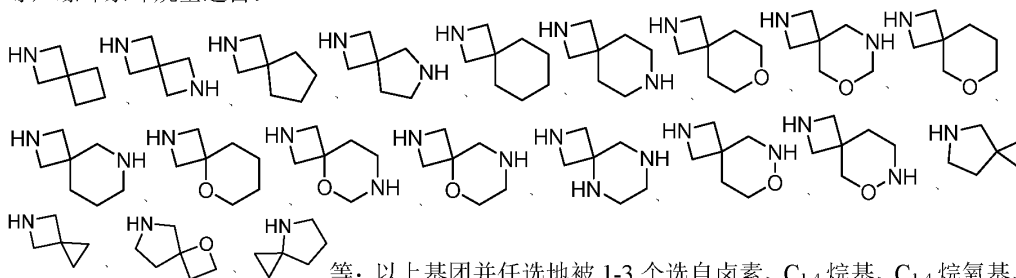
W 为键、O 或 NR_w ；在一些实施方案中，W 为键、O、NH 或 NC_{1-4} 烷基；

- 5 R_m 和 R_w 独立地为 H 或 C_{1-4} 烷基；在一些实施方案中， R_m 和 R_w 独立地为 H、甲基、乙基、丙基或异丙基；

- R 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-10 元杂环或 -O- C_{3-6} 环烷基，所述烷基、环烷基和杂环任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、OH、 NH_2 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 和卤代 C_{1-4} 烷基的基团取代；在一些实施方案中，R 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-10 元杂环，所述烷基、环烷基和杂环任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、OH、 NH_2 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 和卤代 C_{1-4} 烷基的基团取代；在一些实施方案中，R 选自 C_{3-8} 环烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-10 元杂环，并任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、OH、 NH_2 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 和卤代 C_{1-4} 烷基的基团取代；在一些实施方案中，R 为 C_{3-4} 环烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4 元单环杂环烷基、6-8 元单环杂环烷基、5-6 元单环杂芳基、5-10 元并环杂环烷基、5-10 元桥环杂环烷基或 6-10 元螺环杂环烷基，并任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、OH、 NH_2 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 和卤代 C_{1-4} 烷基的基团取代；在一些实施方案中，R 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-10 元杂环烷基，所述烷基、环烷基和杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、OH、 NH_2 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 和卤代 C_{1-4} 烷基的基团取代；在一些实施方案中，R 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元单环杂环烷基、5-10 元并环杂环烷基、5-10 元桥环杂环烷基或 6-10 元螺环杂环烷基，并任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、OH、 NH_2 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 和卤代 C_{1-4} 烷基的基团取代；在一些实施方案中，R 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的饱和的 4-7 元单环杂环烷基、饱和的 5-10 元并环杂环烷基、饱和的 5-10 元桥环杂环烷基或饱和的 6-10 元螺环杂环烷基，并任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、OH、 NH_2 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 和卤代 C_{1-4} 烷基的基团取代；在一些实施方案中，R 选自 C_{3-8} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的饱和的 4-7 元单环杂环烷基、5-10 元并环杂环烷基、5-10 元桥环杂环烷基或 6-10 元螺环杂环烷基，所述环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环戊烯基、环己烯基等，单环杂环烷基选自氮杂环丙基、氮杂环丁基、四氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、氧杂环丙基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基等，



等，螺环杂环烷基选自：



等；以上基团并任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、OH、NH₂、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂ 和卤代 C₁₋₄ 烷基的基团取代；

- 5 当 C_y 为 P2 时，R 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-10 元饱和杂环烷基，并任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、OH、NH₂、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂ 和卤代 C₁₋₄ 烷基的基团取代；

所述药物组合物或药物制剂包含 1-1000mg 活性成分 M，所述赋形剂包含填充剂、黏合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂中的一种或多种；

- 10 在一些实施方案中，本发明所述药物组合物或药物制剂包含 5-800mg 活性成分 M；
 在一些实施方案中，本发明所述药物组合物或药物制剂包含 5-600mg 活性成分 M；
 在一些实施方案中，本发明所述药物组合物或药物制剂包含 5-400mg 活性成分 M；
 在一些实施方案中，本发明所述药物组合物或药物制剂包含 20-800mg 活性成分 M；
 在一些实施方案中，本发明所述药物组合物或药物制剂包含 20-600mg 活性成分 M；
 15 在一些实施方案中，本发明所述药物组合物或药物制剂包含 20-400mg 活性成分 M；
 在一些实施方案中，本发明所述药物组合物或药物制剂包含 5mg 活性成分 M；
 在一些实施方案中，本发明所述药物组合物或药物制剂包含 10mg 活性成分 M；
 在一些实施方案中，本发明所述药物组合物或药物制剂包含 20mg 活性成分 M；
 在一些实施方案中，本发明所述药物组合物或药物制剂包含 50mg 活性成分 M；
 20 在一些实施方案中，本发明所述药物组合物或药物制剂包含 60mg 活性成分 M；
 在一些实施方案中，本发明所述药物组合物或药物制剂包含 70mg 活性成分 M；
 在一些实施方案中，本发明所述药物组合物或药物制剂包含 80mg 活性成分 M；
 在一些实施方案中，本发明所述药物组合物或药物制剂包含 90mg 活性成分 M；
 在一些实施方案中，本发明所述药物组合物或药物制剂包含 100mg 活性成分 M；
 25 在一些实施方案中，本发明所述药物组合物或药物制剂包含 150mg 活性成分 M；
 在一些实施方案中，本发明所述药物组合物或药物制剂包含 200mg 活性成分 M；
 在一些实施方案中，本发明所述药物组合物或药物制剂包含 400mg 活性成分 M；
 在一些实施方案中，本发明所述药物组合物或药物制剂包含 600mg 活性成分 M；
 在一些实施方案中，本发明所述药物组合物或药物制剂包含 800mg 活性成分 M；
 30 在一些实施方案中，本发明所述药物组合物或药物制剂包含 1000mg 活性成分 M；

在一些实施方案中，R₆、R₉ 为 H；Y 为 O，M 为 NH，X₂ 为 CR₃，X₃ 为 CR₃，X₄ 为 CR₃₂，X₅ 为 CH，X₆ 为 SO₂，X₇ 为 CH，

R₃ 为 C₁₋₂ 烷基、卤代 C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 烷氧基、卤代 C₁₋₂ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-NHC₁₋

2 烷基、-N(C₁₋₂ 烷基)₂ 或 CN,

R₃₁、R₃₂ 各自独立地为 H、F、Cl、C₁₋₂ 烷基、卤代 C₁₋₂ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₂ 烷氧基、卤代 C₁₋₂ 烷氧基、-NHC₁₋₂ 烷基、-N(C₁₋₂ 烷基)₂、CN 或 C₃₋₆ 环烷基,

R₅ 为 C₁₋₂ 烷基、CN 或=O 取代的 C₁₋₂ 烷基、卤代 C₁₋₂ 烷基、C₃₋₄ 环烷基、含有 1-3 个选自 N、

5 S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基、C₁₋₂ 烷氧基、卤代 C₁₋₂ 烷氧基或 C₃₋₄ 环烷基氧基,

R₈ 选自 H、F、Cl、CN、C₁₋₂ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、卤代 C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 烷氧基或卤代 C₁₋₂ 烷氧基,

R 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-5 元单环杂环烷基、6-8 元单环杂环烷基、5-6 元单环杂芳基、5-10 元并环杂环烷基、5-10 元桥环杂环烷基、6-10 元螺环杂环烷基或-O-C₃₋₆ 环烷基,

10 所述的 4 元单环杂环烷基被 1-3 个选自 F、Cl、C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 烷氧基、OH、NH₂、-NHC₁₋₂ 烷基、-N(C₁₋₂ 烷基)₂ 和卤代 C₁₋₂ 烷基的基团取代, 所述的 6-8 元单环杂环烷基、5-6 元单环杂芳基、5-10 元并环杂环烷基、5-10 元桥环杂环烷基、6-10 元螺环杂环烷基或 C₃₋₆ 环烷基任选被 1-3 个选自 F、Cl、C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 烷氧基、OH、NH₂、-NHC₁₋₂ 烷基、-N(C₁₋₂ 烷基)₂ 和卤代 C₁₋₂ 烷基的基团取代;

在一些实施方案中, R₃ 为 CN,

15 R₃₁、R₃₂ 各自独立地为 H、F、Cl 或 C₃₋₆ 环烷基,

R₅ 选自 C₁₋₂ 烷基、卤代 C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 烷氧基、或者被 CN 或=O 取代的 C₁₋₂ 烷基,

R₈ 为 H,

R 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 6-10 元螺环杂环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-5 元单环杂环烷基或-O-C₃₋₆ 环烷基, 所述的 6-10 元螺环杂环烷基、4-5 元单环杂环烷基、

20 C₃₋₆ 环烷基任选被 1-3 个选自 F、Cl、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基的基团取代;

在一些实施方案中, R₃ 为 CN,

R₃₁、R₃₂ 各自独立地为 H、F、Cl、环丙烷、环丁烷、环戊烷或环己烷,

R₅ 选自 -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CHFCH₂F、-CHFCHF₂、-CHFCHF₂、-CF₂CH₂F、-CF₂CHF₂、-CF₂CF₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、-CCl₃、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-CHClCH₂Cl、-CHClCHCl₂、-CHClCCl₃、-CCl₂CH₂Cl、-CCl₂CHCl₂、-CCl₂CCl₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂CN、-CH₂CH₂CN、-CH(CN)CH₃、-COCH₃、-COCH₂CN,

25 -CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-CHClCH₂Cl、-CHClCHCl₂、-CHClCCl₃、-CCl₂CH₂Cl、-CCl₂CHCl₂、-CCl₂CCl₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂CN、-CH₂CH₂CN、-CH(CN)CH₃、-COCH₃、-COCH₂CN,

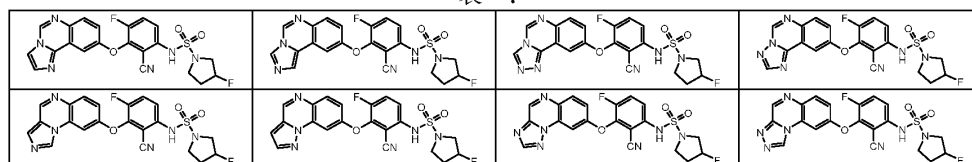
R₈ 为 H,

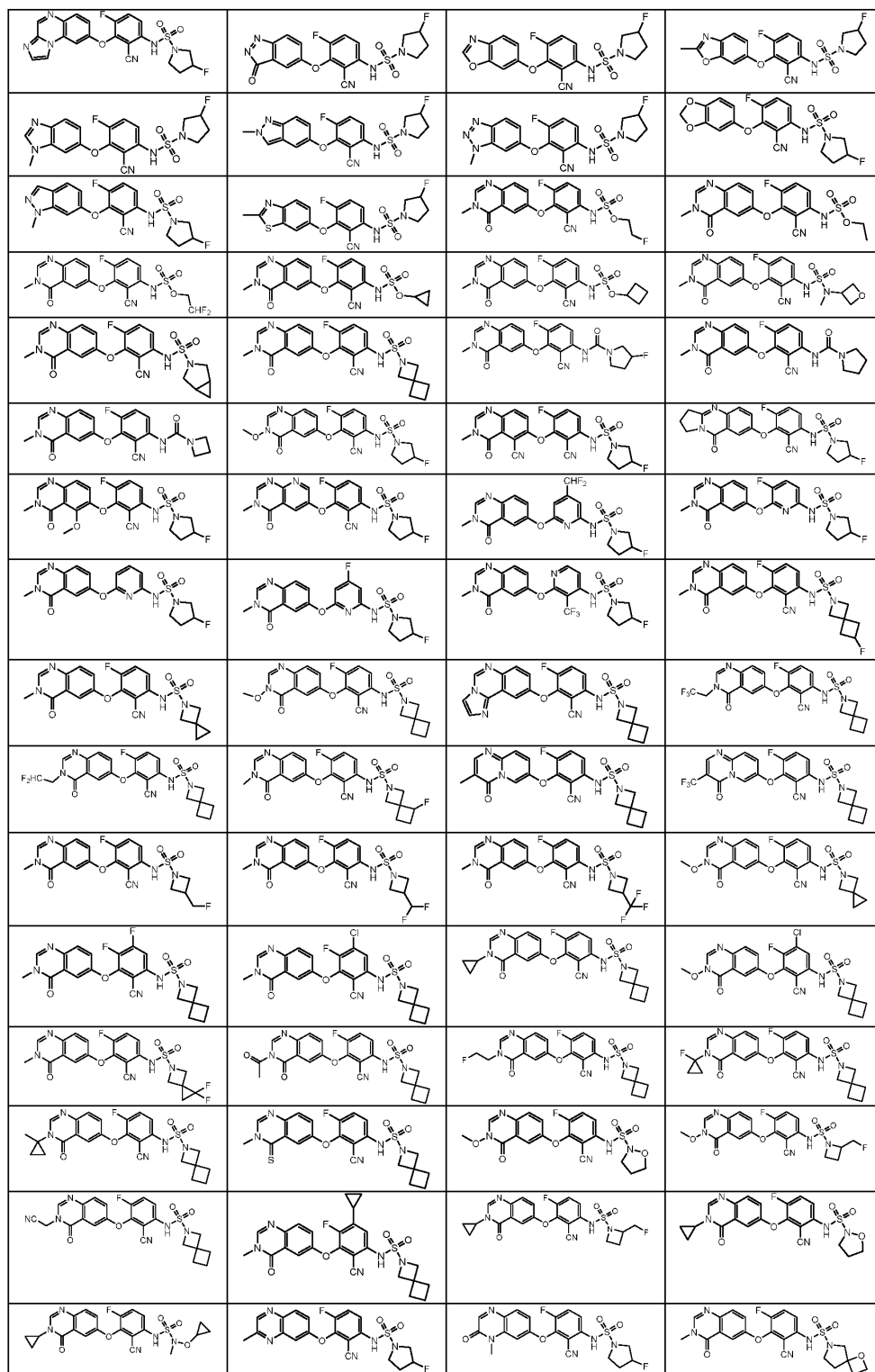
R 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 6-10 元螺环杂环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-5 元单环杂环烷基或-O-C₃₋₆ 环烷基, 所述的 6-10 元螺环杂环烷基、4-5 元单环杂环烷基、

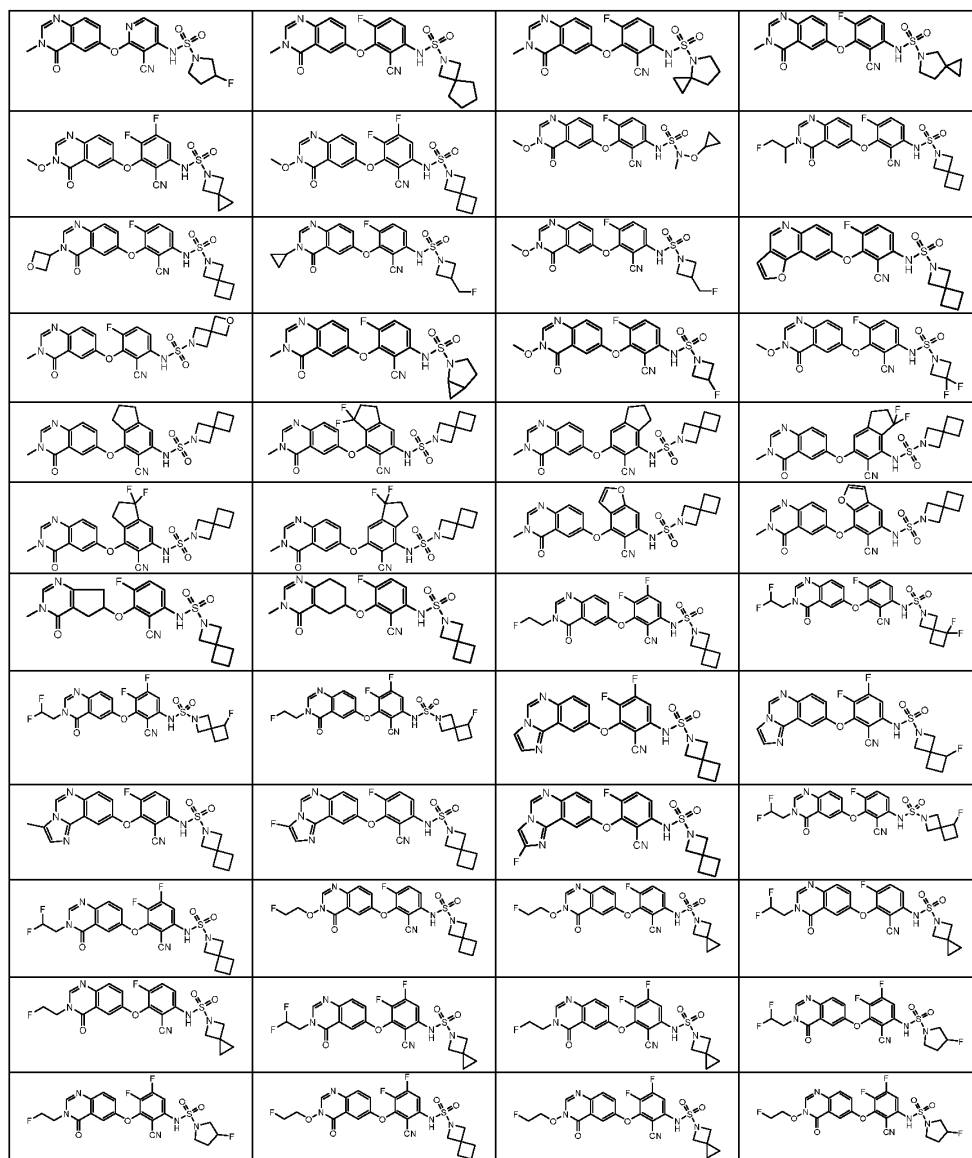
30 C₃₋₆ 环烷基任选被 1-3 个选自 F、Cl、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基的基团取代。

作为本发明具体的一个技术方案, 本发明所述的化合物, 其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐, 所述化合物选自表一中结构之一,

表一:

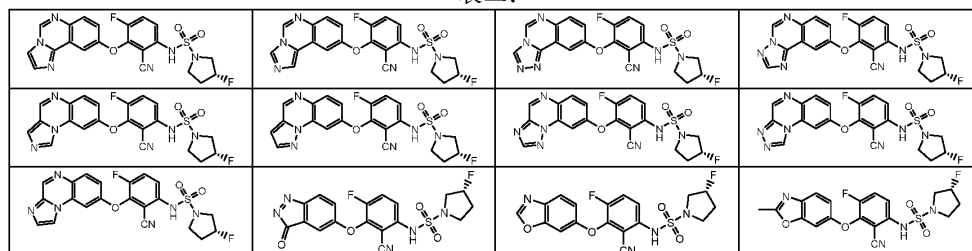


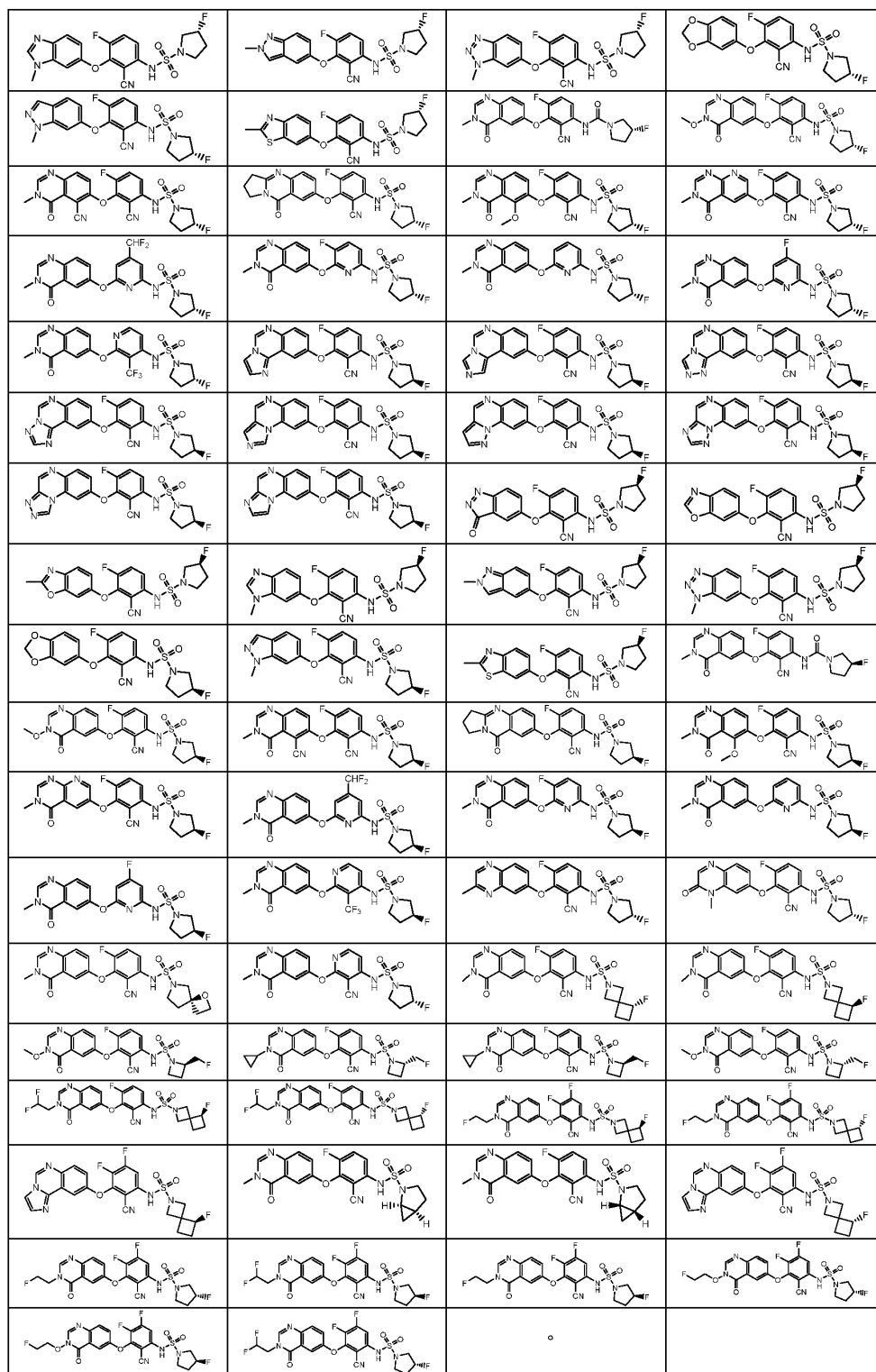


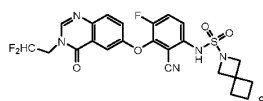


作为本发明具体的一个技术方案，本发明所述的化合物，其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐，所述化合物选自表二中的结构之一，

表二：







本发明任一所述的药物组合物或药物制剂，包含前述任何一种实施方案中的活性成分 M 和药用赋形剂，活性成分 M 的含量为 0.5%-99%；在一些实施方案中为 1%-90%；在一些实施方案中为 1%-80%；在一些实施方案中为 1%-70%；在一些实施方案中为 1%-60%；在一些实施方案中为 1%-50%；在一些实施方案中为 1%-40%；在一些实施方案中为 1%-30%；在一些实施方案中为 1%-20%；在一些实施方案中为 1%-10%；在一些实施方案中为 5%-90%；在一些实施方案中为 5%-80%；在一些实施方案中为 5%-70%；在一些实施方案中为 5%-60%；在一些实施方案中为 5%-45%；在一些实施方案中为 5%-40%；在一些实施方案中为 5%-30%；在一些实施方案中为 5%-20%；在一些实施方案中为 5%-10%；在一些实施方案中为 10%-90%；在一些实施方案中为 10%-80%；在一些实施方案中为 10%-70%；在一些实施方案中为 10%-60%；在一些实施方案中为 10%-50%；在一些实施方案中为 10%-45%；在一些实施方案中为 10%-40%；在一些实施方案中为 10%-30%；在一些实施方案中为 10%-25%；在一些实施方案中为 25%；在一些实施方案中为 10%。

本发明任一所述的药物组合物或药物制剂，包含前述任何一种实施方案中的活性成分 M 和药用赋形剂，药用赋形剂包含填充剂、黏合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂中的一种或多种。

15 本发明任一所述的药物组合物或药物制剂，包含前述任何一种实施方案中的活性成分 M 和药用赋形剂，药用赋形剂包含填充剂、黏合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂。

本发明任一所述的药物组合物或药物制剂，包含前述任何一种实施方案中的活性成分 M 和药用赋形剂，药用赋形剂包含填充剂、黏合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂，还进一步含有增溶剂、pH 调节剂、表面活性剂中的一种或多种。

20 本发明任一所述的药物组合物或药物制剂，包含前述任何一种实施方案中的活性成分 M 和药用赋形剂，药用赋形剂包含填充剂、黏合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂、增溶剂。

本发明任一所述的药物组合物或药物制剂，包含前述任何一种实施方案中的活性成分 M 和药用赋形剂，药用赋形剂包含填充剂、黏合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂、pH 调节剂。

25 本发明任一所述的药物组合物或药物制剂，包含前述任何一种实施方案中的活性成分 M 和药用赋形剂，药用赋形剂包含填充剂、黏合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂、表面活性剂。

本发明涉及一种药物组合物和药物制剂，所述填充剂选自微晶纤维素、乳糖、甘露醇、预胶化淀粉、硅化微晶纤维素、蔗糖、山梨醇、右旋糖酐、磷酸二氢钙或淀粉中的一种或多种；在一些实施方案中，填充剂选自微晶纤维素、硅化微晶纤维素或山梨醇中的一种或多种；在一些实施方案中，填充剂选自微晶纤维素。

30 本发明涉及一种药物组合物和药物制剂，所述黏合剂选自聚维酮、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或羧甲基纤维素钠中的一种或多种；在一些实施例中，黏合剂选自羟丙甲纤维素、甲基纤维素或羧甲基纤维素钠中的一种或多种；在一些实施例中，黏合剂选自羟丙甲纤维素。

35 本发明涉及一种药物组合物和药物制剂，所述助流剂选自滑石粉、二氧化硅、微粉硅胶、聚乙二醇或十二烷基硫酸镁中的一种或多种；在一些实施例中，助流剂选自二氧化硅或微粉硅胶中的一种或多种；在一些实施例中，助流剂选自胶态二氧化硅。

本发明涉及一种药物组合物和药物制剂，所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、硬脂富马酸钠中的一种或多种；在一些实施例中，润滑剂选自硬脂富马酸钠。

本发明涉及一种药物组合物和药物制剂，所述崩解剂选自羧甲基淀粉钠、低取代羟丙纤维素、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠或羧甲基纤维素钙中的一种或多种；在一些实施例中，崩解剂选自交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠或羧甲基纤维素钙中的一种或多种；在一些实施例中，崩解剂选自交联聚维酮。

本发明涉及一种药物组合物和药物制剂，所述增溶剂选自氧乙基蓖麻油、聚氧乙基氢化蓖麻油、聚山梨酯、聚乙二醇 15-羟基硬脂酸、泊洛沙姆、环糊精、羟丙基倍他环糊精、多库酯钠或维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯中的一种或多种；在一些实施例中，增溶剂选自环糊精或羟丙基倍他环糊精中的一种或多种；在一些实施例中，增溶剂选自环糊精；在一些实施例中，增溶剂选自羟丙基倍他环糊精。

本发明涉及一种药物组合物和药物制剂，所述表面活性剂选自十二烷基硫酸钠。

本发明涉及一种药物组合物和药物制剂，所述 pH 调节剂选自氧化镁。

本发明任一所述的药物组合物或药物制剂，包含前述任何一种实施方案中的活性成分 M 和药用赋形剂，药用赋形剂包含填充剂、黏合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂，还进一步任选含有增溶剂、pH 调节剂、表面活性剂中的一种或多种，其中活性成分 M 的含量为 0.5%-99%；在一些实施方案中为 1%-90%；在一些实施方案中为 1%-80%；在一些实施方案中为 1%-70%；在一些实施方案中为 1%-60%；在一些实施方案中为 1%-50%；在一些实施方案中为 1%-40%；在一些实施方案中为 1%-30%；在一些实施方案中为 1%-20%；在一些实施方案中为 1%-10%；在一些实施方案中为 5%-90%；在一些实施方案中为 5%-80%；在一些实施方案中为 5%-70%；在一些实施方案中为 5%-60%；在一些实施方案中为 5%-45%；在一些实施方案中为 5%-40%；在一些实施方案中为 5%-30%；在一些实施方案中为 5%-20%；在一些实施方案中为 5%-10%；在一些实施方案中为 10%-90%；在一些实施方案中为 10%-80%；在一些实施方案中为 10%-70%；在一些实施方案中为 10%-60%；在一些实施方案中为 10%-50%；在一些实施方案中为 10%-45%；在一些实施方案中为 10%-40%；在一些实施方案中为 10%-30%；在一些实施方案中为 10%-25%；在一些实施方案中为 25%；在一些实施方案中为 10%。

本发明任一所述的药物组合物或药物制剂，包含前述任何一种实施方案中的活性成分 M 和药用赋形剂，药用赋形剂包含填充剂、黏合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂，还进一步任选含有增溶剂、pH 调节剂、表面活性剂中的一种或多种，其中所述填充剂含量为 10%-90%；在一些实施方案中，含量为 10%-80%；在一些实施方案中，含量为 10%-75%；在一些实施方案中，含量为 10%-70%；在一些实施方案中，含量为 10%-60%；在一些实施方案中，含量为 10%-50%；在一些实施方案中，含量为 10%-40%；在一些实施方案中，含量为 10%-30%；在一些实施方案中，含量为 10%-20%；在一些实施方案中，含量为 20%-80%；在一些实施方案中，含量为 20%-75%；在一些实施方案中，含量为 20%-70%；在一些实施方案中，含量为 20%-60%；在一些实施方案中，含量为 20%-50%；在一些实施方案中，含量为 30%-80%；在一些实施方案中，含量为 30%-75%；在一些实施方案中，含量为 30%-70%；在一些实施方案中，含量为 40%-80%；在一些实施方案中，含量为 40%-75%；在一些实施方案中，含量为 40%-70%；在一些实施方案中，含量为 37%；在一些实施方案中，含量为 40%；在一些实施方案中，含量为 72.5%；在一些实施方案中，含量

为 80%。

本发明任一所述的药物组合物或药物制剂，包含前述任何一种实施方案中的活性成分 M 和药用赋形剂，药用赋形剂包含填充剂、黏合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂，还进一步任选含有增溶剂、pH 调节剂、表面活性剂中的一种或多种，其中所述黏合剂含量为 1%-50%；在一些实施方案中，含量为 1%-40%；在一些实施方案中，含量为 1%-30%；在一些实施方案中，含量为 1%-10%；在一些实施方案中，含量为 1%-6%；在一些实施方案中，含量为 1%-5%；在一些实施方案中，含量为 1%-4%；在一些实施方案中，含量为 1%-3%；在一些实施方案中，含量为 1%-2.5%；在一些实施方案中，含量为 1.5%-2.5%；在一些实施方案中，含量为 2%-2.5%；在一些实施方案中，含量为 2%；在一些实施方案中，含量为 2.5%；在一些实施方案中，含量为 3%。

本发明任一所述的药物组合物或药物制剂，包含前述任何一种实施方案中的活性成分 M 和药用赋形剂，药用赋形剂包含填充剂、黏合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂，还进一步任选含有增溶剂、pH 调节剂、表面活性剂中的一种或多种，其中所述助流剂含量为 0.5%-10%；在一些实施方案中，含量为 0.5%-8%；在一些实施方案中，含量为 0.5%-6%；在一些实施方案中，含量为 0.5%-5%；在一些实施方案中，含量为 0.5%-4%；在一些实施方案中，含量为 0.5%-3%；在一些实施方案中，含量为 1%-10%；在一些实施方案中，含量为 1%-8%；在一些实施方案中，含量为 1%-6%；在一些实施方案中，含量为 1%-5%；在一些实施方案中，含量为 1%-4%；在一些实施方案中，含量为 1%-3%；在一些实施方案中，含量为 1%-2%；在一些实施方案中，含量为 1%-2.5%；在一些实施方案中，含量 1%-2%；在一些实施方案中，含量为 1%；在一些实施方案中，含量为 2%；在一些实施方案中，含量为 3%。

本发明任一所述的药物组合物或药物制剂，包含前述任何一种实施方案中的活性成分 M 和药用赋形剂，药用赋形剂包含填充剂、黏合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂，还进一步任选含有增溶剂、pH 调节剂、表面活性剂中的一种或多种，其中所述润滑剂含量为 0.1%-10%；在一些实施方案中，含量为 0.1%-8%；在一些实施方案中，含量为 0.1%-6%；在一些实施方案中，含量为 0.1%-5%；在一些实施方案中，含量为 0.5%-8%；在一些实施方案中，含量为 0.5%-6%；在一些实施方案中，含量为 0.5%-5%；在一些实施方案中，含量为 0.5%-4%；在一些实施方案中，含量为 0.5%-3%；在一些实施方案中，含量为 0.5%-2.0%；在一些实施方案中，含量为 0.5%-1%；在一些实施方案中，含量为 1%-10%；在一些实施方案中，含量为 1%-8%；在一些实施方案中，含量为 1%-6%；在一些实施方案中，含量为 1%-5%；在一些实施方案中，含量为 1%-3%；在一些实施方案中，含量为 1%-2%；在一些实施方案中，含量为 0.5%；在一些实施方案中，含量为 0.6%；在一些实施方案中，含量为 0.7%；在一些实施方案中，含量为 0.8%；在一些实施方案中，含量为 0.9%；在一些实施方案中，含量为 1.0%；在一些实施方案中，含量为 2%。

本发明任一所述的药物组合物或药物制剂，包含前述任何一种实施方案中的活性成分 M 和药用赋形剂，药用赋形剂包含填充剂、黏合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂，还进一步任选含有增溶剂、pH 调节剂、表面活性剂中的一种或多种，其中所述崩解剂含量为 0.5%-10%；在一些实施方案中，含量为 1%-10%；在一些实施方案中，含量为 1%-9%；在一些实施方案中，含量为 1%-8%；在一些实施方案中，含量为 1%-7%；在一些实施方案中，含量为 1%-6%；在一些实施方案中，含量为 1%-5%；在一些实施方案中，含量为 1%-4%；在一些实施方案中，含量为 1%-3%；

在一些实施方案中，含量为 1%-2%；在一些实施方案中，含量为 2%-10%；在一些实施方案中，含量为 2%-8%；在一些实施方案中，含量为 2%-7%；在一些实施方案中，含量为 2%-6%；在一些实施方案中，含量为 3%-7%；在一些实施方案中，含量为 4%-7%；在一些实施方案中，含量为 5%-7%；在一些实施方案中，含量为 2%；在一些实施方案中，含量为 3%；在一些实施方案中，
5 含量为 5%；在一些实施方案中，含量为 6%；在一些实施方案中，含量为 7%；在一些实施方案中，含量为 10%。

本发明任一所述的药物组合物或药物制剂，包含前述任何一种实施方案中的活性成分 M 和药用赋形剂，药用赋形剂包含填充剂、黏合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂，还进一步含有增溶剂，其中所述增溶剂含量为 5%-50%；在一些实施方案中，含量为 10%-50%；在一些实施方案中，含量为 10%-40%；在一些实施方案中，含量为 30%-50%；在一些实施方案中，含量为 30%-45%；
10 在一些实施方案中，含量为 10%；在一些实施方案中，含量为 20%；在一些实施方案中，含量为 30%；在一些实施方案中，含量为 32%；在一些实施方案中，含量为 40%；在一些实施方案中，含量为 42.5%；在一些实施方案中，含量为 45%。

本发明任一所述的药物组合物或药物制剂，包含前述任何一种实施方案中的活性成分 M 和药用赋形剂，药用赋形剂包含填充剂、黏合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂，还进一步含有表面活性剂，其中所述表面活性剂含量为 1%-40%；在一些实施方案中，含量为 1%-30%；在一些实施方案中，含量为 1%-20%；在一些实施方案中，含量为 5%-20%；在一些实施方案中，含量为 10%-20%；在一些实施方案中，含量为 10%-15%；在一些实施方案中，含量为 5%；在一些实施方案中，含量为 10%；在一些实施方案中，含量为 15%；在一些实施方案中，含量为 20%。

本发明任一所述的药物组合物或药物制剂，包含前述任何一种实施方案中的活性成分 M 和药用赋形剂，药用赋形剂包含填充剂、黏合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂，还进一步含有 pH 调节剂，其中所述 pH 调节剂含量为 1%-50%；在一些实施方案中，含量为 1%-9%；在一些实施方案中，含量为 1%-8%；在一些实施方案中，含量为 1%-6%；在一些实施方案中，含量为 1%-5%；
20 在一些实施方案中，含量为 1%；在一些实施方案中，含量为 2%；在一些实施方案中，含量为 2.5%；在一些实施方案中，含量为 3%；在一些实施方案中，含量为 4%；在一些实施方案中，含量为 5%；

本发明涉及一种药物组合物和药物制剂，其中包含：

(i) 活性成分 M，含量为 0.5%-99%；在一些实施方案中为 1%-90%；在一些实施方案中为 1%-80%；在一些实施方案中为 1%-70%；在一些实施方案中为 1%-60%；在一些实施方案中为 1%-50%；
30 在一些实施方案中为 1%-40%；在一些实施方案中为 1%-30%；在一些实施方案中为 1%-20%；在一些实施方案中为 1%-10%；在一些实施方案中为 5%-90%；在一些实施方案中为 5%-80%；在一些实施方案中为 5%-70%；在一些实施方案中为 5%-60%；在一些实施方案中为 5%-45%；在一些实施方案中为 5%-40%；在一些实施方案中为 5%-30%；在一些实施方案中为 5%-20%；在一些实施方案中为 5%-10%；在一些实施方案中为 10%-90%；在一些实施方案中为 10%-80%；
35 在一些实施方案中为 10%-70%；在一些实施方案中为 10%-60%；在一些实施方案中为 10%-50%；在一些实施方案中为 10%-40%；在一些实施方案中为 10%-30%；在一些实施方案中为 10%-25%；在一些实施方案中为 25%-40%；在一些实施方案中为 25%-50%；在一些实施方案中为 42%；在一些实施方案中为 25%；在一些实施方案中为 10%；

- (ii)填充剂,填充剂为微晶纤维素、硅化微晶纤维素或山梨醇中的一种或多种,含量为 10%-90%;在一些实施方案中,含量为 10%-80%;在一些实施方案中,含量为 10%-70%;在一些实施方案中,含量为 10%-60%;在一些实施方案中,含量为 10%-50%;在一些实施方案中,含量为 10%-40%;在一些实施方案中,含量为 10%-30%;在一些实施方案中,含量为 10%-20%;在一些实施方案中,含量为 30%-80%;在一些实施方案中,含量为 40%-80%;在一些实施方案中,含量为 37%;在一些实施方案中,含量为 40%;在一些实施方案中,含量为 72.5%;在一些实施方案中,含量为 80%;
- (iii)黏合剂,黏合剂为羟丙甲纤维素、甲基纤维素或羧甲基纤维素钠中的一种或多种,含量为 1%-50%;在一些实施方案中,含量为 1%-40%;在一些实施方案中,含量为 1%-30%;在一些实施方案中,含量为 1%-20%;在一些实施方案中,含量为 1%-15%;在一些实施方案中,含量为 1%-10%;在一些实施方案中,含量为 1%-6%;在一些实施方案中,含量为 1%-5%;在一些实施方案中,含量为 1%-4%;在一些实施方案中,含量为 1%-3%;在一些实施方案中,含量为 1%-2.5%;在一些实施方案中,含量为 1.5%-2.5%;在一些实施方案中,含量为 2%-2.5%;在一些实施方案中,含量为 2%;在一些实施方案中,含量为 2.5%;在一些实施方案中,含量为 3%;
- (iv)助流剂,助流剂为二氧化硅或微粉硅胶中的一种或多种,含量为 0.5%-10%;在一些实施方案中,含量为 0.5%-5%;在一些实施方案中,含量为 0.5%-4%;在一些实施方案中,含量为 0.5%-3%;在一些实施方案中,含量 0.5%-2%;在一些实施方案中,含量 1%-2%;在一些实施方案中,含量为 0.5%;在一些实施方案中,含量为 1%;在一些实施方案中,含量为 2%;在一些实施方案中,含量为 3%;
- (v)润滑剂,润滑剂为硬脂富马酸钠,含量为 0.1%-10%;在一些实施方案中,含量为 0.1%-8%;在一些实施方案中,含量为 0.1%-6%;在一些实施方案中,含量为 0.1%-5%;在一些实施方案中,含量为 0.5%-2.0%;在一些实施方案中,含量为 0.5%-1%;在一些实施方案中,含量为 0.5%;在一些实施方案中,含量为 0.6%;在一些实施方案中,含量为 0.7%;在一些实施方案中,含量为 0.8%;在一些实施方案中,含量为 0.9%;在一些实施方案中,含量为 1.0%。
- (vi)崩解剂,崩解剂为联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠或羧甲基纤维素钙中的一种或多种,含量为 0.5%-10%;在一些实施方案中,含量为 1%-10%;在一些实施方案中,含量为 1%-9%;在一些实施方案中,含量为 1%-8%;在一些实施方案中,含量为 1%-7%;在一些实施方案中,含量为 1%-6%;在一些实施方案中,含量为 1%-5%;在一些实施方案中,含量为 1%-4%;在一些实施方案中,含量为 1%-3%;在一些实施方案中,含量为 1%-2%;在一些实施方案中,含量为 1.5%-10%;在一些实施方案中,含量为 2%-10%;在一些实施方案中,含量为 2%-8%;在一些实施方案中,含量为 2%-7%;在一些实施方案中,含量为 2%-6%;在一些实施方案中,含量为 3%-7%;在一些实施方案中,含量为 4%-7%;在一些实施方案中,含量为 5%-7%;在一些实施方案中,含量为 2%;在一些实施方案中,含量为 3%;在一些实施方案中,含量为 4%;在一些实施方案中,含量为 6%;在一些实施方案中,含量为 8%;在一些实施方案中,含量为 10%;
- (vii)在一些实施方案中,进一步还可以包含增溶剂、表面活性剂、pH 调节剂中的一种或多种,优选进一步还可以包含增溶剂、表面活性剂、pH 调节剂中的一种;
- 所述增溶剂为环糊精或羟丙基倍他环糊精中的一种或多种,含量为 5%-50%;在一些实施方案中,含量为 10%-50%;在一些实施方案中,含量为 10%-45%;在一些实施方案中,含量为

10%-40%；在一些实施方案中，含量为 30%-50%；在一些实施方案中，含量为 30%-45%；在一些实施方案中，含量为 10%；在一些实施方案中，含量为 20%；在一些实施方案中，含量为 30%；在一些实施方案中，含量为 32%；在一些实施方案中，含量为 40%；在一些实施方案中，含量为 42.5%；在一些实施方案中，含量为 45%；

- 5 所述表面活性剂为十二烷基硫酸钠，含量为 1%-40%；在一些实施方案中，含量为 1%-30%；在一些实施方案中，含量为 1%-20%；在一些实施方案中，含量为 5%-20%；在一些实施方案中，含量为 10%-20%；在一些实施方案中，含量为 10%-15%；在一些实施方案中，含量为 5%；在一些实施方案中，含量为 10%；在一些实施方案中，含量为 15%；在一些实施方案中，含量为 20%；

- 10 所述 pH 调节剂为氧化镁，含量为 1%-50%；在一些实施方案中，含量为 10%-50%；在一些实施方案中，含量为 1%-10%；在一些实施方案中，含量为 1%-9%；在一些实施方案中，含量为 1%-8%；在一些实施方案中，含量为 1%-6%；在一些实施方案中，含量为 1%-5%；在一些实施方案中，含量为 1%；在一些实施方案中，含量为 2%；在一些实施方案中，含量为 2.5%；在一些实施方案中，含量为 3%；在一些实施方案中，含量为 4%；在一些实施方案中，含量为 5%。

- 15 任选地，如上所述的药物制剂，其特征之处在于黏合剂加入方式可以是溶液状态加入，也可呈粉末状态加入；崩解剂加入方式可以是内加、外加或内外加。

本发明还提供一种药物组合物或药物制剂用于制备治疗癌症相关药物中的应用。

本发明还提供一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，其包括向所述哺乳动物给予治疗有效量的本申请公开的化合物或药物组合物，治疗有效量优选 1-1000mg，所述的疾病优选癌症，例如 BRAF 介导的癌症，比如实体瘤。

- 20 本申请中所述“有效量”或“治疗有效量”是指给予足够量的本申请公开的化合物，其将在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症(例如癌症)的一种或多种症状。在一些实施方案中，结果是减少和/或缓和疾病的体征、症状或原因，或生物系统的任何其它希望改变的。例如，针对治疗用途的“有效量”是提供临床上显著的疾病症状降低所需的包含本申请公开的化合物的组合物的量。治疗有效量的实例包括但不限于 1-1000mg、2-1000mg、3-1000mg、4-1000mg、5-1000mg、6-1000mg、
- 25 10-1000mg、20-1000mg、25-1000mg、30-1000mg、40-1000mg、50-1000mg、60-1000mg、70-1000mg、75-1000mg、80-1000mg、90-1000mg、100-1000mg、200-1000mg、300-1000mg、400-1000mg、1-900mg、2-900mg、3-900mg、4-900mg、5-900mg、6-900mg、10-900mg、20-900mg、25-900mg、30-900mg、40-900mg、50-900mg、60-900mg、70-900mg、75-900mg、80-900mg、90-900mg、100-900mg、200-900mg、300-900mg、400-900mg 1-800mg、2-800mg、3-800mg、4-800mg、5-800mg、
- 30 6-800mg、10-800mg、20-800mg、25-800mg、30-800mg、40-800mg、50-800mg、60-800mg、70-800mg、75-800mg、80-800mg、90-800mg、100-800mg、200-800mg、300-800mg、400-800mg 1-700mg、2-700mg、3-700mg、4-700mg、5-700mg、6-700mg、10-700mg、20-700mg、25-700mg、30-700mg、40-700mg、50-700mg、60-700mg、70-700mg、75-700mg、80-700mg、90-700mg、100-700mg、200-700mg、300-700mg、400-700mg、1-600mg、2-600mg、3-600mg、4-600mg、5-600mg、
- 35 6-500mg、10-500mg、20-500mg、25-500mg、30-500mg、40-500mg、50-500mg、60-500mg、70-500mg、75-500mg、80-500mg、90-500mg、100-500mg、125-500mg、150-500mg、200-500mg、250-500mg、300-500mg、400-500mg、5-400mg、10-400mg、20-400mg、25-400mg、30-400mg、40-400mg、50-400mg、60-400mg、70-400mg、75-400mg、80-400mg、90-400mg、100-400mg、125-400mg、

150-400mg、200-400mg、250-400mg、300-400mg、1-300mg、2-300mg、5-300mg、10-300mg、20-300mg、25-300mg、30-300mg、40-300mg、50-300mg、60-300mg、70-300mg、75-300mg、80-300mg、90-300mg、100-300mg、125-300mg、150-300mg、200-300mg、250-300mg、1-200mg、2-200mg、5-200mg、10-200mg、20-200mg、25-200mg、30-200mg、40-200mg、50-200mg、60-200mg、70-200mg、75-200mg、80-200mg、90-200mg、100-200mg、125-200mg、150-200mg、1-100mg、2-100mg、5-100mg、10-100mg、15-100mg、20-100mg、25-100mg、30-100mg、40-100mg、50-100mg、60-100mg、70-100mg、75-100mg、80-100mg、90-100mg；在一些实施方案中，治疗有效量的实例包括但不限于 1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、300mg、350mg、400mg、600mg、800mg。

在一些实施方案中，本发明所述药物组合物或药物制剂的制剂规格包括但不限于 1-1000mg、2-1000mg、3-1000mg、4-1000mg、5-1000mg、6-1000mg、10-1000mg、20-1000mg、25-1000mg、30-1000mg、40-1000mg、50-1000mg、60-1000mg、70-1000mg、75-1000mg、80-1000mg、90-1000mg、100-1000mg、200-1000mg、300-1000mg、400-1000mg、1-900mg、2-900mg、3-900mg、4-900mg、5-900mg、6-900mg、10-900mg、20-900mg、25-900mg、30-900mg、40-900mg、50-900mg、60-900mg、70-900mg、75-900mg、80-900mg、90-900mg、100-900mg、200-900mg、300-900mg、400-900mg、1-800mg、2-800mg、3-800mg、4-800mg、5-800mg、6-800mg、10-800mg、20-800mg、25-800mg、30-800mg、40-800mg、50-800mg、60-800mg、70-800mg、75-800mg、80-800mg、90-800mg、100-800mg、200-800mg、300-800mg、400-800mg、1-700mg、2-700mg、3-700mg、4-700mg、5-700mg、6-700mg、10-700mg、20-700mg、25-700mg、30-700mg、40-700mg、50-700mg、60-700mg、70-700mg、75-700mg、80-700mg、90-700mg、100-700mg、200-700mg、300-700mg、400-700mg、1-600mg、2-600mg、3-600mg、4-600mg、5-600mg、6-500mg、10-500mg、20-500mg、25-500mg、30-500mg、40-500mg、50-500mg、60-500mg、70-500mg、75-500mg、80-500mg、90-500mg、100-500mg、125-500mg、150-500mg、200-500mg、250-500mg、300-500mg、400-500mg、5-400mg、10-400mg、20-400mg、25-400mg、30-400mg、40-400mg、50-400mg、60-400mg、70-400mg、75-400mg、80-400mg、90-400mg、100-400mg、125-400mg、150-400mg、200-400mg、250-400mg、300-400mg、1-300mg、2-300mg、5-300mg、10-300mg、20-300mg、25-300mg、30-300mg、40-300mg、50-300mg、60-300mg、70-300mg、75-300mg、80-300mg、90-300mg、100-300mg、125-300mg、150-300mg、200-300mg、250-300mg、1-200mg、2-200mg、5-200mg、10-200mg、20-200mg、25-200mg、30-200mg、40-200mg、50-200mg、60-200mg、70-200mg、75-200mg、80-200mg、90-200mg、100-200mg、125-200mg、150-200mg、1-100mg、2-100mg、5-100mg、10-100mg、15-100mg、20-100mg、25-100mg、30-100mg、40-100mg、50-100mg、60-100mg、70-100mg、75-100mg、80-100mg、90-100mg；在一些实施方案中，治疗有效量的实例包括但不限于 1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、300mg、350mg、400mg、600mg、800mg。

在一些实施方案中，本发明所述药物组合物或药物制剂的单位制剂中活性成分 M 的量包括

但不限于 1-1000mg、2-1000mg、3-1000mg、4-1000mg、5-1000mg、6-1000mg、10-1000mg、20-1000mg、25-1000mg、30-1000mg、40-1000mg、50-1000mg、60-1000mg、70-1000mg、75-1000mg、80-1000mg、90-1000mg、100-1000mg、200-1000mg、300-1000mg、400-1000mg、1-900mg、2-900mg、3-900mg、4-900mg、5-900mg、6-900mg、10-900mg、20-900mg、25-900mg、30-900mg、40-900mg、50-900mg、60-900mg、70-900mg、75-900mg、80-900mg、90-900mg、100-900mg、200-900mg、300-900mg、400-900mg、1-800mg、2-800mg、3-800mg、4-800mg、5-800mg、6-800mg、10-800mg、20-800mg、25-800mg、30-800mg、40-800mg、50-800mg、60-800mg、70-800mg、75-800mg、80-800mg、90-800mg、100-800mg、200-800mg、300-800mg、400-800mg、1-700mg、2-700mg、3-700mg、4-700mg、5-700mg、6-700mg、10-700mg、20-700mg、25-700mg、30-700mg、40-700mg、50-700mg、60-700mg、70-700mg、75-700mg、80-700mg、90-700mg、100-700mg、200-700mg、300-700mg、400-700mg、1-600mg、2-600mg、3-600mg、4-600mg、5-600mg、6-600mg、10-600mg、20-600mg、25-600mg、30-600mg、40-600mg、50-600mg、60-600mg、70-600mg、75-600mg、80-600mg、90-600mg、100-600mg、200-600mg、300-600mg、400-600mg、1-500mg、2-500mg、3-500mg、4-500mg、5-500mg、6-500mg、10-500mg、20-500mg、25-500mg、30-500mg、40-500mg、50-500mg、60-500mg、70-500mg、75-500mg、80-500mg、90-500mg、100-500mg、125-500mg、150-500mg、200-500mg、250-500mg、300-500mg、400-500mg、5-400mg、10-400mg、20-400mg、25-400mg、30-400mg、40-400mg、50-400mg、60-400mg、70-400mg、75-400mg、80-400mg、90-400mg、100-400mg、125-400mg、150-400mg、200-400mg、250-400mg、300-400mg、1-300mg、2-300mg、5-300mg、10-300mg、20-300mg、25-300mg、30-300mg、40-300mg、50-300mg、60-300mg、70-300mg、75-300mg、80-300mg、90-300mg、100-300mg、125-300mg、150-300mg、200-300mg、250-300mg、1-200mg、2-200mg、5-200mg、10-200mg、20-200mg、25-200mg、30-200mg、40-200mg、50-200mg、60-200mg、70-200mg、75-200mg、80-200mg、90-200mg、100-200mg、125-200mg、150-200mg、1-100mg、2-100mg、5-100mg、10-100mg、15-100mg、20-100mg、25-100mg、30-100mg、40-100mg、50-100mg、60-100mg、70-100mg、75-100mg、80-100mg、90-100mg；在一些实施方案中，治疗有效量的实例包括但不限于 1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、300mg、350mg、400mg、600mg、800mg。

一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法所述方法包括，将活性成分 M 以 1-1200mg/天的日剂量给予受试者，所述日剂量可以为单剂量或分剂量，在一些实施方案中，日剂量包括但不限于 10-3600mg/天、25-3600mg/天、50-3600mg/天、100-3600mg/天、200-3600mg/天、10-2400mg/天、25-2400mg/天、50-2400mg/天、100-2400mg/天、200-2400mg/天、10-1200mg/天、25-1200mg/天、50-1200mg/天、100-1200mg/天、200-1200mg/天、25-600mg/天、50-600mg/天、100-600mg/天、200-600mg/天，在一些实施方案中，日剂量包括但不限于 10mg/天、20mg/天、25mg/天、50mg/天、100mg/天、120mg/天、125mg/天、150mg/天、200mg/天、300mg/天、240mg/天、400mg/天、600mg/天、800mg/天、1000mg/天、1200mg/天、2400mg/天、3600mg/天。

本发明涉及一种试剂盒，该试剂盒可以包括单剂量或多剂量形式的药物组合物或药物制剂，该试剂盒包含本发明所述药物组合物中活性成分 M 的量包括但不限于 1mg、5mg、10mg、15mg、

20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、300mg、350mg、400mg、600mg、800mg、1200mg。

- 5 除非有相反的陈述，在本申请说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

“制剂规格”是指每一支、片或其他每一个单位制剂中含有主药(活性成分 M)的重量。

合成路线

- 本文所述反应中使用的化合物是根据本领域技术人员已知的有机合成技术制备的，起始于市售化学品和(或)化学文献中所述的化合物。“市售化学品”是从正规商业来源获得的，供应商包
10 括：泰坦科技、安耐吉化学、上海德默、成都科龙化工、韶远化学科技、南京药石、药明康德和百灵威科技等公司。

术语

在本发明未特殊说明的情况下，本发明的术语具有以下含义：

- 本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或卤素均包括它们的同位素，及本
15 发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或卤素任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代，其中碳的同位素包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ，氢的同位素包括氕(H)、氘(氘，又称为重氢)、氚(T，又称为超重氢)，氧的同位素包括 ^{16}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ，硫的同位素包括 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 和 ^{36}S ，氮的同位素包括 ^{14}N 和 ^{15}N ，氟的同位素 ^{19}F ，氯的同位素包括 ^{35}Cl 和 ^{37}Cl ，溴的同位素包括 ^{79}Br 和 ^{81}Br 。

- 20 “卤素”在本文中是指 F、Cl、Br、I、或者它们的同位素。

“卤代”或“卤素取代”是指被一个以上选自 F、Cl、Br、I、或者它们的同位素取代，卤素取代基数量的上限等于被取代基团可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，卤素取代基数量为 1 至该上限之间的任意整数，当卤素取代基数量大于 1 时，可以是相同或不同的卤素进行取代。通常包括 1-5 个卤素取代、1-3 个卤素取代、1-2 个卤素取代、1 个卤素取代的情形。

- 25 “氘”是指氢(H)的同位素氘。

- “氘代”或“氘代物”是指烷基、环烷基、亚烷基、芳基、杂芳基、巯基、杂环烷基、烯基、炔基等基团上的氢原子被至少一个氘原子取代的情形，氘代的数量上限等于被取代基团可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，氘代数量为 1 至该上限之间的任意整数，例如 1-20 个氘原子取代、1-10 个氘原子取代、1-6 个氘原子取代、1-3 个氘原子取代、1-2 个氘原子取代或 1 个氘原子取代。
30 取代。

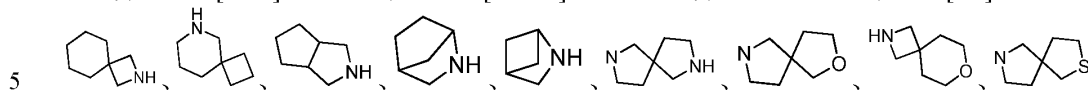
“ C_{x-y} ”基团是指包含 x 至 y 个碳原子的基团，比如“ C_{1-6} 烷基”指包含 1-6 个碳原子的烷基。

- “烷基”是指一价的直链或支链饱和脂肪族烃基。通常为 1 至 20 个碳原子的烷基，或者 1 至 8 个碳原子的烷基，或者 1 至 6 个碳原子的烷基，或者 1 至 4 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、仲丁基、新丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、
35 正己基等，烷基可以进一步被取代基取代。

“亚烷基”是指二价的直链和支链饱和烷基。亚烷基实施例包括但不限于亚甲基、亚乙基等。

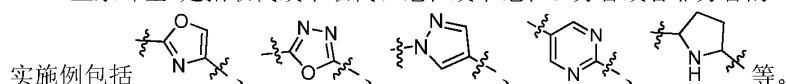
“卤代烷基”是指烷基中的一个或多个氢被一个或多个卤素原子(如氟、氯、溴、碘或其同位素)替代的情形，卤素取代基的数量的上限等于烷基中可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，卤

唑基、哌啶基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二噻基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、二噻戊环基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、噻唑基、二氢噻唑基、四氢噻唑基、四氢咪唑基、四氢吡喃基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基、苯并二氢呋喃基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚烷基和氧杂螺[3.3]庚烷基、

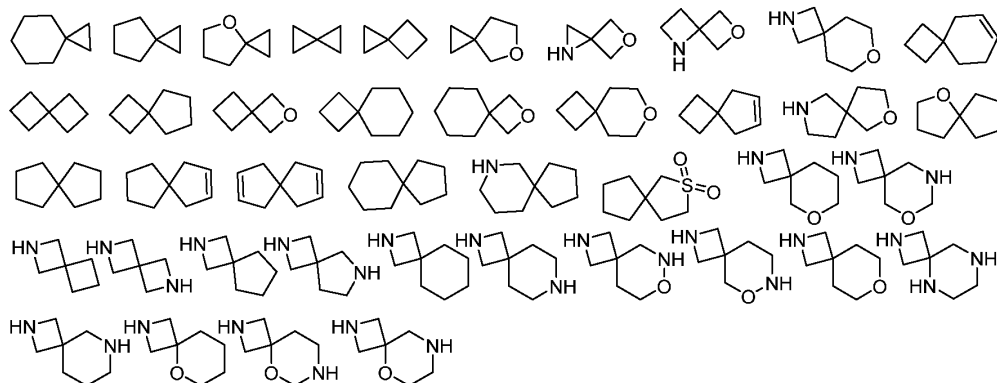


等，杂环可以任选被取代基所取代。

“亚杂环基”是指取代或未取代、饱和或不饱和、芳香或者非芳香的二价杂环基团。非限制性

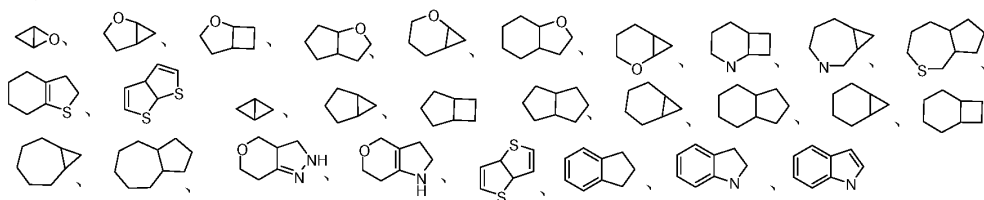


“螺环”是指环与环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以包含 0 或 1 个以上的双键或三键，可以含有 0 至 5 个选自 N、O、S、P、Si 及其氧化态的杂原子。通常螺环为 6 至 14 元环，或者 6 至 12 元环，或者 6 至 10 元环。通常螺环为三螺三(表示三元环螺三元环)、三螺四、三螺五、三螺六、四螺四、四螺五、四螺六、五螺五或者五螺六。螺环的非限定性实例包括



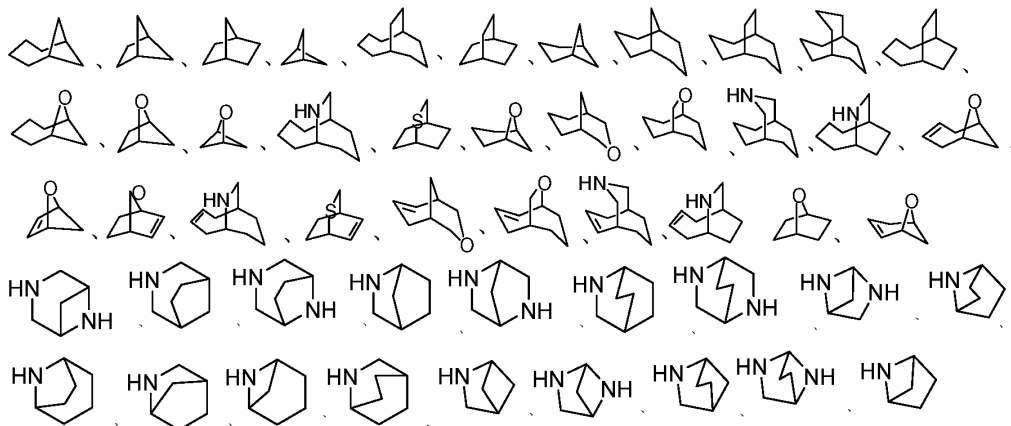
所述的螺环可以任选被取代基所取代。

15 “并环”是指环与环共享毗邻的两个环原子和一个化学键的多环基团，可以含有一个或多个双键或三键，并环可以含 0 至 5 个选自 N、S、O、P、Si 及其氧化态的杂原子。通常并环为 5 至 20 元环，或者 5 至 14 元环，或者 5 至 12 元环，或者 5 至 10 元环。通常并环为三并四元(表示三元环与四元环形成的并环，根据 IUPC 命名规则有可能是三元环作为基本环也可能是四元环作为基本环的并环，以下同理)、三并五元、三并六元，四并四元、四并五元、四并六元、五并五元、五并六元、六并六元。并环的非限定性实例包括嘌呤、喹啉、异喹啉、苯并吡喃、苯并呋喃、苯并噻吩、



所述的并环可以任选被取代基所取代。

“桥环”是指两个环之间共享两个不相邻的环原子，可以含有 1 个或多个双键或三键。桥环可以含 0 至 5 个选自 N、S、O、P、Si 及其氧化态的杂原子。通常桥环的环原子为 5 至 20 个，或者 5 至 14 个，或者 5 至 12 个，或者 5 至 10 个。桥环的非限定性实例包括金刚烷、



5

“取代”或“取代基”在未特殊说明时，是指在化学理论允许的位置发生任意取代，取代基个数符合化学键规则。示例性的取代基包括但不限于： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 杂烷基、 C_{5-12} 芳基、5-12 元杂芳基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{5-12} 芳氧基、硫醇基、 C_{1-6} 烷硫基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷硫代羰基、 C_{1-6} 烷氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、硝基、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、亚砷、

10 卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氨基、膦酸、 $-CO_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $-OC(=O)(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $-OCO_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $-C(=O)NH_2$ ， $-C(=O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ， $-OC(=O)NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $-NHC(=O)(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})C(=O)(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $-NHCO_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $-NHC(=O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ， $-HC(=O)NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $-NHC(=O)NH_2$ ， $-NHSO_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $-SO_2N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ， $-SO_2NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $-SO_2NH_2$ ， $-SO_2C_{1-6} \text{ 烷基}$ 等。

15 “任选”或“任选地”是指随后所描述的事件或环境可以但不必须发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。如：“任选被 F 取代的烷基”指烷基可以但不必须被 F 取代，说明包括烷基被 F 取代的情形和烷基不被 F 取代的情形。

“药学上可接受的盐”是指本发明化合物保持游离酸或者游离碱的生物有效性和特性，且所述的游离酸通过与无毒的无机碱或者有机碱，所述的游离碱通过与无毒的无机酸或者有机酸反应获得的盐。

20

“药物组合物”表示一种或多种本文所述化合物或其立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶，与其他组成成分的混合物，其中其他组分包含生理学/药学上可接受的载体和/赋形剂。

“制剂规格”是指每一支、片或其他每一个单位制剂中含有主药的重量。

“载体”指的是：不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性，并能改变药物进入人体的方式和在体内的分布、控制药物的释放速度并将药物输送到靶向器官的体系，非限制性的实例包括微囊与微球、纳米粒、脂质体等。

25

“赋形剂”指的是：其本身并非治疗剂，用作稀释剂、辅料、黏合剂和/或媒介物，用于添加至药物组合物中以改善其处置或储存性质或允许或促进化合物或药物组合物形成用于给药的单位剂型。如本领域技术人员所已知的，药用赋形剂可提供各种功能且可描述为润湿剂、缓冲剂、助

悬剂、润滑剂、乳化剂、崩解剂、吸收剂、防腐剂、表面活性剂、着色剂、矫味剂及甜味剂。药用赋形剂的实例包括但不限于：(1)糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)淀粉，例如玉米淀粉及马铃薯淀粉；(3)纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、微晶纤维素及交联羧甲基纤维素(例如交联羧甲基纤维素钠)；(4)黄耆胶粉；
5 (5)麦芽；(6)明胶；(7)滑石；(8)赋形剂，例如可可脂及栓剂蜡；(9)油，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油及大豆油；(10)二醇，例如丙二醇；(11)多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；(12)酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)琼脂；(14)缓冲剂，例如氢氧化镁及氢氧化铝；(15)海藻酸；(16)无热原水；(17)等渗盐水；(18)林格溶液(Ringer's solution)；(19)乙醇；(20)pH 缓冲溶液；(21)聚酯、聚碳酸酯和/或聚酐；及(22)其他用于药物制剂中的无毒相容物质。
10

“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、旋光异构体和构象异构体。

“溶剂化物”指本发明化合物或其盐与分子间非共价力结合的化学计量或非化学计量的溶剂形成的物质。当溶剂为水时，则为水合物。

15 “共晶”是指活性药物成分(API)和共晶形成物(CCF)在氢键或其他非共价键的作用下结合而成的晶体，其中 API 和 CCF 的纯态在室温下均为固体，并且各组分间存在固定的化学计量比。共晶是一种多组分晶体，既包含两种中性固体之间形成的二元共晶，也包含中性固体与盐或溶剂化物形成的多元共晶。

具体实施方式

20 以下实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但不限于此。

检测方法

化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 或 (和) 质谱 (MS) 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 III 400 和 Bruker Avance 300) 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷 (DMSO- d_6)，氘代氯仿 ($CDCl_3$)，氘代甲醇 (CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)；
25

MS 的测定用(Agilent 6120B(ESI) 和 Agilent 6120B(APCI))；

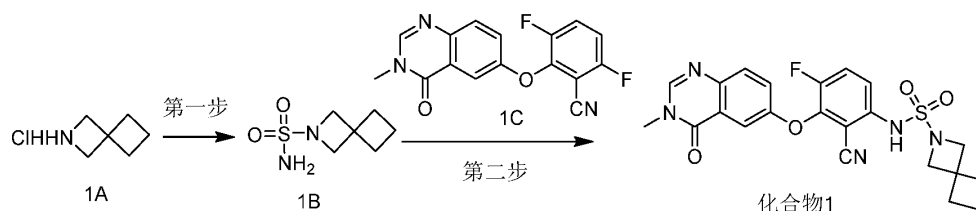
HPLC 的测定使用 Agilent 1260DAD 高压液相色谱仪 (Zorbax SB-C18 100×4.6 mm, $3.5 \mu m$)；

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-0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm - 0.5 mm；

30 柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200-300 目硅胶为载体；

RuPhos-Pd-G3：CAS No.为 1445085-77-7 的催化剂。

实施例 1



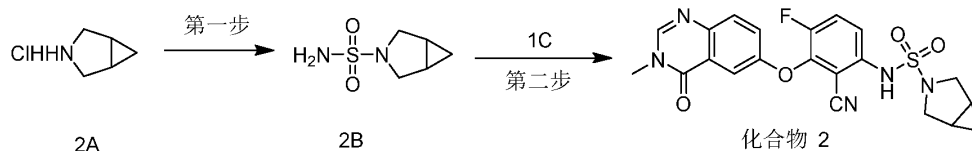
第一步：在 50 mL 反应瓶中，依次加入 1A (800 mg, 5.99 mmol)、三乙胺(1.82 g, 17.97 mmol)和二氯甲烷(10 mL)，加完后在 0 °C 下搅拌 20 分钟，缓慢滴加氨基磺酰氯 (692 mg, 5.99 mmol)的二氯甲烷(7 mL)溶液，并在室温下搅拌反应 1 h。反应液用二氯甲烷 (50 mL) 稀释，依次用水 (30 mL×1)、饱和食盐水 (30 mL×1) 洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物通过柱层析分离纯化 (DCM/MeOH = 15/1) 得到 1B (180 mg，产率 17%)。

第二步：在 50 mL 反应瓶中，依次加入 1C(250 mg, 0.8 mmol, 制备方法参考 WO2021116050A1)、1B (160 mg, 0.9 mmol)、碳酸铯(310 mg, 0.96 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)，加完后在 80 °C 下搅拌反应 18 小时，反应液中加入乙酸乙酯 (50 mL)，然后用水 (40 mL×2) 洗，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物通过制备液相 (仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire® Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含千分之一的三氟乙酸)；梯度：20%-70%乙腈等梯度洗脱；循环时间：15 分钟)分离纯化得到化合物 1(86 mg，产率 23%)。

LCMS $m/z = 470.5 [M+H]^+$;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 3.84 (s, 4H), 3.48 (s, 3H), 2.10 (t, 4H), 1.78 – 1.69 (m, 2H)。

实施例 2



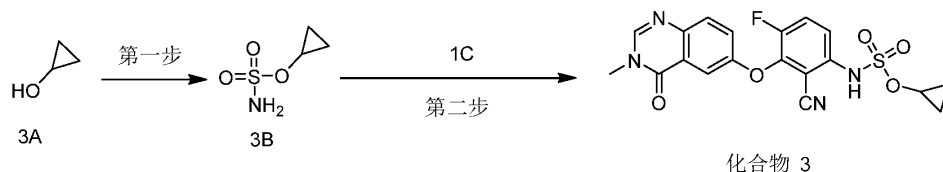
第一步：在 50 mL 反应瓶中，依次加入 2A(520 mg, 4.34 mmol)、三乙胺(2.19 g, 21.64 mmol)和二氯甲烷(10 mL)，加完后在 0 °C 下搅拌 20 分钟，缓慢滴加氨基磺酰氯 (500 mg, 4.34 mmol)的二氯甲烷(7 mL)溶液，并在室温下搅拌反应 1 h。反应液用二氯甲烷 (50 mL) 稀释，依次用水 (50 mL×1)、饱和食盐水 (50 mL×1) 洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物通过柱层析分离纯化 (DCM/MeOH = 15/1) 得到 2B (450 mg，产率 32%)。

第二步：参考实施例 1 第二步反应操作，分离纯化得到化合物 2(60 mg，产率 16%)。

LCMS $m/z = 456.2 [M+H]^+$;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.26 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.37-3.34 (m, 4H), 1.59-1.56 (m, 2H), 0.65-0.59 (m, 1H), 0.19-0.16 (m, 1H)。

实施例 3



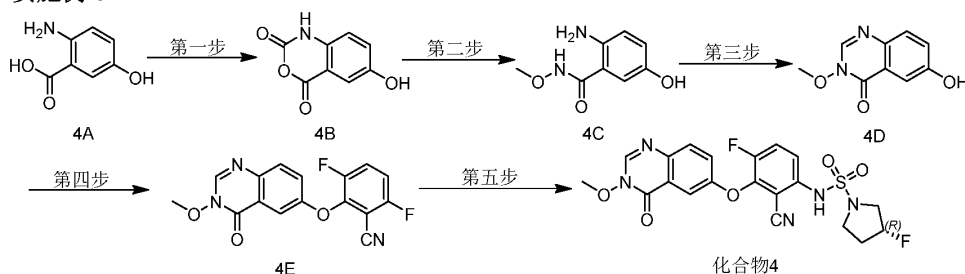
第一步：在 50 mL 反应瓶中，依次加入氨基磺酰氯 (1.0g, 8.68 mmol)、三乙胺(2.63 g, 26.04) 和二氯甲烷(10mL)，加完后在 0 °C 下搅拌 20 分钟，缓慢滴加环丙醇 (1.11g, 17.36 mmol)，并在室温下搅拌反应 1 h。反应液减压浓缩，得 3B，不用纯化直接用于下一步。

5 第二步：参考实施例 1 第二步合成反应，分离纯化得到化合物 3(100 mg，产率 14.5%)。

LCMS $m/z = 431.1 [M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 3H), 7.48 (dd, 1H), 4.24 – 4.13 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 0.94 – 0.83 (m, 2H), 0.79 – 0.68 (m, 2H)。

实施例 4



10 第一步：在 250 mL 氮气保护的三口瓶中，将 4A(4.0 g, 26.08 mmol)溶于干燥的四氢呋喃(80 mL)，在冰浴下缓慢加入三光气(2.94 g, 9.91 mmol)，加毕后在 70 °C 下搅拌反应 4 h。反应完全后，减压浓缩反应液，残留物以石油醚打浆纯化，过滤固体并干燥得到 4B (3.86 g，产率 83%)。

15 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.49 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H)。

第二步：在 250 mL 的单口瓶中，将 4B(3.85 g, 21.51 mmol)溶于氢氧化钠(1.03 g, 25.75 mmol)的水溶液(60 mL)中，加入甲氧基胺盐酸盐(2.69 g, 32.27 mmol)，在室温下搅拌反应过夜。反应完全后，减压浓缩反应液，残留物以二氯甲烷(200 mL)与甲醇(10 mL)混合溶剂溶解，用无水硫酸钠干燥，以硅藻土铺垫过滤，滤液减压浓缩，残留物通过柱层析分离纯化 (DCM/MeOH = 20/1) 得到 4C(2.8 g，产率 71%)。

LCMS $m/z = 183.1 [M+H]^+$;

第三步：在 50 mL 的单口瓶中，将 4C(2.6 g, 14.27 mmol)溶于原甲酸三甲酯(54 mL)中，加毕后在 105 °C 下搅拌反应 4 h。反应完全后，减压浓缩反应液，残留物以石油醚打浆纯化，过滤固体并干燥得到 4D (2.4 g，产率 88%)。

25 LCMS $m/z = 193.1 [M+H]^+$;

第四步：在 100 mL 的单口瓶中，将 4D(2.4 g, 12.49 mmol) 溶于干燥的 N,N -二甲基甲酰胺(40 mL) 中，在冰浴下，缓慢加入碳酸铯(4.88 g, 14.99 mmol)，加毕后在室温下搅拌反应 0.5 h。在冰浴下，缓慢滴加 2,3,6-三氟苯腈(2.32 g, 14.99 mmol)的 N,N -二甲基甲酰胺(10 mL)溶液，加毕后在室温下搅拌反应 1 h。反应完全后，将反应液倒入到冰水(250 mL)中，搅拌 30 min，过滤，所得固

体干燥后以石油醚(100 mL)与乙酸乙酯(10 mL)混合溶剂打浆纯化, 过滤固体并干燥得到 4E (3.6 g, 产率 88%)。

LCMS $m/z = 330.1$ $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 2H), 4.06 (s, 3H)。

^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -107.70 (s), -128.37 (s)。

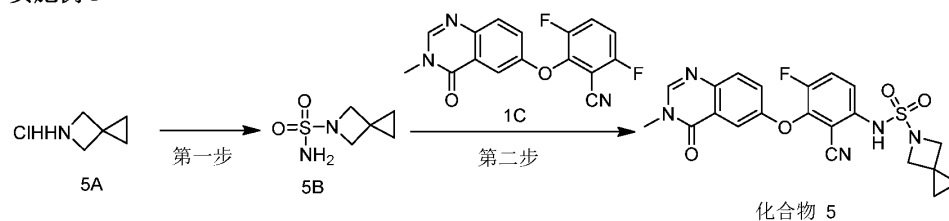
第五步: 参考实施例 1 第二步合成分离纯化得到化合物 4(32 mg, 产率 7%)。

LCMS $m/z = 478.1$ $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 5.40 (m, 0.5H), 5.27 (m, 0.5H), 4.05 (s, 3H), 3.58 – 3.32 (m, 4H), 2.17 (m, 2H)。

^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -127.22 (s), -172.76 (s)。

实施例 5



第一步: 在 50 mL 反应瓶中, 依次加入 5A (720 mg, 6.04 mmol)、三乙胺(1.83 g, 18.12 mmol)和二氯甲烷(10 mL), 加完后在 0 °C 下搅拌 20 分钟, 缓慢滴加氨基磺酰氯 (700 mg, 6.04 mmol)的二氯甲烷(7 mL)溶液, 并在室温下搅拌反应 1-2 h。反应液用二氯甲烷 (100 mL) 稀释, 依次用水 (40 mL×1)、饱和食盐水 (40 mL×1) 洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物通过柱层析分离纯化 (DCM/MeOH = 12/1) 得到 5B (600 mg, 产率 61%)。

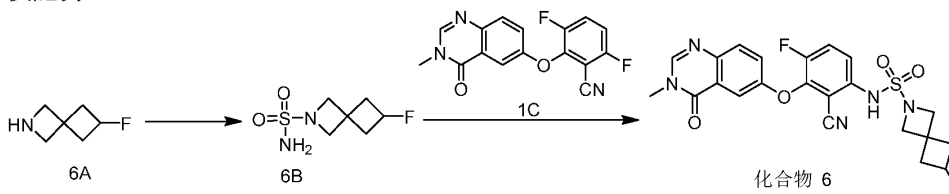
第二步: 参考实施例 1 第二步合成分离纯化得到化合物 5(12 mg, 产率 1%)。

LCMS $m/z = 456.30$ $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (dd, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.83 (s, 4H), 3.47 (s, 3H), 0.56 (s, 4H)。

^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -134.36 (s)。

实施例 6



第一步: 在 50 mL 反应瓶中, 依次加入 6A (合成方法参考: WO2017/1660, 2017, A1) (620 mg, 5.38 mmol)、三乙胺(1633.21 mg, 16.14 mmol)和二氯甲烷(20 mL), 加完后在 0 °C 下搅拌 20 分钟, 缓慢滴加氨基磺酰氯 (622 mg, 5.38 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液, 并在室温下搅拌反应 1-2 h。反应液用二氯甲烷 (100 mL) 稀释, 依次用水 (40 mL×1)、饱和食盐水 (40 mL×1) 洗

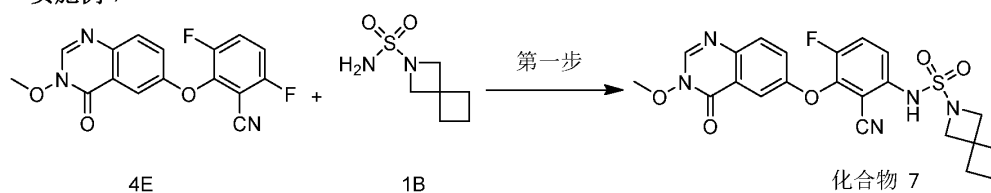
涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物通过柱层析分离纯化 (DCM/MeOH = 20/1) 得到 6B (500 mg, 产率 48%)。

第二步: 参考实施例 1 第二步合成分离纯化得到化合物 6 (8 mg, 产率 1%)。

LCMS $m/z = 488.20$ $[M+H]^+$;

- 5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.42 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 5.01 (s, 0.5H), 4.87 (s, 0.5H), 3.81 (d, 4H), 3.47 (s, 3H), 2.56 (m, 2H), 2.37 – 2.18 (m, 2H)。

实施例 7



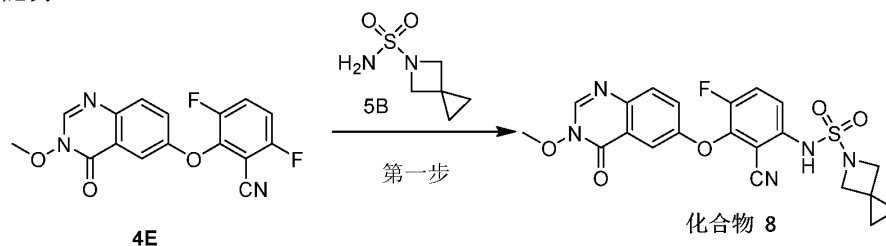
- 10 第一步: 参考实施例 1 第二步合成分离纯化得到化合物 7 (58 mg, 产率: 8%)。

LCMS $m/z = 486.1$ $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.38 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.93 – 7.85 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.84 (s, 4H), 2.10 (t, 4H), 1.81 – 1.66 (m, 2H)。

^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127.26 (s)。

- 15 实施例 8



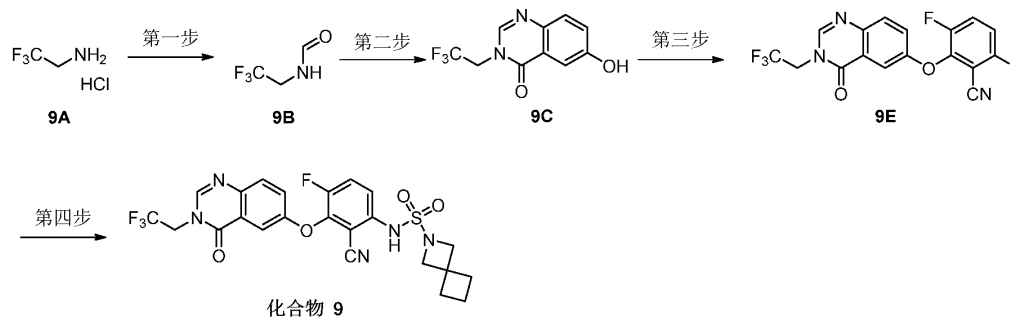
第一步: 参考实施例 1 第二步合成分离纯化得到化合物 8 (0.3 g, 产率: 42%)。

LCMS $m/z = 472.1$ $[M+H]^+$;

- 20 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.48 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.93 – 7.86 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.98 (s, 4H), 0.62 (s, 4H)。

^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127.15 (s)。

实施例 9



第一步: 将 9A (25 g, 184.46 mmol) 与甲酸钠(15.55 g, 21.51 mmol) 加入到 250 mL 的单口瓶中, 并于 130°C 反应 2hrs。反应完全后, 冷却至室温, 过滤, 滤液得到 9B(22.0 g, 产率 94%)。

LCMS $m/z = 128.2$ $[M+H]^+$;

第二步: 在 250 mL 的单口瓶中, 将 2-氨基-5-羟基苯甲酸 (1.0 g, 6.52 mmol) 加入到 9B(6 mL, 36.2 mmol) 中, 在 150°C 反应 21hrs。反应完全后, 冷却至室温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯(1 mL) 洗涤两次, 然后将滤饼浓缩, 得到 9C(1.3 g, 产率 82%)。

LCMS $m/z = 245.2$ $[M+H]^+$;

第三步: 在 25 mL 的单口瓶中, 将 9C(0.60 g, 2.46 mmol) 溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(6 mL) 中, 在冰浴下, 缓慢加入碳酸铯(1.6 g, 4.91 mmol), 加毕后在室温下搅拌反应 0.5 h。在冰浴下, 缓慢滴加 2,3,6-三氟苯腈(0.41 g, 2.61 mmol), 加毕后在室温下搅拌反应过夜。反应完全后, 向反应体系中加入乙酸乙酯(10 mL) 稀释反应, 再加入水(20 mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯(20 mLx2) 萃取, 有机相用水(20 mLx2) 洗涤, 有机相浓缩后用柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=4/1) 得到 9E (0.75 g, 产率 80%)。

LCMS $m/z = 382.0$ $[M+H]^+$;

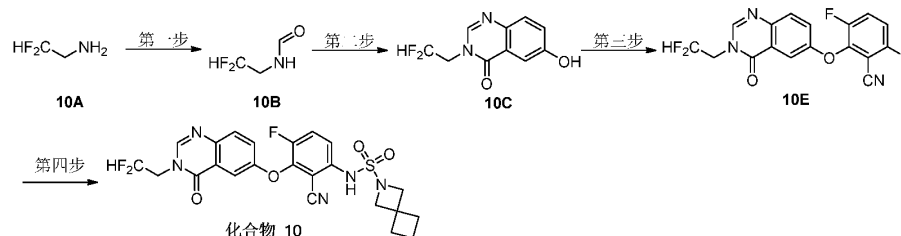
第四步: 参考实施例 1 第二步合成分离纯化得到 100mg 固体, 固体用柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=5/1) 得到化合物 9(22 mg, 产率 3%)。

LCMS $m/z = 538.1$ $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.89-7.82 (dd, 2H), 7.75-7.72 (dd, 1H), 7.55-7.52 (dd, 1H), 7.44-7.43 (d, 1H), 4.98-4.91 (q, 2H), 3.83 (s, 4H), 2.11-2.07 (t, 4H), 1.77 – 1.70 (m, 2H)。

^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -127.30 (s), -67.08 (s)。

实施例 10



第一步: 将 10A (20 g, 184.46 mmol) 加入到甲酸乙酯(20 mL) 中, 并于 55°C 反应过夜。反应完全后, 冷却至室温, 将反应液浓缩, 得到残留物 10B(3.1 g, 产率 12%)。

LCMS $m/z = 100.2$ $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.01 – 5.67 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 2H)。

第二步: 在 25 mL 的单口瓶中, 将 2-氨基-5-羟基苯甲酸 (0.5 g, 3.31 mmol) 加入到 10B(3.1 mL, 28.4 mmol) 中, 在 150°C 反应 21 小时。反应完全后, 冷却至室温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯(0.5 mLx2) 洗涤, 然后将滤饼浓缩, 得到 10C(0.70 g, 产率 94%)。

LCMS $m/z = 227.2$ $[M+H]^+$;

第三步: 在 25 mL 的单口瓶中, 将 10C(0.70 g, 3.09 mmol) 溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(6 mL) 中, 在冰浴下, 缓慢加入碳酸铯(2.01 g, 6.17 mmol), 加毕后在室温下搅拌反应 0.5 h。在冰浴

下, 缓慢滴加 2,3,6-三氟苯腈(0.51 g, 3.20 mmol), 加毕后在室温下搅拌反应过夜。反应完全后, 向反应体系中加入乙酸乙酯(5 mL)稀释反应, 再加入水(20 mL)淬灭反应, 并用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取, 有机相用水(20 mL×2)洗涤, 有机相浓缩后柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=4/1)得到 10E (1.1 g, 产率 98%)。

5 LCMS $m/z = 364.2 [M+H]^+$;

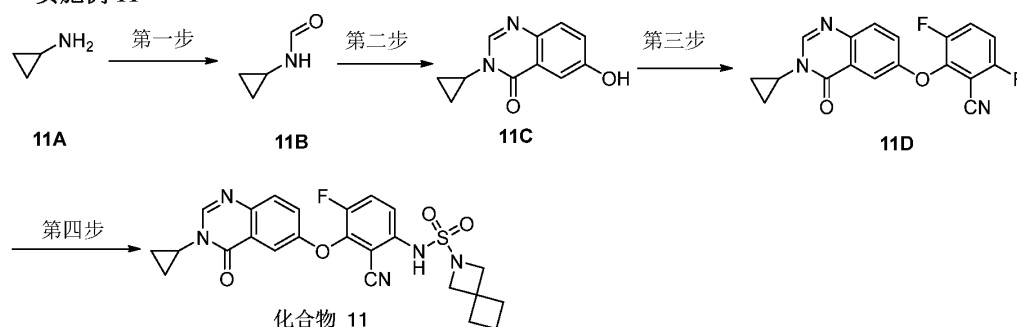
第四步: 在 25 mL 的单口瓶中, 将 10E(0.50 g, 1.38 mmol) 溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL) 中, 在冰浴下, 缓慢加入碳酸铯(0.90 g, 2.76 mmol)与 1B(0.24 g, 1.38 mmol), 加毕后在 100 °C 下搅拌反应 4 小时。反应完全后, 将反应过滤, 滤液通过制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 10 水(含千分之一的三氟乙酸); 梯度: 20%-70%乙腈等梯度洗脱; 循环时间: 15 分钟)分离纯化得到化合物 10(150 mg, 产率 21%)。

LCMS $m/z = 520.0 [M+H]^+$;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.74-7.71 (dd, 1H), 7.54-7.50 (dd, 1H), 7.41-7.40 (d, 1H), 6.51 – 6.22 (m, 1H), 4.51-4.43 (m, 2H), 3.82 (s, 4H), 2.11-2.07 (t, 15 4H), 1.78 – 1.70 (m, 2H)。

¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -127.22 (s), -120.46 (s)。

实施例 11



第一步: 在 100 mL 反应瓶中, 依次加入 11A(5.0 g, 87.62 mmol)和甲酸乙酯(40 mL), 加完后在 55 °C 下搅拌 12 小时, 反应结束后减压浓缩得到 11B(7.0 g, 产率 93%)。

LCMS $m/z = 86.20 [M+H]^+$;

第二步: 在 100 mL 反应瓶中, 依次加入 11B(7.0 g, 82.26 mmol)和 4A(1.5 g, 9.83 mmol), 加完后在 145°C 下搅拌 10 小时, 反应结束后过滤, 所得固体用乙酸乙酯打浆纯化, 过滤固体并干燥得到 11C (1.5 g, 产率 75%)。

25 LCMS $m/z = 203.10 [M+H]^+$;

第三步: 在 100 mL 反应瓶中, 将 11C(1.5 g, 7.42 mmol) 溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)中, 在冰浴下加入碳酸铯(3.63 g, 11.13 mmol), 加毕后在室温下反应 0.5 h, 在冰浴下缓慢滴加 2,3,6-三氟苯腈(1.28 g, 8.16 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)溶液, 加毕后在室温下反应 2 h。反应液用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 依次用水 (50 mL×1)、饱和食盐水 (50 mL×1) 洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 残留物通过柱层析分离纯化 (PE/EA = 2/1) 得到 11D (1.4 g, 产率 56%)。

30

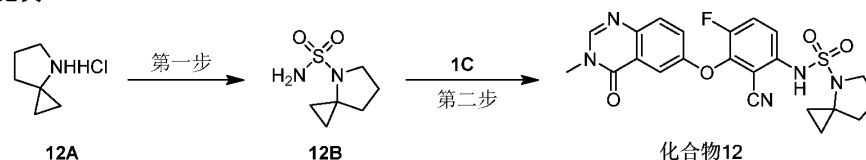
LCMS $m/z = 340.10 [M+H]^+$;

第四步：在 100 mL 反应瓶中，依次加入 11D(0.2 g, 0.59 mmol)、1B (0.2 g, 1.12 mmol)、碳酸铯(0.38 g, 1.18 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)，加完后在 100 °C 下搅拌反应 12 小时，反应液中加入乙酸乙酯 (30 mL)，然后用水 (30 mL×2) 洗，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物通过制备液相 (仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire@ Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含千分之一的三氟乙酸)；梯度：20%-70%乙腈等梯度洗脱；循环时间：15 分钟)分离纯化得到化合物 11(150 mg, 产率 52%)。

LCMS $m/z = 496.20 [M+H]^+$;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 3.84 (s, 4H), 3.28-3.14 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 4H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.06-0.90 (m, 4H)。

实施例 12



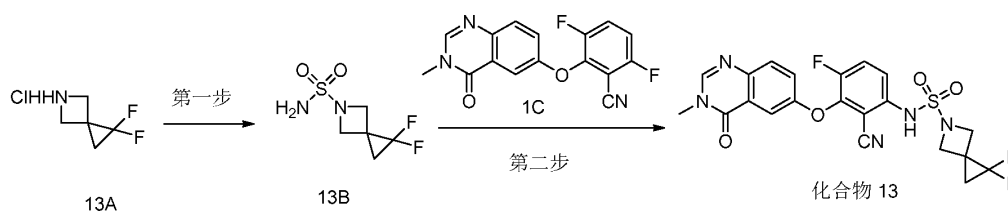
第一步：在 50 mL 反应瓶中，依次加入 12A (100 mg, 0.75 mmol)、三乙胺(150 mg, 1.50 mmol)和二氯甲烷(10 mL)，加完后在 0 °C 下搅拌 20 分钟，缓慢滴加氨基磺酰氯 (92 mg, 0.80 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液，并在室温下搅拌反应 2 h。反应液用二氯甲烷 (40 mL) 稀释，依次用水 (30 mL×1)、饱和食盐水 (30 mL×1) 洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物通过柱层析分离纯化 (DCM/MeOH = 15/1) 得到 12B (80 mg, 产率 55%)。

第二步：在 50 mL 反应瓶中，依次加入 1C(100 mg, 0.32 mmol)、12B (80 mg, 0.45 mmol)、碳酸铯(200 mg, 0.61 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)，加完后在 100 °C 下搅拌反应 12 小时，反应液中加入乙酸乙酯 (40 mL)，然后用水 (40 mL×2) 洗，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物通过制备液相 (仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire@ Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含千分之一的三氟乙酸)；梯度：20%-70%乙腈等梯度洗脱；循环时间：15 分钟)分离纯化得到化合物 12(35 mg, 产率 23%)。

LCMS $m/z = 470.50 [M+H]^+$;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.23 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.57-0.51 (m, 2H)。

实施例 13



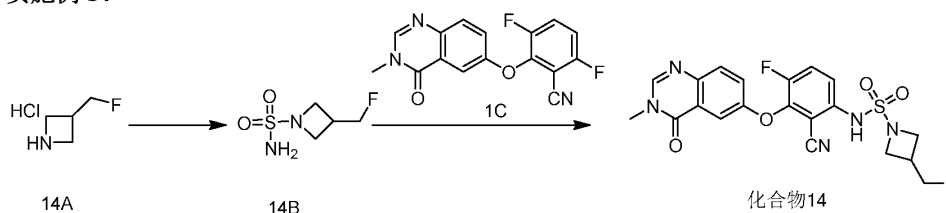
第一步：在 50 mL 反应瓶中，依次加入 13A (500 mg, 3.21 mmol)、三乙胺(0.97 g, 9.59 mmol)和二氯甲烷(10 mL)，加完后在 0 °C 下搅拌 20 分钟，缓慢滴加氨基磺酰氯 (740 mg, 6.40 mmol)的二氯甲烷(7 mL)溶液，并在室温下搅拌反应 12 h。反应液减压浓缩，得到 13B (500 mg, 粗品)。

- 5 第二步：在 50 mL 反应瓶中，依次加入 1C(1.58 g, 5.04 mmol)、13B (500 mg, 2.52 mmol)、碳酸铯(2.46 g, 7.62 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)，加完后在 100 °C 下搅拌反应 12 小时，反应液过滤，滤液减压浓缩，残留物通过制备液相（仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire® Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含千分之一的三氟乙酸)；梯度：20%-70%乙腈等梯度洗脱；循环时间：15 分钟)分离纯化得到化合物 13(46.76 mg, 产率 3.78%)。

LCMS $m/z = 492.4 [M+H]^+$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.63-7.58 (m, 3H), 7.47 (t, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.20-4.14 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 1.52 (t, 2H)。

实施例 14



- 15 第一步：在 50 mL 反应瓶中，依次加入氨基磺酰氯 (0.18g, 1.59 mmol)、三乙胺(0.48 g, 4.74 mmol)和二氯甲烷(5 mL)，加完后在 0 °C 下搅拌 20 分钟，缓慢滴加 14A (0.20g, 1.59 mmol)，并在室温下搅拌反应 1 h。反应液减压浓缩，粗品不用纯化直接用于下一步。

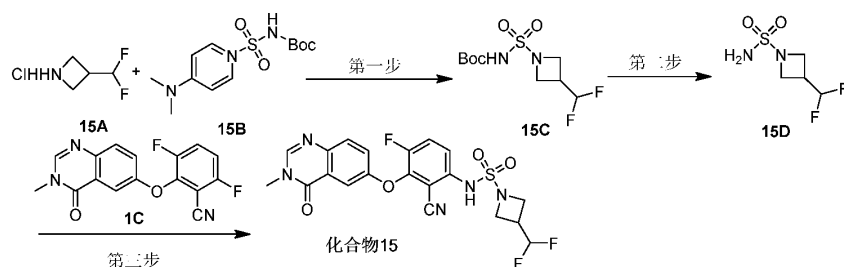
- 20 第二步：在 50 mL 反应瓶中，依次加入 1C(490 mg, 1.56 mmol)、14B (0.30g 粗品)、碳酸铯(1.52 mg, 4.67 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)，加完后在 100 °C 下搅拌反应 18 小时，反应液中加入乙酸乙酯 (50 mL)，然后用水 (40 mL×2) 洗，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物通过中压制备（仪器：Biotage Isolera One；色谱柱：C18 spherical 20-35um 100A 80g (Agela Technologies)；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水；梯度：5%-90%乙腈等梯度洗脱；循环时间：20 分钟；保留时间：7 分钟)分离纯化得到化合物 14(28 mg, 产率 3.89%)。

- 25 LCMS $m/z = 462.1 [M+H]^+$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.57 (dd, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.47 (d, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.64 (dd, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.88 – 2.76 (m, 1H)。

$^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -146.12 (s), -220.65 (s)。

实施例 15



第一步：在 100 mL 的单口瓶中，将 15A(0.25 g, 1.74 mmol) 溶于干燥的乙腈(15 mL) 中，加入 15B(0.53 g, 1.74 mmol)，加毕后在 30 °C 下搅拌反应 1 h。反应完全后，将反应液浓缩后所得固体即为化合物 15C 粗品，无需纯化，直接进行下一步反应。

- 5 第二步：将化合物 15C(粗品)、二氯甲烷(12 ml)加入单口瓶中，加入三氟乙酸(3 ml)，在室温下反应 2 小时。浓缩之后得到化合物 15D 无需纯化，直接进行下一步反应。

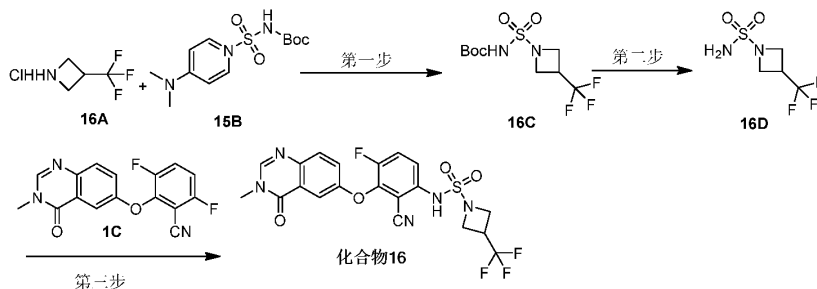
第三步：在 100 mL 的单口瓶中，将 15D(粗品) 溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL) 中，在冰浴下，缓慢加入碳酸铯(2.27 g, 6.97 mmol)，1C(300 mg, 0.96 mmol)加毕后在 100 °C 下搅拌反应 6 h。反应完全后，将反应液过滤，滤液浓缩后所得油状液体，残留物通过中压制备（仪器：Biotage Isolera One；色谱柱：C18 spherical 20-35um 100A 80g (Agela Technologies)）；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水；梯度：5%-90%乙腈等梯度洗脱；循环时间：20 分钟；保留时间：7 分钟)分离纯化得到化合物 15(120 mg，三步总产率 14.4%)。

LCMS $m/z = 480.4 [M+H]^+$;

- 15 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 1H), 7.59 (dd, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.11 (td, 1H), 3.91 (t, 2H), 3.82 – 3.75 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.98 – 2.84 (m, 1H)。

^{19}F NMR (377 MHz, $DMSO-d_6$) δ -121.73 (s), -145.77 (s)。

实施例 16



- 20 第一步：在 100 mL 的单口瓶中，将 3-（三氟甲基）氮杂环丁烷盐酸盐（16A）(0.25 g, 1.55 mmol) 溶于干燥的乙腈(15 mL) 中，加入 15B(0.47 g, 1.55 mmol)，加毕后在 30 °C 下搅拌反应 1 h。反应完全后，将反应液浓缩后所得固体即为化合物 16C 粗品，无需纯化，直接进行下一步反应。

第二步：将化合物 16C(粗品)、二氯甲烷(12 ml)加入单口瓶中，加入三氟乙酸(3 ml)，在室温下反应 2 小时。浓缩之后得到化合物 16D 无需纯化，直接进行下一步反应。

- 25 第三步：在 100 mL 的单口瓶中，将 16D(粗品) 溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL) 中，在冰浴下，缓慢加入碳酸铯(2.02 g, 6.20 mmol)，1C(300 mg, 0.96 mmol)加毕后在 100 °C 下搅拌反

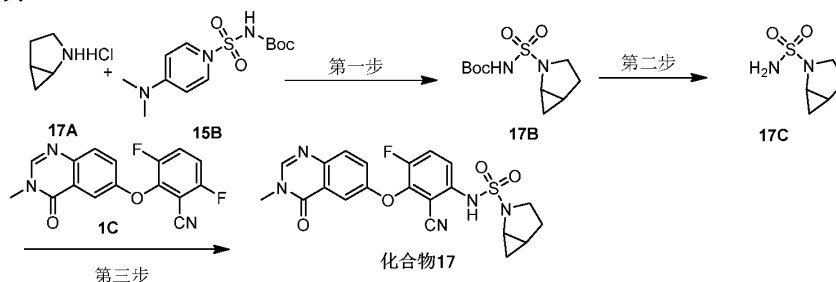
应 6 h。反应完全后, 将反应液过滤, 滤液浓缩后所得油状液体, 残留物通过中压制备 (仪器: Biotage Isolera One; 色谱柱: C18 spherical 20-35um 100A 80g (Agela Technologies)); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水; 梯度: 5%-90%乙腈等梯度洗脱; 循环时间: 20 分钟; 保留时间: 8 分钟) 分离纯化得到化合物 16(100 mg, 三步总产率 12.9%)。

5 LCMS $m/z = 498.5 [M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.57 (dd, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 1H), 3.96 (t, 2H), 3.89 – 3.82 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.33 – 3.24 (m, 1H)。

^{19}F NMR (377 MHz, $DMSO-d_6$) δ -70.81 (s), -145.19 (s)。

实施例 17



10

第一步: 在 100 mL 的单口瓶中, 将 2-氮杂双环[3.1.0]己烷盐酸盐 (17A) (0.47 g, 3.97 mmol) 溶于干燥的乙腈(25 mL) 中, 加入 15B(1.2 g, 3.97 mmol), 加毕后在 70 °C 下搅拌反应 4 h。反应完全后, 将反应液浓缩后所得固体即为化合物 17B 粗品, 无需纯化, 直接进行下一步反应。

第二步: 将化合物 17B (680 mg, 2.59 mmol)、二氯甲烷(12 mL)加入单口瓶中, 加入三氟乙酸 (3 mL), 在室温下反应 2 小时。浓缩之后残余物经柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯(v/v)= 1:0 - 0:1)得到化合物 17C(420 mg, 产率: 99%)。

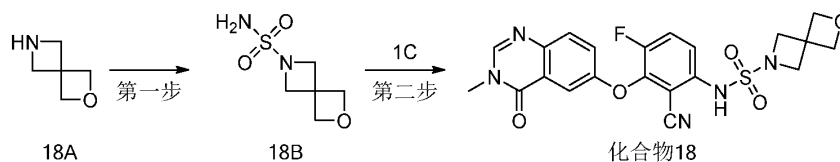
第三步: 在 100 mL 的单口瓶中, 将 17C(217 mg, 1.34 mmol) 溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 在冰浴下, 缓慢加入碳酸铯(655 mg, 2.01 mmol), 加毕后在 50 °C 下搅拌反应 0.5 h。在冰浴下, 缓慢滴加 1C(420 mg, 1.34 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液, 加毕后在 100 °C 下搅拌反应 2 h。反应完全后, 将反应液过滤, 滤液浓缩后所得油状液体, 通过制备液相 (仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@ Prep C18(19mm×150mm)); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水(含千分之一的三氟乙酸); 梯度: 20%-80%乙腈等梯度洗脱; 循环时间: 15 分钟) 分离纯化得到化合物 17(56 mg, 产率: 9%)。

LCMS $m/z = 456.5 [M+H]^+$;

25 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.39 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.39 (t, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 0.78 (m, 1H), 0.52 (m, 1H)。

^{19}F NMR (377 MHz, $DMSO-d_6$) δ -128.22 (s)。

实施例 18

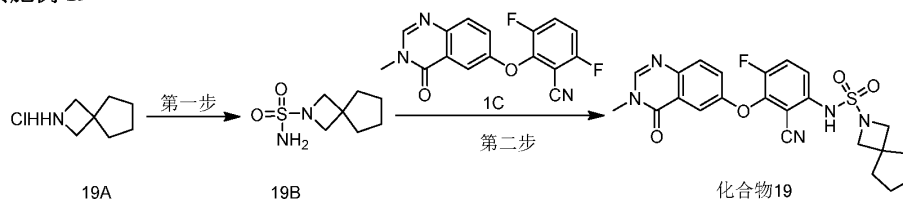


第一步：在 50 mL 反应瓶中，依次加入 18A (500 mg, 5.08 mmol)、三乙胺(1.54 g, 15.24 mmol)和二氯甲烷(10 mL)，加完后在 0 °C 下搅拌 20 分钟，缓慢滴加氨基磺酰氯 (1.17 g, 10.16 mmol)的二氯甲烷(7 mL)溶液，并在室温下搅拌反应 12 h。反应液减压浓缩，得到 18B (500 mg, 粗品)。

- 5 第二步：在 50 mL 反应瓶中，依次加入 1C(1.76 g, 5.62 mmol)、18B (500 mg, 2.81 mmol)、碳酸铯(2.75 g, 8.37 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)，加完后在 100 °C 下搅拌反应 12 小时，反应液过滤，滤液减压浓缩，残留物通过制备液相（仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire® Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含千分之一三氟乙酸)；梯度：20%-70%乙腈等梯度洗脱；循环时间：15 分钟)分离纯化得到化合物 18(22.34 mg, 产率 1.7%)。
- 10 LCMS m/z = 472.5 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.45 (t, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.78 (s, 4H), 4.18 (s, 4H), 3.63 (s, 3H)。

实施例 19



- 15 第一步：在 50 mL 反应瓶中，依次加入 19A (500 mg, 4.49 mmol)、三乙胺(1.36 g, 13.47 mmol)和二氯甲烷(10 mL)，加完后在 0 °C 下搅拌 20 分钟，缓慢滴加氨基磺酰氯 (520 mg, 4.49 mmol)的二氯甲烷(7 mL)溶液，并在室温下搅拌反应 1-2 h。反应液用二氯甲烷 (100 mL) 稀释，依次用水 (40 mL×1)、饱和食盐水 (40 mL×1) 洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，
- 20 残留物通过柱层析分离纯化 (DCM/MeOH = 12/1) 得到 19B (600 mg, 产率 70%)。

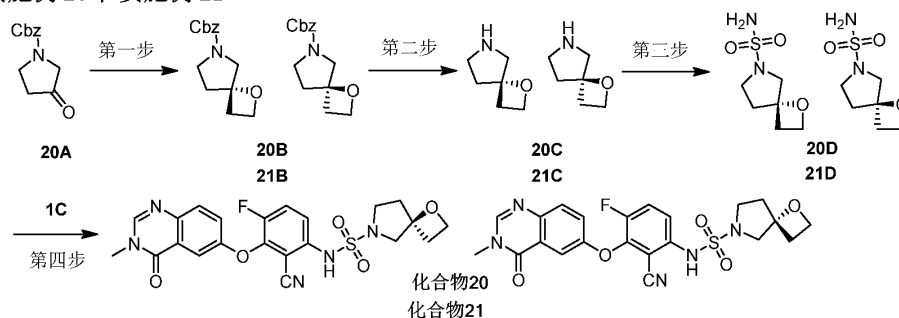
- 25 第二步：在 100 mL 反应瓶中，依次加入 1C(0.9 g, 2.87 mmol)、19B (0.6 g, 3.16 mmol)、碳酸铯(1.12 g, 3.44 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)，加完后在 80 °C 下搅拌反应 18 小时，反应液中加入乙酸乙酯 (100 mL)，然后用水 (40 mL×2) 洗，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物通过制备液相（仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire® Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含千分之一三氟乙酸)；梯度：20%-70%乙腈等梯度洗脱；循环时间：15 分钟)分离纯化得到化合物 19(12 mg, 产率 1%)。

LCMS m/z = 484.60 [M+H]⁺;

- 30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 3.72 (s, 4H), 3.48 (s, 3H), 1.71 (m, 4H), 1.50 (m, 4H)。

¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -127.31 (s)。

实施例 20 和实施例 21



第一步：取 500 mL 反应瓶，室温下将三甲基碘化亚砷 (100.45 g, 456.62 mmol) 溶于叔丁醇 (350 mL) 中，再加入叔丁醇钾 (45.0 g, 401.83 mmol)，在 50℃ 下反应 1 h，然后冷却至室温，缓慢加入 20A (40.0 g, 182.65 mmol)，加入完毕后，在 50℃ 下反应 48 h。反应完全后，加入饱和氯化铵溶液 (20 mL) 淬灭，加水 (50 mL)，乙酸乙酯 (150 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水 (50 mL×1) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v) = 2:1) 得到消旋体 10.0 g，消旋体经手型制备 HPLC 分离分别得到峰 1 (3.0 g, 保留时间 8.45 min, 设定为 20B) 和峰 2 (3.0 g, 保留时间 11.62 min, 设定为 21B)，制备色谱分离条件：仪器 SFC Prep 150 AP；色谱柱：大赛璐 AD-H (19 mm×250 mm)；流动相体系：A for CO₂ and B for MeOH；梯度：B 10%；5. 流速：45 mL/min。

第二步：取 100 mL 反应瓶，室温下将化合物 20B (3.0 g, 12.13 mmol) 溶于甲醇 (30 mL) 中，加入 Pd/C (0.3 g, Pd 含量 10%)，氢气氛围下，反应 3 小时。反应完全后。过滤，滤液浓缩得粗品标题化合物 20C (1.1 g, 80%)，无需纯化直接用于下一步反应。

LCMS $m/z = 114.2 [M+H]^+$ 。

第三步：取 50 mL 反应瓶，室温下将化合物 20C (1.1 g, 9.72 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (15 mL) 中，加入磺酰胺 (0.78 g, 8.11 mmol)，在 100℃ 下反应 12 小时。反应完全后，加水 (10 mL)，乙酸乙酯 (15 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水 (10 mL×1) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v) = 1:1) 得到标题化合物 20D (1.3 g, 70%)。

LCMS $m/z = 193.1 [M+H]^+$ 。

第四步：在 50 mL 反应瓶中，室温下依次加入 1C (407.4 mg, 1.30 mmol)、20D (500 mg, 2.60 mmol)、碳酸铯 (813.8 mg, 2.60 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL)，加完后在 100℃ 下搅拌反应 12 小时。反应完全后，加水 (10 mL)，乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水 (10 mL×1) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后残留物通过制备液相制备，HPLC 分离方法：1. 仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire@ Prep C18 (19 mm×250 mm)。2. 样品用 0.45 μm 滤头过滤，制成样品液。3. 制备色谱条件：a. 流动相 A, B 组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水 (含 0.1% 乙酸铵)；b. 梯度洗脱，流动相 A 含量从 10%-55%；c. 流量 12 mL/min；d. 洗脱时间 20 min。保留时间 7.0 min 得化合物 20 (230 mg, 18%)。

LCMS $m/z = 486.1 [M+H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H),

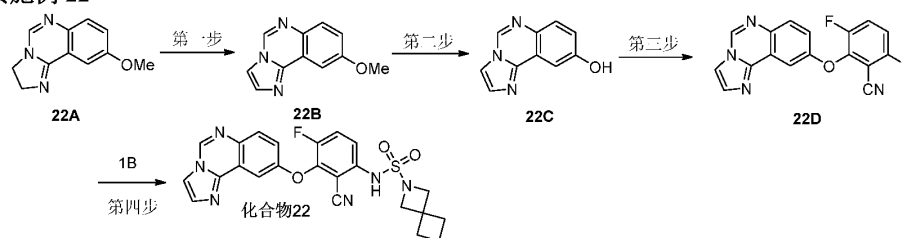
7.52 (dd, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 4.57 – 4.45 (m, 2H), 3.93 – 3.87 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.56 – 3.51 (m, 2H), 3.40 (d, 1H), 2.73 – 2.63 (m, 2H), 2.49 – 2.40 (m, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 1H)。

以 21B (3 克) 为原料经过与化合物 20 一样的合成方法可得到化合物 21 (200mg)

LCMS $m/z = 486.1 [M+H]^+$ 。

- 5 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 4.56 – 4.45 (m, 2H), 3.92 – 3.86 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.55 – 3.51 (m, 2H), 3.40 (d, 1H), 2.71 – 2.63 (m, 2H), 2.47 – 2.40 (m, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 1H)。

实施例 22



- 10 第一步：在 100 mL 反应瓶中，将 22A(0.8 g, 3.98 mmol)(化合物 22A 的合成参考专利 WO2019/60611, 2019, A1)溶于乙腈(20 mL)中，依次加入高锰酸钾(1.20 g, 7.61 mmol)和碱性氧化铝(1.0 g, 9.79 mmol)，加完后在室温下反应 5 小时，反应结束后过滤，将所得滤液浓缩，残留物通过柱层析分离纯化 (PE/EA = 1/1) 得到 22B (0.65 g, 产率 82%)。

LCMS $m/z = 200.10 [M+H]^+$ ；

- 15 第二步：在 100 mL 反应瓶中，将 22B(0.6 g, 3.01 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中，再加入乙硫醇钠(0.50 g, 5.94 mmol)，将反应液置换氮气三次后，升温至 130 °C 反应 10 小时，反应结束后过滤，将所得滤液浓缩得到 22C (0.45 g, 产率 80%)。

LCMS $m/z = 186.10 [M+H]^+$ ；

- 20 第三步：在 100 mL 反应瓶中，将 22C(0.45 g, 2.43 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中，在冰水浴下缓慢加入碳酸铯(1.20 g, 3.75 mmol)，加完后在室温下搅拌 0.5 小时后，在冰水浴下缓慢滴加 2,3,6-三氟苯腈(0.38 g, 2.43 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液，加完后在室温下反应 1 小时。反应液用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释，依次用水 (50 mL×1)、饱和食盐水 (50 mL×1) 洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩，残留物通过柱层析分离纯化 (PE/EA = 2/1) 得到 22D (0.55 g, 产率 70%)。

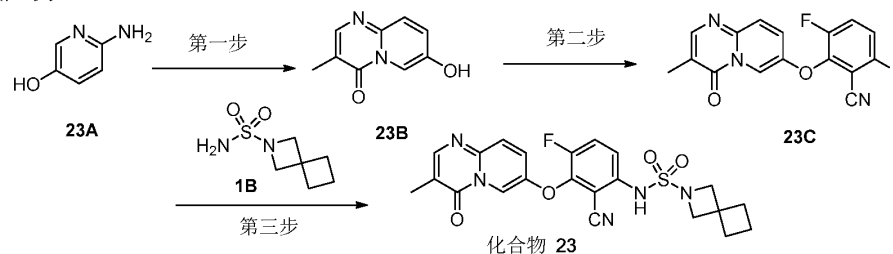
- 25 LCMS $m/z = 323.30 [M+H]^+$ ；

- 30 第四步：在 100 mL 反应瓶中，依次加入 22D(0.25 g, 0.78 mmol)、1B (0.21 g, 1.17 mmol)、碳酸铯(0.51 g, 1.56 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)，加完后在 100 °C 下搅拌反应 12 小时，反应液中加入乙酸乙酯 (30 mL)，然后用水 (30 mL×2) 洗，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物通过制备液相 (仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire® Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含千分之一的三氟乙酸)；梯度：20%-70%乙腈等梯度洗脱；循环时间：10 分钟)分离纯化得到化合物 22(150 mg, 产率 40%)。

LCMS $m/z = 479.10 [M+H]^+$ ；

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.38 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 3.83 (s, 4H), 2.08 (t, 4H), 1.75-1.66 (m, 2H)。

实施例 23



- 5 第一步：将 23A (1.00 g, 9.11 mmol) 和乙酸 (15 mL) 加入到单口瓶中，后加入 3-乙氧基-2-甲基-2-丙烯酸乙酯 (2.88 g, 18.22 mmol)，并加热回流反应 16 小时。LCMS 监测反应完毕后，将乙酸旋除，剩余固体用乙酸乙酯 (20 mL) 打浆，固体经过滤和干燥得到产物 23B (1.2 g, 74.7%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 177.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

- 第二步：将 23B (0.20 g, 1.14 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (5 mL) 中，后加入碳酸铯 (0.74 g, 2.27 mmol)，在 0°C 搅拌下加入 2,3,6-三氟苯腈 (0.23 g, 1.48 mmol)，加完后缓慢升至室温反应 2 h。LCMS 监测反应完毕后，将反应液倒入水 (15 mL) 中，析出大量固体，固体经过滤和干燥得到产物 23C (0.12 g, 33.6%)。

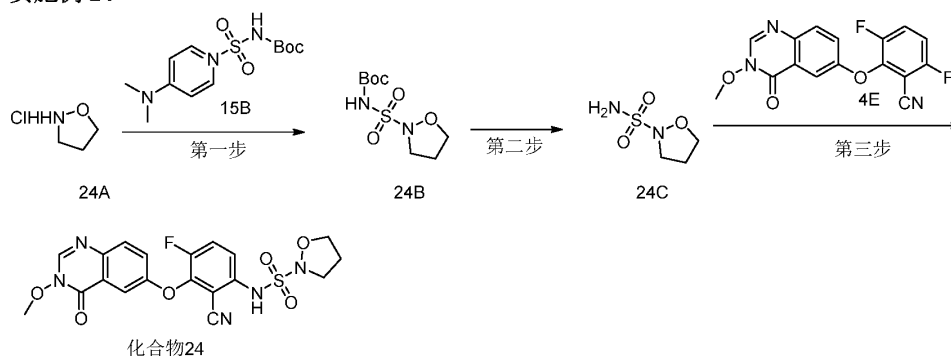
LC-MS (ESI): $m/z = 314.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

- 第三步：将 23C (120.0 mg, 0.38 mmol)、1B (87.0 mg, 0.49 mmol)、碳酸铯 (250.0 mg, 0.76 mmol) 和 N,N -二甲基甲酰胺 (5 mL) 依次加入到单口瓶中，加完后在 80°C 下搅拌反应 18 小时。LCMS 监测反应完毕后，反应液中加入乙酸乙酯 (50 mL)，然后用水 ($40\text{ mL} \times 2$) 洗，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物通过柱层析分离纯化 ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 10/1$) 得到化合物 23 (50.0 mg, 28.0%)。

- ^1H NMR ((400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.41 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 3.82 (s, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (t, 4H), 1.77-1.69 (m, 2H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 470.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 24



- 第一步：在 50 mL 反应瓶中，依次加入 24A (1.2 g, 10.95 mmol)、三乙胺 (3.32 g, 32.85 mmol) 和乙腈 (20 mL)，加完后搅拌 30 分钟，缓慢滴加 15B (4.97 g, 16.43 mmol)，并在 40°C 下搅拌

反应 3 小时。反应液减压浓缩, 得到 24B (1 g, 粗品)。

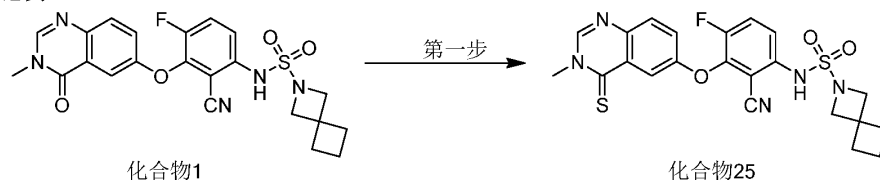
第二步: 在 50 mL 反应瓶中, 依次加入 24B (0.8 g, 3.17 mmol) 和二氯甲烷(6 mL), 缓慢滴加三氟乙酸(2 mL), 常温下搅拌反应 1 小时。反应液减压浓缩, 得到 24C (0.8 g, 粗品)。

第三步: 在 50 mL 反应瓶中, 依次加入 24C (0.8 g, 5.26 mmol)、碳酸铯(2.57 g, 7.89 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL), 加完后在 50 °C 下搅拌反应 2 小时, 再加入 4E (2.08 g, 6.31 mmol), 在 80 °C 下搅拌反应 12 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 残留物通过制备液相 (仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水(含千分之一的三氟乙酸); 梯度: 20%-70%乙腈等梯度洗脱; 循环时间: 15 分钟) 分离纯化得到化合物 24 (91.8 mg, 产率 3.79%)。

LCMS $m/z = 462.1 [M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.44 (t, 1H), 4.24 (t, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 2.47-2.40 (m, 2H)。

实施例 25



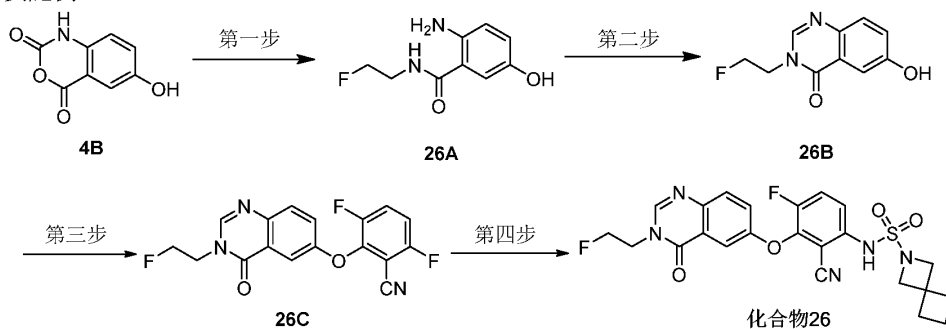
第一步: 在 25 mL 反应瓶中, 依次加入化合物 1 (180 mg, 0.38 mmol)、劳森试剂(768 mg, 1.90 mmol) 和干燥的四氢呋喃(9 mL), 加完后在 80 °C 下搅拌反应 4 小时, 反应液直接减压浓缩, 残留物通过柱层析分离纯化 (DCM/MeOH = 15/1) 得到粗品, 通过制备液相分离纯化得到化合物 25 (35 mg, 产率 19%)。

LCMS $m/z = 486.1 [M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.41 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.89 (dd, 2H), 7.77 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 4H), 2.09 (t, 4H), 1.78 – 1.65 (m, 2H)。

^{19}F NMR (377 MHz, $DMSO-d_6$) δ -127.24 (s)。

实施例 26



第一步: 在 250 mL 反应瓶中, 将 2-氟乙胺盐酸盐(9.0 g, 90.53 mmol)溶于水(80 mL)中, 在冰水浴下加入氢氧化钠(3.3 g, 82.54 mmol)的水溶液, 搅拌 30 分钟后再加入 4B (4.0 g, 22.29 mmol), 在室温下搅拌 4 小时。反应完全后减压浓缩, 残留物以二氯甲烷(100 mL)与甲醇(50 mL)的混合溶剂溶解, 过滤后将滤液减压浓缩, 残留物通过柱层析分离纯化 (PE/EA = 1/1) 得到 26A (3.8 g, 产

率 86%)。

LCMS $m/z = 199.10$ $[M+H]^+$;

第二步：在 20 mL 微波管中，将 26A(1.5 g, 8.58 mmol)溶于原甲酸三乙酯(10 mL)中，将反应液升温至 185℃反应 2 小时，反应结束后过滤，将所得滤饼旋干得到 26B (1.6 g, 产率 89%)。

5 LCMS $m/z = 209.10$ $[M+H]^+$;

第三步：在 100 mL 反应瓶中，将 26B(1.5 g, 7.20 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)中，在冰水浴下缓慢加入碳酸铯(3.52 g, 10.80 mmol)，在室温下搅拌 30 分钟后，在冰水浴下缓慢滴加 2, 3, 6-三氟苯腈(1.36 g, 8.64 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液，加完后在室温下反应 2 小时。反应液用乙酸乙酯(100 mL)稀释，依次用水(100 mL×1)、饱和食盐水(100 mL×1)洗涤，
10 有机层用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩，残留物通过柱层析分离纯化(PE/EA = 2/1)得到 26C (1.35 g, 产率 54%)。

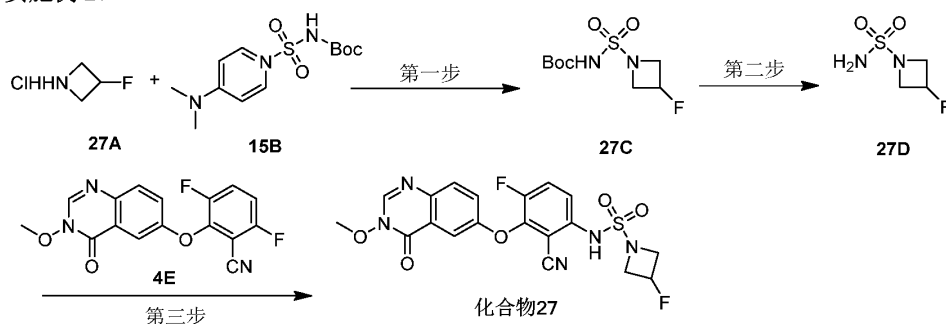
LCMS $m/z = 346.10$ $[M+H]^+$;

第四步：在 100 mL 反应瓶中，依次加入 26C(0.4 g, 1.16 mmol)、1B(0.31 g, 1.74 mmol)、碳酸铯(0.76 g, 2.32 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)，加完后在 100 °C 下反应 12 小时，反应液
15 中加入乙酸乙酯(30 mL)，然后用水(30 mL×2)洗，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物通过制备液相(仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire® Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含千分之一的三氟乙酸)；梯度：20%-70%乙腈等梯度洗脱；循环时间：10 分钟)分离纯化得到化合物 26(320 mg, 产率 55%)。

20 LCMS $m/z = 502.10$ $[M+H]^+$;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 4.79-4.62 (m, 2H), 4.36-4.25 (m, 2H), 3.83 (s, 4H), 2.09 (t, 4H), 1.78-1.69 (m, 2H)。

实施例 27



25

第一步：在 100 mL 的单口瓶中，将 27A(1.0 g, 8.96 mmol) 溶于干燥的乙腈(15 mL) 中，加入 15B(2.71 g, 8.96 mmol)，和三乙胺(1.81 g, 17.96 mmol) 加毕后在 30 °C 下搅拌反应 1 h。反应完全后，将反应液浓缩后所得固体即为化合物 27C，无需纯化，直接进行下一步反应。

第二步：将化合物 27C、二氯甲烷(12 mL)加入单口瓶中，加入三氟乙酸(6 mL)，在室温下反应
30 2 小时。浓缩之后粗品用硅胶柱层析纯化(石油醚：乙酸乙酯=3:1)得到化合物 27D(800 mg, 两步总产率 57.9%)。

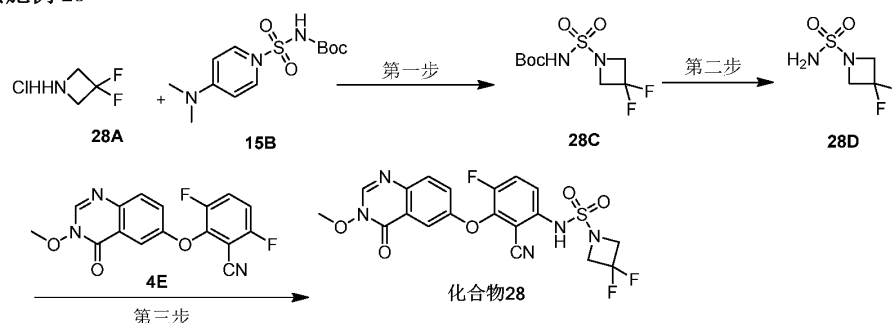
第三步：在 100 mL 的单口瓶中，将 27D(0.45 g, 2.92 mmol) 溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(6 mL) 中，缓慢加入碳酸铯(0.95 g, 2.92 mmol)，4E(800 mg, 2.43 mmol)加毕后在 80 °C 下搅拌反应 6 h。反应完全后，将反应液过滤，滤液浓缩后所得油状液体，残留物通过中压制备（仪器：Biotage Isolera One；色谱柱：C18 spherical 20-35um 100A 80g (Agela Technologies)）；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水；梯度：5%-90%乙腈等梯度洗脱；循环时间：20 分钟；保留时间：7.5 分钟)分离纯化得到化合物 27(85 mg，收率 7.5%)。

LCMS $m/z = 464.1$ $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.63 (s, 1H), 7.96 – 7.78 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 5.47-5.28 (m, 1H), 4.25-4.16 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.04 – 3.95 (m, 2H)。

^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.63 (s), -177.31 (s)。

实施例 28



第一步：在 100 mL 的单口瓶中，将 28A(1.0 g, 7.72 mmol) 溶于干燥的乙腈(15 mL) 中，加入 15B (2.33 g, 7.72 mmol)和三乙胺 (1.56 g, 15.44 mmol)，加毕后在 30 °C 下搅拌反应 1 h。反应完全后，将反应液浓缩后所得固体即为化合物 28C 粗品，无需纯化，直接进行下一步反应。

第二步：将化合物 28C (粗品)、二氯甲烷(12 ml)加入单口瓶中，加入三氟乙酸(6 ml)，在室温下反应 2 小时。浓缩之后粗品用硅胶柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯=3:1）得到化合物 28D(670 mg，两步总产率 56.30%)。

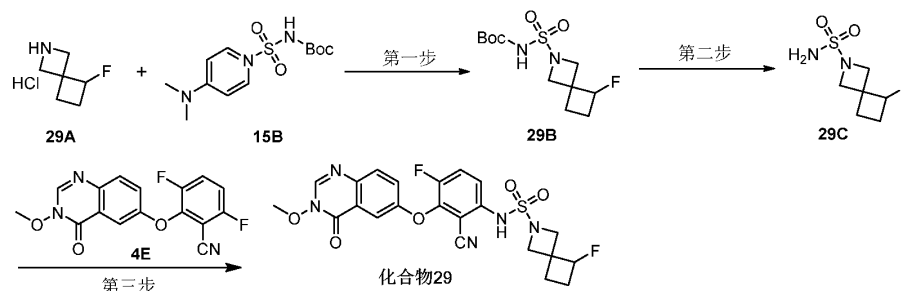
第三步：在 100 mL 的单口瓶中，将 28D(0.47 g, 2.74 mmol) 溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(6 mL) 中，缓慢加入碳酸铯(0.89 g, 2.74 mmol)，4E(750 mg, 2.28 mmol)加毕后在 80 °C 下搅拌反应 6 h。反应完全后，将反应液过滤，滤液浓缩后所得油状液体，残留物通过中压制备（仪器：Biotage Isolera One；色谱柱：C18 spherical 20-35um 100A 80g (Agela Technologies)）；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水；梯度：5%-90%乙腈等梯度洗脱；循环时间：20 分钟；保留时间：8 分钟)分离纯化得到化合物 28(180 mg，收率 16.4%)。

LCMS $m/z = 482.1$ $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.41 (t, 4H), 4.05 (s, 3H)。

^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -90.00 (s), -126.12. (s)。

实施例 29



第一步：在 100 mL 单口瓶中，将化合物 29A (0.4 g, 2.64 mmol) 溶于乙腈(25 mL) 中，再加入 15B (1.10 g, 3.64 mmol)，加毕后在 40℃下反应 3 小时。反应完全后，将反应液浓缩得到化合物 29B (1.5 g, 粗品)，直接进行下一步反应。

- 5 第二步：在 100 mL 单口瓶中,将化合物 29B (1.5 g, 5.10 mmol)溶于二氯甲烷(30 mL)中，再加入三氟乙酸(10 mL)，室温下反应 2 小时。反应结束后浓缩，残留物经柱层析纯化（PE/EA = 1/1）得到化合物 29C (420 mg, 产率 43%)。

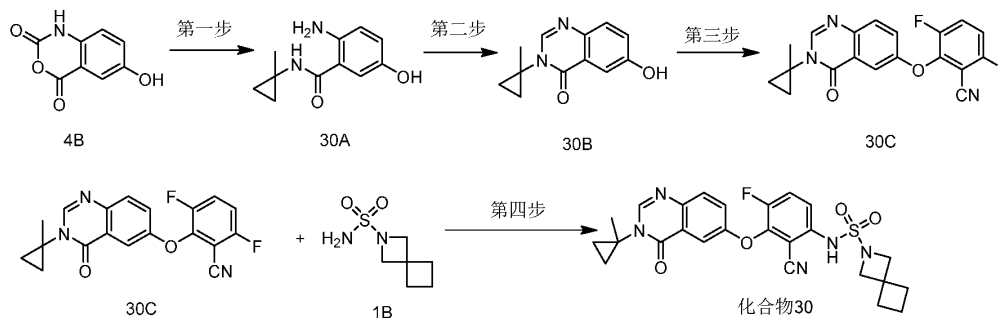
LCMS $m/z = 502.10 [M+H]^+$;

- 第三步：在 100 mL 单口瓶中，将化合物 4E (0.5 g, 1.52 mmol) 溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)中，加入碳酸铯(1.0 g, 3.07 mmol)后，在 50 °C 下搅拌反应 0.5 h。再滴加 29C(0.42 g, 2.16 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液，加完后反应液在 100 °C 下搅拌 12h。反应结束后过滤，将滤液浓缩，所得残留物通过制备液相（仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire® Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含千分之一的三氟乙酸)；梯度：20%-70%乙腈等梯度洗脱；循环时间：10 分钟)分离纯化得到化合物 29 (80 mg, 产率 10%)。

LCMS $m/z = 504.10 [M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 5.04-4.84 (m, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.94 (d, 1H), 3.86-3.79 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 1H), 2.02-1.78 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 1H)。

20 实施例 30



第一步：在 250 mL 的单口瓶中，将 4B(4 g, 22.29 mmol)溶于氢氧化钠(2.85 g, 71.33 mmol)的水溶液(40 mL)中，加入 1-甲基环丙胺盐酸盐(8.39 g, 78.02 mmol)，在室温下搅拌反应过夜。反应完全后，减压浓缩反应液，残留物以二氯甲烷(200 mL)与甲醇(10 mL)混合溶剂溶解，用无水硫酸钠干燥，以硅藻土铺垫过滤，滤液减压浓缩，残留物通过柱层析分离纯化（DCM/MeOH = 20/1）

得到 30A(4.0 g, 产率 87%)。

第二步：在 50 mL 的单口瓶中，将 30A(4.0 g, 19.39 mmol)溶于原甲酸三甲酯(32 mL)中，加毕后在 105 °C 下搅拌反应 4 h。反应完全后，减压浓缩反应液，残留物以石油醚打浆纯化，过滤固体并干燥得到 30B(2.4 g, 产率 57%)。

5 LCMS $m/z = 217.1 [M+H]^+$;

第三步：在 100 mL 的单口瓶中，将 30B(2.0 g, 9.25 mmol) 溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(40 mL) 中，在冰浴下，缓慢加入碳酸铯(3.62 g, 11.1 mmol)，加毕后在室温下搅拌反应 0.5 h。在冰浴下，缓慢滴加 2,3,6-三氟苯腈(1.45 g, 9.25 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)溶液，加毕后在室温下搅拌反应 1 h。反应完全后，将反应液倒入到冰水(250 mL)中，搅拌 30 min，过滤，所得固体干燥后以石油醚(100 mL)与乙酸乙酯(10 mL)混合溶剂打浆纯化，过滤固体并干燥得到 30C(2.5 g, 产率 76%)。

LCMS $m/z = 354.1 [M+H]^+$;

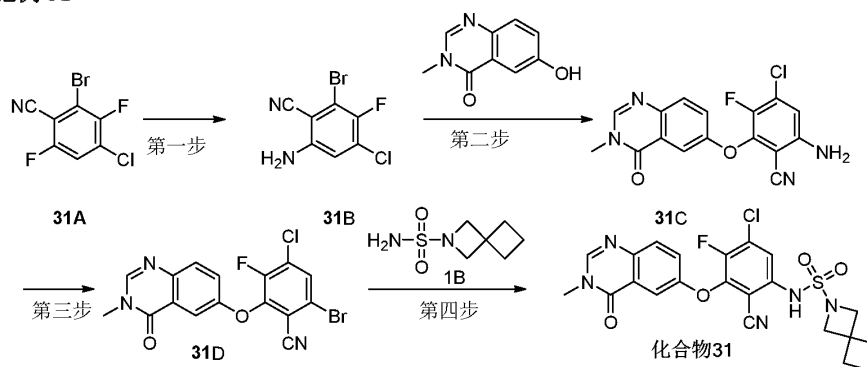
第四步：在 100 mL 的单口瓶中，将化合物 1B(240 mg, 1.36 mmol) 溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(8 mL) 中，在冰浴下，缓慢加入碳酸铯(552 mg, 1.69 mmol)，加毕后在 50 °C 下搅拌反应 0.5 h。在冰浴下，缓慢滴加化合物 30C(400 mg, 1.13 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)溶液，加毕后在 100 °C 下搅拌反应 6 h。反应完全后，将反应液倒入到冰水(50 mL)中，搅拌 30 min，过滤，所得固体干燥后通过制备液相（仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire® Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含千分之一的三氟乙酸)；梯度：20%-70%乙腈等梯度洗脱；循环时间：15 分钟)分离纯化得到化合物 30(240 mg, 产率 42%)。

LCMS $m/z = 510.2 [M+H]^+$;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.38 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93 – 7.84 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 3.84 (s, 4H), 2.10 (t, 4H), 1.75 (dd, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.06 (t, 2H), 0.94 (t, 2H)。

25 ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -127.33 (s)。

实施例 31



第一步：在 250 mL 反应瓶中，依次加入 31A(10 g, 39.61 mmol)、氨水(20 mL)和 1,4-二氧六环(100 mL)，并在 100 摄氏度下搅拌反应 24 h。将反应液萃取（乙酸乙酯）、洗涤、浓缩得到粗产品。柱层析分离（石油醚：乙酸乙酯=1:0-0:1）得到 31B(8.5 g, 产率 86.02%)。

30

第二步：在 50 mL 反应瓶中，依次加入 31B (2 g, 8.02 mmol)、6-羟基-3-甲基喹啉-4(3H)-酮(CAS:19181-69-2, 2.31 g, 12.03 mmol)、18 冠 6(2.12 g, 8.02 mmol)、碳酸钾(3.33 g, 24.06 mmol)和 N-甲基吡咯烷酮(20 mL)，加完后在 110 °C 下搅拌反应 12 小时。将反应液萃取（乙酸乙酯）、洗涤、浓缩得到粗产品。柱层析分离（石油醚：乙酸乙酯=1:0-0:1）得到 31C (500 mg, 产率 17.28%)。

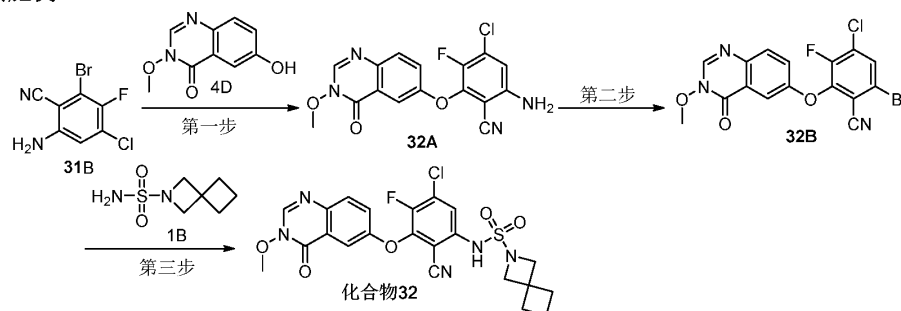
第三步：在 50 mL 反应瓶中，依次加入 31C (0.25 g, 0.73 mmol)、溴化铜 (0.49 g, 2.19 mmol)、亚硝酸叔丁酯(0.23 g, 2.19 mmol)和乙腈(3 mL)，加完后在室温下搅拌反应 1 小时。将反应液萃取（乙酸乙酯）、洗涤、浓缩得到粗产品。柱层析分离（石油醚：乙酸乙酯=1:0-0:1）得到 31D (250 mg, 产率 83.81%)。

第四步：在 50 mL 反应瓶中，依次加入 31D (250 mg, 0.61 mmol)、1B(0.22 g, 1.22 mmol)、碳酸钾(100 mg, 0.73 mmol)、Xantphos(71 mg, 0.12 mmol)、Pd₂(dba)₃(56 mg, 0.06 mmol)和 1,4-二氧六环(5 mL)，在 120 °C 下搅拌反应 5 小时。反应液过滤，滤液减压浓缩，残留物通过制备液相分离纯化得到化合物 31(88.1 mg, 产率 28.6%)。

LCMS m/z = 504.8 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.64-7.56 (m, 3H), 3.99 (s, 4H), 3.60 (s, 3H), 2.20 (t, 4H), 1.89-1.81 (m, 2H)。

实施例 32



第一步：在 50 mL 反应瓶中，依次加入 31B (2 g, 8.02 mmol)、4D (2.31 g, 12.03 mmol)、18 冠 6(2.12 g, 8.02 mmol)、碳酸钾(3.33 g, 24.06 mmol)和 N-甲基吡咯烷酮(20 mL)，加完后在 110 °C 下搅拌反应 12 小时。将反应液萃取（乙酸乙酯）、洗涤、浓缩得到粗产品。柱层析分离（石油醚：乙酸乙酯=1:0-0:1）得到 32A (500 mg, 产率 17.28%)。

第二步：在 50 mL 反应瓶中，依次加入 32A (0.13 g, 0.36 mmol)、溴化铜 (0.24 g, 1.08 mmol)、亚硝酸叔丁酯(0.11 g, 1.08 mmol)和乙腈(3 mL)，加完后在室温下搅拌反应 2 小时。将反应液萃取（乙酸乙酯）、洗涤、浓缩得到粗产品。柱层析分离（石油醚：乙酸乙酯=1:0-0:1）得到 32B (90 mg, 产率 58.88%)。

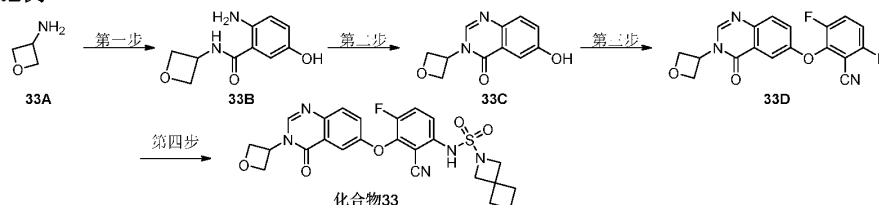
第三步：在 50 mL 反应瓶中，依次加入 32B (90 mg, 0.21 mmol)、1B(74 g, 0.42 mmol)、碳酸钾(35 mg, 0.25 mmol)、Xantphos(24 mg, 0.04 mmol)、Pd₂(dba)₃(19 mg, 0.02 mmol)和 1,4-二氧六环(3 mL)，在 120 °C 下搅拌反应 5 小时。反应液过滤，滤液减压浓缩，残留物通过制备液相（仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire® Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含千分之一的三氟乙酸)；梯度：20%-70%乙腈等梯度洗脱；循环时间：

15 分钟)分离纯化得到化合物 32(18.28 mg, 产率 16.74%)。

LCMS $m/z = 520.9 [M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.66-7.59 (m, 3H), 4.17 (s, 3H), 3.99 (s, 4H), 2.20 (t, 4H), 1.89-1.81 (m, 2H)。

5 实施例 33



第一步：将 33A (2.92 g, 39.98 mmol) 与水(40 mL)加入到 250 mL 的单口瓶中，并于 0-5°C 下加入 4B(2.10 g, 11.76 mmol)，并于室温下反应 4hrs。反应完全后，将反应浓缩，用柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇=10/1)得到 33B(2.2 g, 产率 89%)。

10 LCMS $m/z = 209.1 [M+H]^+$;

第二步：在 100 mL 的单口瓶中，将 33B(2.0 g, 9.61 mmol) 加入到原甲酸三甲酯(20 mL)中，并在 105°C 反应过夜。反应完全后，冷却至室温，将反应浓缩后，用柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/2)得到 33C(870 mg, 产率 41%)。

LCMS $m/z = 219.1 [M+H]^+$;

15 第三步：在 25 mL 的单口瓶中，将 33C(0.87 g, 3.99 mmol) 溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL) 中，在冰浴下，缓慢加入碳酸铯(1.56 g, 4.79 mmol)，加毕后在室温下搅拌反应 0.5 h。在冰浴下，缓慢滴加 2,3,6-三氟苯腈(0.66 g, 4.19 mmol)，加毕后在室温下搅拌反应过夜。反应完全后，向反应体系中加入乙酸乙酯(15 mL)稀释反应，再加入水(20 mL)淬灭反应，并用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取，有机相用水(20 mL×2)洗涤，有机相浓缩后用柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得到 33D
20 (0.71 g, 产率 50%)。

LCMS $m/z = 356.2 [M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.39 (s, 1H), 8.00 – 7.94(m, 1H), 7.82- 7.80(d, 1H), 7.76-7.73 (dd,1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 5.55-4.47 (p, 1H), 4.97-4.93 (t, 2H), 4.89-4.85 (t, 2H)。

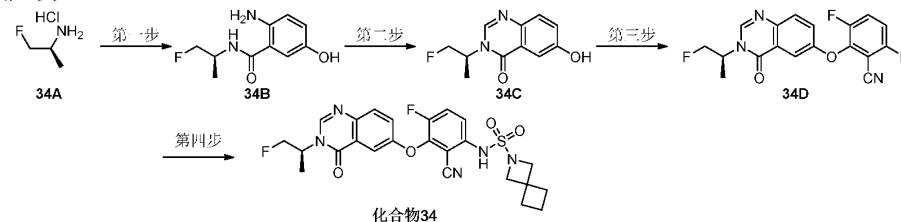
25 第四步：在 25 mL 的单口瓶中，将 1B(0.22 g, 1.24 mmol)、碳酸铯(0.44 g, 1.36 mmol)加入到干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL) 中，并于 50 °C 下反应 30min 后，于 50 °C 下滴加 33D(0.40 g, 1.13 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)溶液，加毕后在 80 °C 下搅拌反应 4hrs。反应完全后，将反应过滤，滤液通过制备液相纯化(仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire® Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含千分之一的三氟乙酸)；梯度：20%-70%乙腈等梯度洗脱；循环时间：15 分钟)分离纯化得到 220mg 固体，
30 固体用柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得到化合物 33(160 mg, 产率 27%)。

LCMS $m/z = 512.6 [M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.37 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.72-7.69 (dd,1H), 7.55-7.52 (dd, 1H), 7.37-7.36 (d,1H), 5.53-5.45 (p, 1H), 4.96-4.92 (t, 2H), 4.88-4.84 (t, 2H), 3.83 (s, 4H), 2.12-2.08 (t, 4H), 1.78 – 1.70 (m, 2H)。

^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127.30 (s)。

实施例 34



第一步：将 34A (2.00 g, 17.57 mmol) 与水 (20 mL) 加入到 250 mL 的单口瓶中，并于 0-5°C 下缓慢滴加氢氧化钠 (0.62 g, 15.62 mmol) 的水 (20 mL) 溶液，并在 0-5°C 下反应 10 min，然后于 0-5°C 下加入 4B (0.87 g, 4.88 mmol)，并于室温下反应 4 hrs。反应完全后，将反应浓缩后，用柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 得到 34B (0.83 g，产率 80%)。

LCMS m/z = 213.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

第二步：在 100 mL 的单口瓶中，将 34B (0.72 g, 3.39 mmol) 加入到原甲酸三甲酯 (10 mL) 中，在 105°C 反应过夜。反应完全后，冷却至室温，将反应浓缩后，用柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=1/2) 得到 34C (280 mg，产率 37%)。

LCMS m/z = 223.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

第三步：在 25 mL 的单口瓶中，将 34C (0.28 g, 1.26 mmol) 溶于干燥的 N,N -二甲基甲酰胺 (4 mL) 中，在冰浴下，缓慢加入碳酸铯 (0.49 g, 1.51 mmol)，加毕后在室温下搅拌反应 0.5 h。在冰浴下，缓慢滴加 2,3,6-三氟苯腈 (0.22 g, 1.39 mmol)，加毕后在室温下搅拌反应过夜。反应完全后，向反应体系中加入乙酸乙酯 (10 mL) 稀释反应，再加入水 (10 mL) 淬灭反应，并用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 2) 萃取，有机相用水 (10 mL $\times$ 2) 洗涤，有机相浓缩后用柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 得到 34D (0.25 g，产率 55%)。

LCMS m/z = 360.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

第四步：在 25 mL 的单口瓶中，将 1B (0.13 g, 0.73 mmol)、碳酸铯 (0.27 g, 0.84 mmol) 加入到干燥的 N,N -二甲基甲酰胺 (6 mL) 中，并于 50 °C 下反应 30 min 后，于 50 °C 下滴加 34D (0.25 g, 0.70 mmol) 的 N,N -二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶液，加毕后在 80 °C 下搅拌反应 4 hrs。反应完全后，将反应过滤，滤液通过制备液相纯化 (仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire@ Prep C18 (19 mm $\times$ 150 mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水 (含千分之一的三氟乙酸)；梯度：20%-70% 乙腈等梯度洗脱；循环时间：15 分钟) 分离纯化得到化合物 34 (110 mg，产率 30%)。

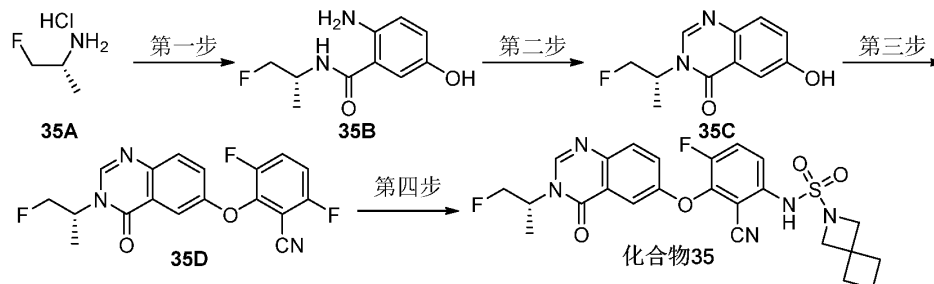
LCMS m/z = 516.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.37 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.90-7.85 (dd, 1H), 7.82-7.79 (d, 1H), 7.73-7.70 (dd, 1H), 7.56-7.52 (dd, 1H), 7.38-7.37 (d, 1H), 5.13-5.04 (m, 1H), 4.90-4.85 (dd, 0.5H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.65-4.62 (dd, 0.5H), 3.84 (s, 4H), 2.11-2.07 (t, 4H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.45-1.44 (m,

3H)。

^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -72.80 (s), -127.34 (s)。

实施例 35



- 5 第一步：将 35A (2.50 g, 22.01 mmol) 与水 (25 mL) 加入到 250 mL 的单口瓶中，并于 0-5°C 下缓慢滴加氢氧化钠 (0.79 g, 19.78 mmol) 的水 (25 mL) 溶液，并在 0-5°C 下反应 10 min，然后于 0-5°C 下加入 4B (1.10 g, 6.18 mmol)，并于室温下反应 4 hrs。反应完全后，将反应浓缩后，用柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 得到 35B (0.65 g，产率 49%)。

LCMS m/z = 213.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

- 10 第二步：在 100 mL 的单口瓶中，将 35B (0.72 g, 3.39 mmol) 加入到原甲酸三乙酯 (10 mL) 中，在微波下 180°C 反应 2.5 hrs。反应完全后，冷却至室温，将反应浓缩后，得到粗品 35C，直接进行下一步反应。

LCMS m/z = 223.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

- 15 第三步：在 25 mL 的单口瓶中，将粗品 35C 溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中，在冰浴下，缓慢加入碳酸铯 (1.1 g, 3.41 mmol)，加毕后在室温下搅拌反应 0.5 h。在冰浴下，缓慢滴加 2,3,6-三氟苯腈 (0.49 g, 3.12 mmol)，加毕后在室温下搅拌反应过夜。反应完全后，向反应体系中加入乙酸乙酯 (20 mL) 稀释反应，再加入水 (20 mL) 淬灭反应，并用乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取，有机相用水 (20 mL × 2) 洗涤，有机相浓缩后用柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 得到 35D (0.16 g，产率 15%)。

- 20 LCMS m/z = 360.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

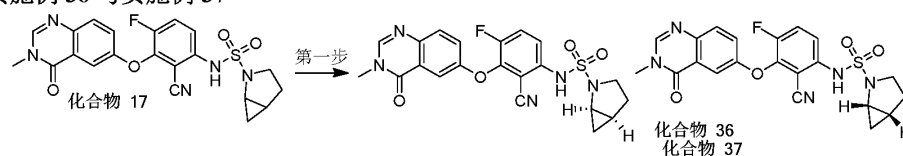
- 第四步：在 25 mL 的单口瓶中，将 1B (83.27 mg, 0.47 mmol)、碳酸铯 (0.17 g, 0.54 mmol) 加入到干燥的 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中，并于 50 °C 下反应 30 min 后，于 50 °C 下滴加 35D (0.16 g, 0.45 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 溶液，加毕后在 80 °C 下搅拌反应 3 hrs。反应完全后，将反应过滤，滤液通过制备液相纯化 (仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire@ Prep C18 (19 mm × 150 mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水 (含千分之一的三氟乙酸)；梯度：20%-70% 乙腈等梯度洗脱；循环时间：15 分钟) 分离纯化得到化合物 35 (105 mg，产率 45%)。

LCMS m/z = 516.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

- 30 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.37 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.90–7.79 (m, 2H), 7.73–7.70 (dd, 1H), 7.56–7.52 (dd, 1H), 7.38–7.37 (d, 1H), 5.13–5.04 (m, 1H), 4.89–4.85 (dd, 0.5H), 4.78–4.73 (m, 1H), 4.65–4.62 (dd, 0.5H), 3.83 (s, 4H), 2.11–2.07 (t, 4H), 1.77–1.70 (m, 2H), 1.46–1.44 (d, 3H)。

^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -74.66 (s), -129.42 (s)。

实施例 36 与实施例 37



化合物 17(300 mg)通过手性 SFC 拆得分 P1(保留时间: 0.588 min, 设定为化合物 36)、P2(保留时间: 0.694 min, 设定为化合物 37)。拆分方法: 仪器名称: Waters 150 Prep-SFC F; 色谱柱: Chiralcel AD-Column; 流动相: A for CO₂ and B for 0.1%NH₃•H₂O in MEOH and ACN; 梯度: 等度洗脱, 流动相 B 含量 35%; 流速: 120mL/min。样品制备: 将化合物溶于乙腈中, 浓度为 10 mg/mL; 注射: 每次进样 2.0 mL; 处理: 分离后, 通过旋转蒸发器在 35°C 下浓缩, 然后在 -80°C 下通过冻干机干燥溶剂, 得到化合物 36 (86 mg, 29%)、化合物 37(74 mg, 25%)。

化合物 36:

LCMS $m/z = 456.1 [M+H]^+$;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.40 – 3.34 (m, 1H), 3.17 (dd, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.96 (dd, 1H), 1.60 (dt, 1H), 0.81 – 0.75 (m, 1H), 0.50 (dd, 1H)。

¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -128.22 (s)。

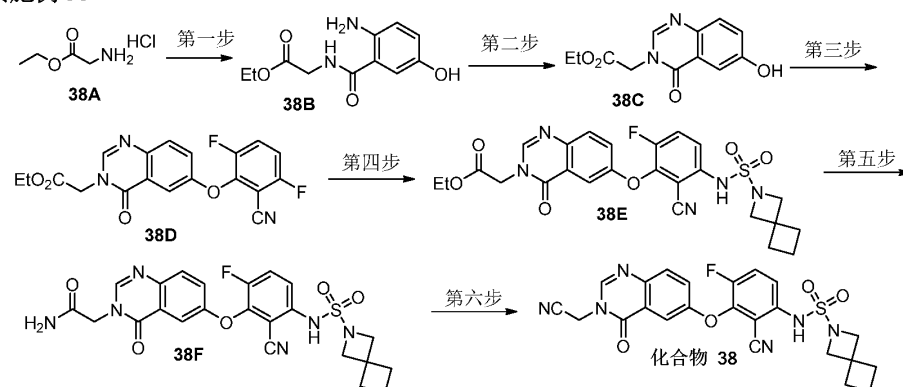
化合物 37:

LCMS $m/z = 456.1 [M+H]^+$;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.98 (d, 1H), 1.60 (s, 1H), 0.78 (s, 1H), 0.50 (d, 1H)。

¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -128.22 (s)。

实施例 38



第一步: 将 38A(16.66 g, 119.37 mmol)与水(120 mL)加入到 1000 mL 的单口瓶中, 并于 0-5°C 下缓慢滴加氢氧化钠(4.29 g, 107.30 mmol)的水(120 mL)溶液, 并在 0-5°C 下反应 10min, 然后于 0-5°C 下加入 6-羟基-2H-苯并[d][1,3]恶嗪-2,4(1H)-二酮(6.00 g, 33.53 mmol), 并于室温下反应 4hrs。反应完全后, 将反应浓缩后, 用柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇=10/1)得到 38B(3.0 g, 产率 37.56%)。

LCMS $m/z = 239.1 [M+H]^+$;

第二步：在 100 mL 的单口瓶中，将 38B(2.7 g, 11.33 mmol)加入到干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(30 mL)中，于室温下加入原甲酸三乙酯(30 mL)，在 150°C 反应 4hrs。反应完全后，冷却至室温，将反应浓缩后，得到粗品 38C,直接进行下步反应。

LCMS $m/z = 249.1 [M+H]^+$;

- 5 第三步：在 25 mL 的单口瓶中，将 38C 溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(30 mL) 中，在冰浴下，缓慢加入碳酸铯(4.11 g, 13.54 mmol)，加毕后在室温下搅拌反应 0.5 h。在冰浴下，缓慢滴加 2,3,6-三氟苯腈(1.95 g, 12.41 mmol)，加毕后在室温下搅拌反应过夜。反应完全后，向反应体系中加入乙酸乙酯(100 mL)稀释反应，再加入水(100 mL)淬灭反应，并用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取，有机相用水(100 mL×2)洗涤，有机相浓缩后用柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1)得到 38D(2.4 g, 产率 55%)。

LCMS $m/z = 386.2 [M+H]^+$;

- 第四步：在 25 mL 的单口瓶中，将 1B(1.32 g, 7.48 mmol)、碳酸铯(3.04 g, 9.37 mmol)加入到干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL) 中，并于 50 °C 下反应 30min 后，于 50 °C 下滴加 38D(2.40 g, 6.23 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)溶液，加毕后在 80 °C 下搅拌反应过夜。反应完全后，将反应过滤，滤液有机相浓缩后用柱层析纯化(二氯甲烷/石油醚=10/1)得到化合物 38E(2.1 g, 产率 62%)。

LCMS $m/z = 542.4 [M+H]^+$;

第五步：在 25 mL 的单口瓶中，将 38E(2.00 g, 3.69 mmol)加入到甲醇(5 mL) 中，并于 0 -5°C 下滴加氨水甲醇溶液(7.0 M, 40mL)，加毕后在室温下搅拌反应过夜。反应完全后，将反应液浓缩，得到化合物 38F(粗品)，直接进行下步反应。

- 20 LCMS $m/z = 513.1 [M+H]^+$;

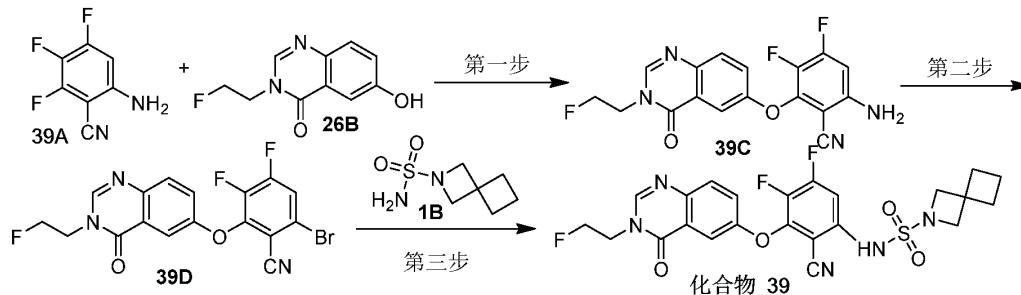
第六步：在 25 mL 的单口瓶中，将 38F(0.21 g, 0.41 mmol)加入到干燥的二氯甲烷(6 mL) 中，并于 0-5 °C 下加入伯吉斯试剂(195.41 g, 0.82 mmol)，加毕后在室温下搅拌反应过夜。将反应过滤，滤液通过制备液相纯化(仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire® Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含千分之一的三氟乙酸)；梯度：20%-70%乙腈等梯度洗脱；循环时间：15 分钟)分离纯化得到化合物 38(35 mg, 产率 17%)。

LCMS $m/z = 495.1 [M+H]^+$;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 2H), 7.75-7.73 (dd, 1H), 7.56-7.52 (dd, 1H), 7.44-7.43 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.84 (s, 4H), 2.11-2.08 (t, 4H), 1.78 – 1.70 (m, 2H)。

- 30 ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -127.33 (s)。

实施例 39



第一步：在 100 mL 的单口瓶中，将 26B(627 mg, 3.01 mmol)、39A(701 mg, 3.01 mmol)、碳酸铯(1.47 g, 4.51 mmol)溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(25 mL) 中，加毕后在室温下搅拌反应 2 h。反应完全后，将反应液以乙酸乙酯(200 mL)稀释，有机相以水(60 mL)洗涤两次，以饱和食盐水(50 mL)洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后通过柱层析纯化 (PE:EA=1: 1) 得到化合物 39C(800 mg, 产率: 74 %)。

第二步：将化合物 39C (800 mg, 2.22 mmol)、溴化铜(992 mg, 4.44 mmol)、乙腈(40 ml)加入单口瓶中，冰浴下缓慢滴加亚硝酸叔丁酯(458 mg, 4.44 mmol)，加毕后在室温下反应 1 小时。反应完全后，硅藻土铺垫，过滤，滤液浓缩之后残余物经柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯(v/v)= 1:0 -0:1) 得到化合物 39D(814 mg, 产率: 86%)。

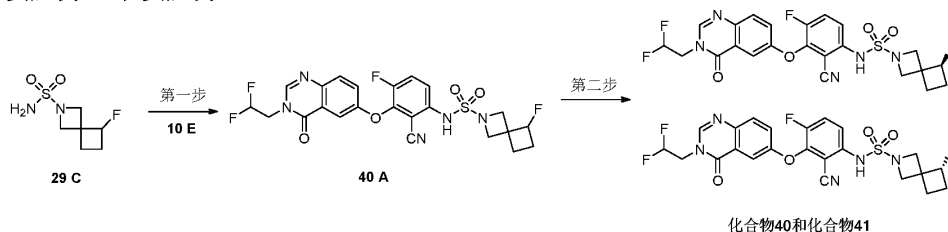
第三步：在 100 mL 的单口瓶中，将 39D(550 mg, 1.30 mmol)、39E(275 mg, 1.56 mmol)、2-二-叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(110 mg, 0.26 mmol)、烯丙基氯化钨(71 mg, 0.20 mmol)、碳酸钾(629 mg, 4.55 mmol)溶于干燥的甲基四氢呋喃(40 mL) 中，加毕后置换氮气，在 70 °C 下搅拌反应 5 h。反应完全后，将反应液过滤，滤液浓缩，所得油状液体通过柱层析纯化 (DCM:EA=1: 2) 得化合物粗品，粗品通过制备液相 (仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm) ; 流动相组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水(含千分之一的三氟乙酸); 梯度: 30%-70%乙腈等梯度洗脱; 循环时间: 15 分钟) 分离纯化得到化合物 39(210 mg, 产率: 31%)。

LCMS $m/z = 520.50 [M+H]^+$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.34 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 4.72 (dt, 2H), 4.32 (dt, 2H), 3.85 (s, 4H), 2.10 (t, 4H), 1.79 – 1.68 (m, 2H)。

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121.46 (s), -150.87 (s), -222.31 (s)。

实施例 40 和实施例 41:



第一步：在 25 mL 的单口瓶中，将 29C(0.400 g, 2.06 mmol)、碳酸铯(1.01 g, 3.09 mmol)加入到干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL) 中，并于 50 °C 下反应 30min 后，于 50 °C 下滴加 10E(0.748 g, 2.06 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)溶液，加毕后在 100 °C 下搅拌反应过夜。反应完全后，将反应液过滤，滤饼用 N,N-二甲基甲酰胺(4 mL)，滤液浓缩后用水(15 mL)、乙酸乙酯(10 mL)溶解，分液，水相用乙酸乙酯(10 mL)萃取一次后，用饱和氯化铵溶液调节 pH 至 7 左右，然后水相用二氯甲烷(20 mL×3)萃取，有机相用无水硫酸钠干燥浓缩后，得到 40A 粗品，粗品直接进行下一步反应。

LCMS $m/z = 538.5 [M+H]^+$;

第二步：粗品 40A 通过手性 SFC 拆分得 P1(保留时间: 14.73 min, 设定为化合物 40)与 P2(保留时间: 24.02 min, 设定为化合物 41)。拆分方法: 仪器名称: Waters 150 SFC; 色谱柱: AD; 流

动相: A for CO₂ and B for IPA+MeOH (0.05%NH₃·H₂O); 流速: 42mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 25°C; 吸收波长: 220nm 循环时间: 40 min)。样品制备: 将化合物溶于甲醇中, 浓度为 40mg/mL; 注射: 每次进样 5 mL; 处理: 分离后, 通过旋转蒸发器在 35°C下浓缩, 然后在-80°C下通过冻干机干燥溶剂, 得到 P1 和 P2。

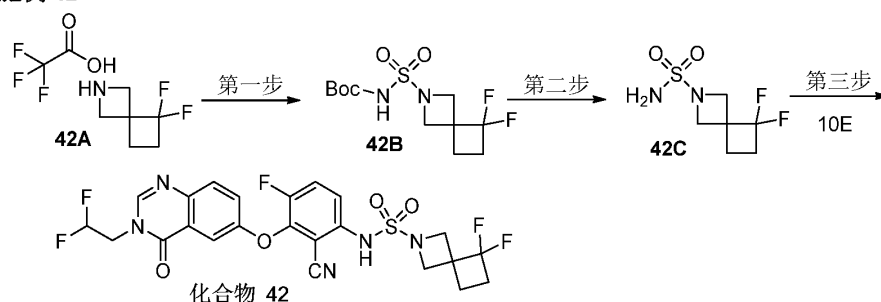
5 化合物 40: (P1: 120 mg, 11%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.83–7.80 (m, 2H), 7.72–7.69 (dd, 1H), 7.54–7.50 (dd, 1H), 7.43–7.42 (d, 1H), 6.51–6.22 (m, 1H), 5.02–4.99 (dt, 1H), 4.51–4.43 (td, 2H), 4.16–4.14 (d, 1H), 3.92–3.77 (m, 3H), 2.18–2.07 (m, 1H), 2.00–1.79 (m, 2H), 1.69–1.62 (m, 1H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -120.44 (s), -171.59 (s), -216.41 (s)。

10 化合物 41: (P2: 140mg, 13%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.88–7.80 (m, 2H), 7.73–7.70 (dd, 1H), 7.54–7.51 (dd, 1H), 7.43–7.42 (d, 1H), 6.51–6.22 (m, 1H), 5.03–4.99 (dt, 1H), 4.51–4.43 (td, 2H), 4.17–4.15 (d, 1H), 3.93–3.78 (m, 3H), 2.18–2.10 (m, 1H), 2.00–1.79 (m, 2H), 1.69–1.62 (m, 1H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -120.44 (s), -127.17 (s), -171.59 (s)。

15 实施例 42



第一步: 将 42A(420 mg, 1.70 mmol)与乙腈(5 mL)加入到 25 mL 的单口瓶中, 并于 0-5°C 下缓慢滴加三乙胺(0.430 g, 4.25 mmol), (叔丁氧羰基)((4-(二甲基氨基)吡啶-1(4H)基)磺酰基)酰胺 (0.615 g, 2.04 mmol), 并于室温下反应过夜。反应完全后, 将反应浓缩后, 得到粗品 42B, 直接进行下步反应。

LCMS $m/z = 257.1$ $[M+H]^+$;

第二步: 在 25 mL 的单口瓶中, 将粗品 42B 用二氯甲烷(10 mL)溶解, 于 0-5°C 下缓慢滴加三氟乙酸(5 mL), 加毕后于室温下反应过夜。反应完全后, 将反应浓缩后, 有机相浓缩后用柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=2/1)得到, 得到 42C(0.250 g, 产率 70%)。

25 LCMS $m/z = 213.2$ $[M+H]^+$;

第三步: 在 25 mL 的单口瓶中, 将 42C(0.250 g, 1.18 mmol)、碳酸铯(0.577 g, 1.77 mmol)加入到干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL) 中, 并于 50 °C 下反应 30min 后, 于 50 °C 下滴加 10E(0.429 g, 1.18 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)溶液, 加毕后在 80 °C 下搅拌反应过夜。反应完全后, 将反应液过滤, 滤液通过制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水(含千分之一的三氟乙酸); 梯度: 20%-70%乙腈等梯度洗脱; 循环时间: 15 分钟)分离纯化得到化合物 42(110

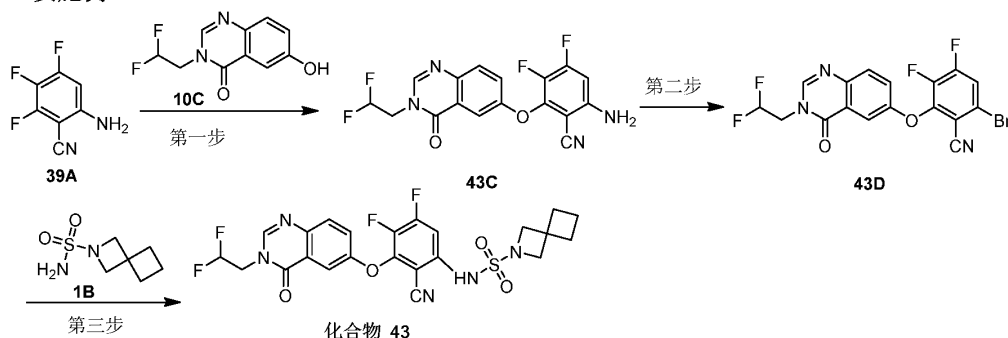
mg, 产率 17%)。

LCMS $m/z = 556.0$ $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.57 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 1H), 7.83-7.80 (d, 1H), 7.73-7.70 (dd, 1H), 7.55-7.52 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.51-6.22 (m, 1H), 4.52-4.43 (m, 2H), 4.08-4.06 (d, 2H), 3.91-3.88 (d, 2H), 2.47 – 2.42 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 2H)。

^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -98.98 (s), -120.45 (s), -126.75 (s)。

实施例 43



第一步：在 100 mL 的单口瓶中，将 10C(700 mg, 3.09 mmol)、39A(720 mg, 3.09 mmol)、碳酸铯(1.53 g, 4.63 mmol)溶于干燥的 N,N -二甲基甲酰胺(25 mL) 中，加毕后在室温下搅拌反应 2 h。反应完全后，将反应液以乙酸乙酯(200 mL)稀释，有机相以水(60 mL)洗涤两次，以饱和食盐水(50 mL)洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后通过柱层析纯化 (PE:EA=1:1) 得到化合物 43C(830 mg, 产率：71%)。

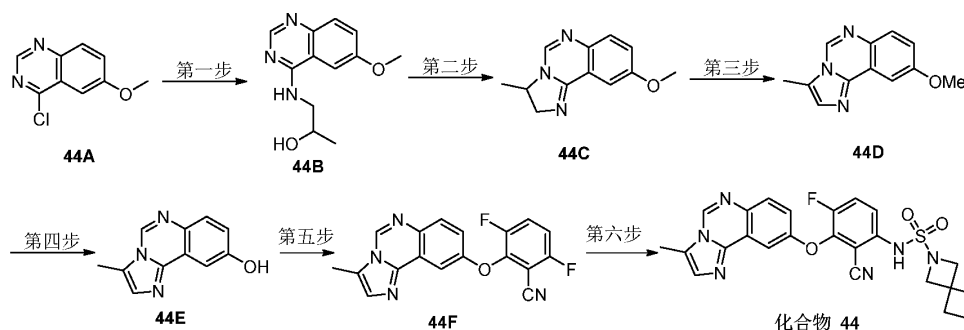
第二步：将化合物 43C (830 mg, 2.22 mmol)、溴化铜(992 mg, 4.44 mmol)、乙腈(40 mL)加入单口瓶中，冰浴下缓慢滴加亚硝酸叔丁酯(458 mg, 4.44 mmol)，加毕后在室温下反应 1 小时。反应完全后，硅藻土铺垫，过滤，滤液浓缩之后残余物经柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=1:0-0:1)得到化合物 43D(800 mg, 产率：82%)。

第三步：在 100 mL 的单口瓶中，将 43D(800 mg, 1.81 mmol)、1B(400 mg, 2.26 mmol)、2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(154 mg, 0.36 mmol)、烯丙基氯化钯(99 mg, 0.27 mmol)、碳酸钾(625 mg, 4.25 mmol)溶于干燥的甲基四氢呋喃(40 mL) 中，加毕后置换氮气，在 70 °C 下搅拌反应 5 h。反应完全后，将反应液过滤，滤液浓缩，所得油状液体通过柱层析纯化 (DCM:EA=1:2) 得化合物粗品，粗品通过制备液相 (仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire® Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含千分之一的三氟乙酸)；梯度：30%-70%乙腈等梯度洗脱；循环时间：15 分钟)分离纯化得到化合物 43(56 mg, 产率：6%)。

LCMS $m/z = 538.1$ $[M+H]^+$ ；

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.35 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 6.52 - 6.23 (m, 1H), 4.49 (td, 2H), 3.83 (s, 4H), 2.08 - 2.11 (m, 4H), 1.77 - 1.70 (m, 2H)。

实施例 44



第一步：将 44A(4.5 g, 23.13 mmol)与异丙醇(50 mL)加入到 250 mL 的单口瓶中，然后再加入三乙胺(4.68 g, 46.26 mmol)，异丙醇胺 (2.08 g, 27.76 mmol)，并于 80°C 下反应 1hr。反应完全后，将反应浓缩后，用乙酸乙酯(50 mL)打浆，过滤，滤饼用石油醚(50 mL)洗涤，得到 44B(5.30 g，产率 98%)。

LCMS $m/z = 234.3 [M+H]^+$;

第二步：在 250 mL 的单口瓶中，加入三氯氧磷(60 mL)，于 0-5°C 下缓慢分批加入 44B(5.3 g, 22.72 mmol)，加毕后于 110°C 下反应 5hrs。反应完全后，反应液浓缩后，于 0-5°C 下缓慢加入水(100 mL)淬灭反应，并用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取，有机相浓缩后用柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得到，得到 44C(3.6 g，产率 73%)。

LCMS $m/z = 216.2 [M+H]^+$;

第三步：将 4C(2.80 g, 13.01 mmol)与乙腈(30 mL)加入到 100 mL 的单口瓶中，再加入氧化铝(2.65 g, 25.99 mmol)、高锰酸钾(3.08 g, 19.49 mmol)，加毕后于室温下搅拌反应过夜。反应完全后，将反应液过滤，滤液浓缩后柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=1/2)得到 44D(0.88 g，产率 31%)。

LCMS $m/z = 214.1 [M+H]^+$;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 7.86-7.84 (d, 1H), 7.74-7.73 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32-7.29 (dd, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)。

第四步：将 4D(0.88 g, 4.13 mmol)与 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)加入到 50 mL 的单口瓶中，再加入乙醇钠(1.04 g, 12.35 mmol)，加毕后用氮气保护，于 130°C 下搅拌反应过夜。反应完全后，将反应液浓缩，加入稀盐酸调节 pH 值至酸性，浓缩后得到残留物，残留物用柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=20/1)得到 44E(0.68 g，产率 82%)。

LCMS $m/z = 200.1 [M+H]^+$;

第五步：在 25 mL 的单口瓶中，将 44E(0.30 g, 1.51 mmol) 溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(8 mL) 中，在冰浴下，缓慢加入碳酸铯(0.74 g, 2.26 mmol)，加毕后在室温下搅拌反应 0.5 h。在冰浴下，缓慢滴加 2,3,6-三氟苯腈(0.28 g, 1.81 mmol)，加毕后在室温下搅拌反应过夜。反应完全后，将反应液过滤，滤液浓缩后用柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得到 44F (0.45 g，产率 88%)。

LCMS $m/z = 337.0 [M+H]^+$;

第六步：在 25 mL 的单口瓶中，将 1B(0.21 g, 1.16 mmol)、碳酸铯(0.47 g, 1.46 mmol)加入到干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL) 中，并于 50 °C 下反应 30min 后，于 50 °C 下滴加 44F(0.36 g, 0.97 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(1 mL)溶液，加毕后在 80 °C 下搅拌反应 4hrs。反应完全后，将反应液过滤，滤饼用 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)洗涤，将滤液浓缩后，加入乙酸乙酯(15 mL)、水(15

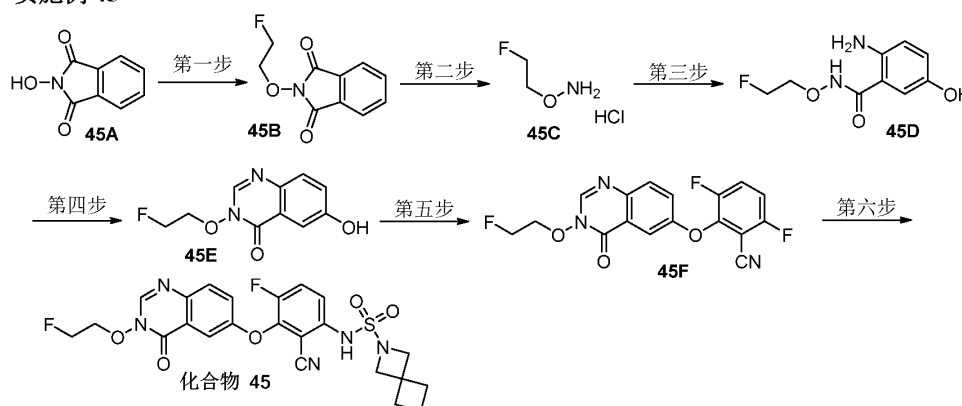
mL)溶解,分液水相用饱和氯化铵调节 pH 值至中性,用二氯甲烷(20 mL×3)萃取,有机相合并后,用无水硫酸钠干燥后,用柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得到化合物 44(61 mg, 产率 12%)。

LCMS $m/z = 493.5$ $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.00-7.98 (d, 1H), 7.93-7.88 (t, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.52-7.51 (d, 1H), 3.84 (s, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.10-2.06 (t, 4H), 1.73 – 1.65 (m, 2H)。

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -127.37 (s)。

实施例 45



第一步: 将 45A(10 g, 61.33 mmol)与 N,N-二甲基甲酰胺(100 mL)加入到 250 mL 的单口瓶中,并于 0-5°C 下缓慢滴加 N,N-二异丙基乙胺(15.85 g, 122.64 mmol)、1-氟-2-碘乙烷 (12.80 g, 73.63 mmol), 并于 80°C 下反应过夜。反应完全后,将反应液滴加到水(500 mL)中,并析出大量固体,搅拌反应 30min 后,过滤,滤饼用水(100 mL)、石油醚(50 mL)洗涤后,将滤饼浓缩得到 45B(10.0 g, 产率 78%)。

LCMS $m/z = 210.2$ $[M+H]^+$;

第二步: 在 500 mL 的单口瓶中,将 45B(10 g, 47.81 mmol)用二氯甲烷(260 mL)和甲醇(26 mL)溶解,于室温下缓慢滴加水合肼(5.98 g, 95.62 mmol),加毕后于室温下反应 2.5hrs。反应完全后,将反应液过滤,滤液用 5N 的氨水(200 mL)洗涤,用二氯甲烷(200 mL×2)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩,残留物用乙醇(50 mL)溶解,再加入浓盐酸(8 mL),搅拌 30min 后浓缩,得到的残留物用乙酸乙酯(30 mL)打浆,过滤得到 45C(1.90 g, 产率 34%)。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.25 (s, 3H), 4.74 – 4.72 (m, 1H), 4.62 – 4.60 (m, 1H), 4.36 – 4.34 (m, 1H), 4.29 – 4.27 (m, 1H)。

第三步: 将 45C (0.49 g, 3.23 mmol)与水(10 mL)加入到 250 mL 的单口瓶中,并于 0-5°C 下缓慢滴加氢氧化钠(0.12 g, 3.04 mmol)的水(10 mL)溶液,并在 0-5°C 下反应 10min,然后于 0-5°C 下加入 6-羟基-2H-苯并[d][1,3]恶嗪-2,4(1H)-二酮(0.17 g, 0.95 mmol),于室温下反应过夜。反应完全后,将反应液浓缩,用柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇=10/1)得到 45D(0.20 g, 产率 98%)。

LCMS $m/z = 215.1$ $[M+H]^+$;

第四步: 在 100 mL 的单口瓶中,将 45D(0.2 g, 0.93 mmol)加入到原甲酸三乙酯(3 mL)和 N,N-二甲基甲酰胺(3 mL)中,并在 150°C 反应 4hrs。反应完全后,冷却至室温,将反应液浓缩后,得

到粗品 45E, 直接下步反应。

LCMS $m/z = 225.1 [M+H]^+$;

- 第五步: 在 25 mL 的单口瓶中, 将 45E(0.31 g, 1.38 mmol) 溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL) 中, 在冰浴下, 加入碳酸铯(0.54 g, 1.66 mmol), 缓慢滴加 2,3,6-三氟苯腈(0.24 g, 1.52 mmol), 加毕后在室温下搅拌反应过夜。反应完全后, 将反应过滤, 滤液浓缩后柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=2/3)得到 45F (0.36 g, 产率 72%)。

LCMS $m/z = 362.4 [M+H]^+$;

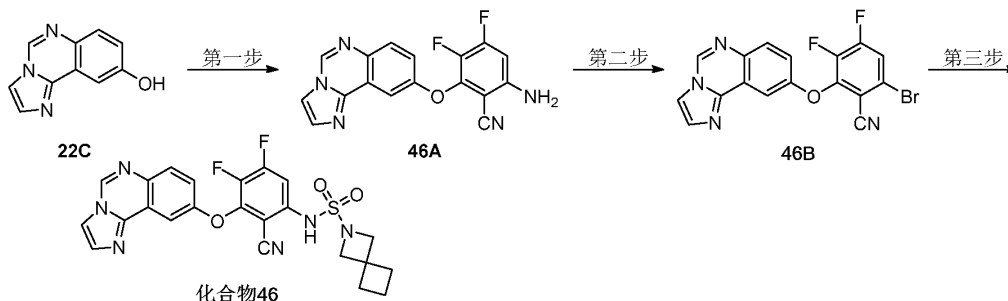
- 第六步: 在 25 mL 的单口瓶中, 将 1B(0.21 g, 1.20 mmol)、碳酸铯(0.49 g, 1.5 mmol)加入到干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(8 mL) 中, 并于 50 °C 下反应 30min 后, 于 50 °C 下滴加 45F(0.36 g, 1.00 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)溶液, 加毕后在 80 °C 下搅拌反应过夜。反应完全后, 将反应液过滤, 滤液通过制备液相纯化(仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水(含千分之一的三氟乙酸); 梯度: 20%-70%乙腈等梯度洗脱; 循环时间: 15 分钟)分离纯化得到化合物 45(83.0 mg, 产率 16%)。

- LCMS $m/z = 518.2 [M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 2H), 7.74-7.71 (dd, 1H), 7.56-7.53 (dd, 1H), 7.42-7.41 (d, 1H), 4.83 – 4.69 (m, 2H), 4.59 – 4.49 (m, 2H), 3.84 (s, 4H), 2.12-2.08 (t, 4H), 1.78 – 1.70 (m, 2H)。

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -127.24 (s), -220.60 (s)。

20 实施例 46



- 第一步: 在 25 mL 的单口瓶中, 将 22C(1.35 g, 7.29 mmol) 溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(30 mL) 中, 在冰浴下, 缓慢加入碳酸铯(4.75 g, 14.58 mmol), 加毕后在室温下搅拌反应 0.5 h。在冰浴下, 缓慢滴加 39A(1.51 g, 8.75 mmol), 加毕后于 30°C 下搅拌反应过夜。反应完全后, 将反应液过滤, 滤液浓缩后用柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/7)得到 46A (2.3 g, 产率 93%)。

LCMS $m/z = 338.3 [M+H]^+$;

- 第二步: 在 25 mL 的单口瓶中, 将 46A(2.30 g, 6.82 mmol) 溶于干乙腈(50 mL) 中, 在 0-5°C 下, 缓慢依次加入亚硝酸叔丁酯(0.71 g, 6.89 mmol), 溴化铜(1.54 g, 6.90 mmol), 加毕后在室温下搅拌反应过夜。反应完全后, 将反应液浓缩, 浓缩后加入饱和碳酸氢钠(100 mL)淬灭反应, 并用乙酸乙酯(100 mL)溶解, 然后过滤, 滤液用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取, 有机相用水(100 mL)、饱和食盐水(100 mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 残留物用柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=2/3)

得到 46B (1.00 g, 产率 36%)。

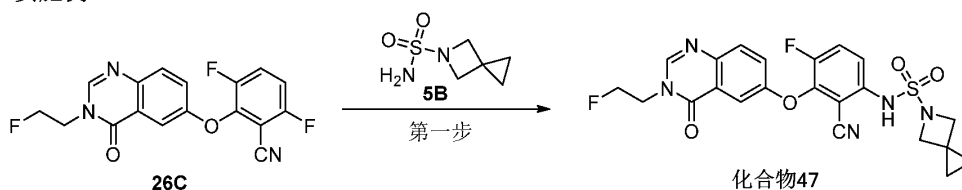
LCMS $m/z = 401.0$ $[M+H]^+$;

- 第三步：将 46B(0.80 g, 1.99 mmol)、1B(0.46 g, 2.59 mmol)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(0.10 g, 0.20 mmol)、碳酸钾(0.41 g, 2.98 mmol)、三(二亚苄- BASE 丙酮)二钯(0.11 g, 0.19 mmol) 加入至干燥的 1,4-二氧六环(16 mL) 中,并用氮气吹 2min 后于 120 °C 下微波反应 1hr 后。反应完全后,将滤液浓缩后,加入乙酸乙酯(20 mL)、水(20 mL)溶解,分液水相用饱和氯化铵调节 pH 值至中性,用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取,有机相合并后,用无水硫酸钠干燥后,浓缩后残余物经柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/2)纯化后,再通过手性 SFC 拆分得化合物 46(保留时间: 2.08 min)。拆分方法: 仪器名称: Waters 150 Prep-SFC F; 色谱柱: Chiralcel AD column; 流动相: A for CO₂ and B for MeOH(0.1%NH₃·H₂O); 梯度: B 40%; 流速: 100mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 25°C; 吸收波长: 220nm 循环时间: 3.8 min)。样品制备: 将化合物溶于乙腈中,浓度为 10mg/mL; 注射: 每次进样 3.5 mL; 处理: 分离后,通过旋转蒸发器在 35°C 下浓缩,然后在 -80°C 下通过冻干机干燥溶剂,得到化合物 46 (0.18 mg, 产率 18%)。

LCMS $m/z = 497.8$ $[M+H]^+$;

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.28 (s, 1H), 8.10-8.09 (d, 1H), 8.02-7.99 (d, 1H), 7.78-7.77 (d, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 1H), 3.79 (s, 4H), 2.10-2.06 (t, 4H), 1.75 – 1.67 (m, 2H)。

实施例 47

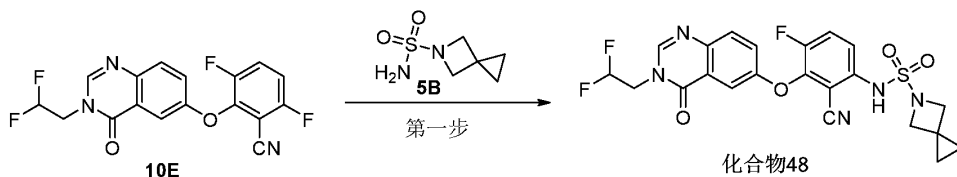


- 第一步：在 250 mL 单口瓶中,将化合物 5B (0.55 g, 3.39 mmol) 溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中,加入碳酸铯(1.42 g, 4.36 mmol)后,在 50 °C 下反应 0.5 h。再滴加 26C(1 g, 2.90 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)溶液,加完后反应液在 85 °C 下搅拌 12h。反应结束后加入乙酸乙酯 (100 mL), 然后用水 (70 mL×2) 洗,有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,残留物通过制备液相 (仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire® Prep C18 (19mm ×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水(含千分之一的三氟乙酸); 梯度: 25%-65%乙腈等梯度洗脱; 循环时间: 15 分钟)分离纯化得到化合物 47 (700 mg, 产率 49%)。

LCMS $m/z = 488.30$ $[M+H]^+$;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 4.79-4.62 (m, 2H), 4.36-4.25 (m, 2H), 3.97 (s, 4H), 0.61 (s, 4H)。

实施例 48

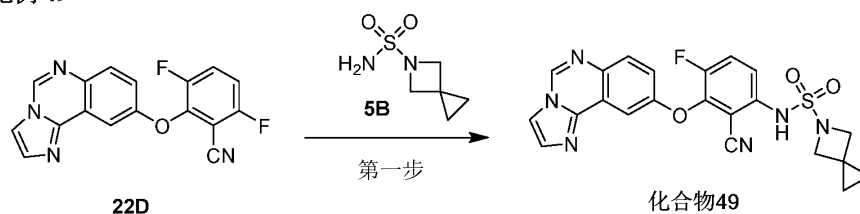


第一步：在 250 mL 单口瓶中，将化合物 5B (8.2 g, 50.55 mmol) 溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(50 mL)中，加入碳酸铯(16.6 g, 7.41 mmol)后，在 50 °C 下搅拌 0.5 h。再滴加 9E(2.5 g, 6.88 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)溶液，加完后反应液在 85 °C 下搅拌 12h。反应结束后过滤，将滤液浓缩，所得残留物通过制备液相（仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire® Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含千分之一的三氟乙酸)；梯度：20%-70%乙腈等梯度洗脱；循环时间：10 分钟)分离纯化得到化合物 48 (250 mg, 产率 7%)。

LCMS $m/z = 506.90 [M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.86-7.76 (m, 3H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.54-6.18 (m, 1H), 4.53-4.43 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 0.64 (s, 4H)。

实施例 49

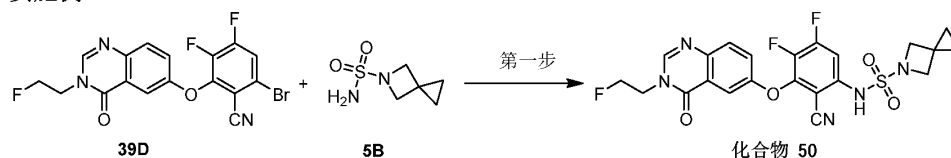


第一步：将原料 5B (0.45g, 2.77mmol) 溶于 DMF (10mL) 中，再加入碳酸铯 (0.91g, 2.79mmol)，将反应液升温至 50°C 搅拌 30min，再加入原料 22D (0.6g, 1.86mmol)，将反应液升温至 85°C 搅拌过夜。反应结束后垫硅藻土过滤，将滤液浓缩后，所得残留物用 EA 打浆纯化得到 0.50g 白色固体。然后用硅胶柱过柱纯化（二氯甲烷：甲醇=20:1）得化合物 49 (0.38g, 43.99%)。

LCMS $m/z = 465.3 [M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 3H), 3.89 (s, 4H), 0.57 (s, 4H)。

实施例 50



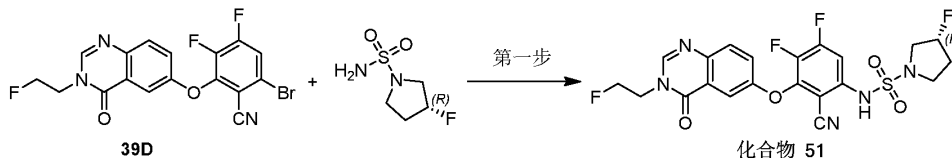
第一步：在 100 mL 的单口瓶中，将 39D(500 mg, 1.18 mmol)、5B(230 mg, 1.42 mmol)、2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(100 mg, 0.24 mmol)、烯丙基氯化钯(65 mg, 0.18 mmol)、碳酸钾(571 mg, 4.13 mmol)溶于干燥的甲基四氢呋喃(40 mL) 中，加毕后置换氮气，在 70 °C 下搅拌反应 5 h。反应完全后，将反应液过滤，滤液浓缩，所得油状液体通过柱层析纯化（DCM:EA=1: 2）得化合物粗品，粗品通过制备液相（仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire® Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含千分之一的三氟乙酸)；梯度：30%-80%乙腈等梯度洗脱；循环时间：20 分钟)分离纯化得到化合物 50(72 mg, 产率：12%)。

LCMS $m/z = 506.1 [M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 (dd,

1H), 4.71 (dt, 2H), 4.32 (dt, 2H), 3.93 (s, 4H), 0.59 (s, 4H)。

实施例 51

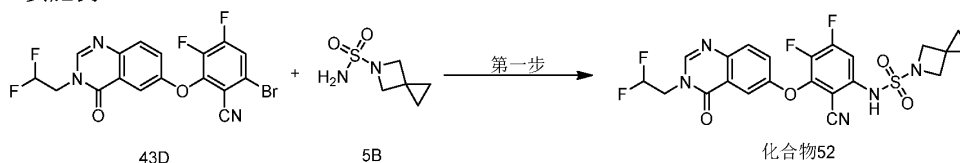


第一步：在 100 mL 的单口瓶中，将 39D(500 mg, 1.18 mmol)、(3R)-3-氟吡咯烷-1-磺酰胺(238 mg, 1.42 mmol)、2-二-叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(100 mg, 0.24 mmol)、烯丙基氯化钯(65 mg, 0.18 mmol)、碳酸钾(571 mg, 4.13 mmol)溶于干燥的甲基四氢呋喃(40 mL) 中，加毕后置换氮气，在 70 °C 下搅拌反应 5 h。反应完全后，将反应液过滤，滤液浓缩，所得油状液体通过柱层析纯化 (DCM:EA=1:2) 得化合物粗品，粗品通过制备液相 (仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire® Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成：流动相 A：乙腈；流动相 B：水(含千分之一三氟乙酸)；梯度：20%-80%乙腈等梯度洗脱；循环时间：15 分钟)分离纯化得到化合物 51(210 mg, 产率：31%)。

LCMS $m/z = 512.1 [M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.72 (dt, 2H), 4.32 (dt, 2H), 3.57 – 3.31 (m, 4H), 2.23 – 1.99 (m, 2H)。

实施例 52

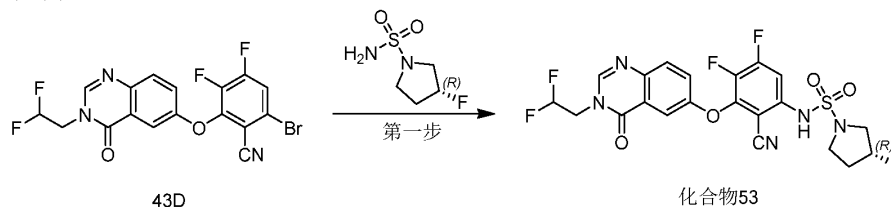


第一步：将 43D(800 mg, 1.81 mmol)、5B(352 mg, 2.17 mmol)、2-二-叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(80 mg, 0.18 mmol)、碳酸钾(876 mg, 6.33 mmol)溶于干燥的 1,4-二氧六环(40 mL) 中，加入烯丙基氯化钯(33 mg, 0.09 mmol)，加毕后置换氮气，在 85°C 下搅拌反应 10 h。TLC 监测(二氯甲烷：甲醇=20:1 (v/v)) 反应完全后，将反应液过滤，滤液浓缩，粗品经柱层析纯化(洗脱剂：二氯甲烷：甲醇=50:1 (v/v)) 得目标化合物 52 (340 mg, 产率：36%)。

LCMS $m/z = 524.2 [M+1]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 6.37 (tt, 1H), 4.49 (td, 2H), 3.99 (s, 4H), 0.61 (s, 4H)。

实施例 53



第一步：将 43D(800 mg, 1.81 mmol)、(3R)-3-氟吡咯烷-1-磺酰胺(365 mg, 2.17 mmol)、2-二-叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(80 mg, 0.18 mmol)、碳酸钾(876 mg, 6.33 mmol)溶于干燥的 1,4-二氧

六环(40 mL) 中, 加入烯丙基氯化钡(33 mg, 0.09 mmol), 加毕后置换氮气, 在 85℃下搅拌反应 10 h。TLC 监测(二氯甲烷: 甲醇=20:1 (v/v)) 反应完全后, 将反应液过滤, 滤液浓缩, 粗品经柱层析纯化(洗脱剂: 二氯甲烷: 甲醇=65:1 (v/v))得目标化合物 53 (650 mg, 产率: 68%)。

LCMS $m/z = 530.1 [M+1]^+$ 。

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 6.37 (tt, 1H), 5.33 (d, 1H), 4.49 (td, 2H), 3.58 – 3.34 (m, 4H), 2.21 – 2.01 (m, 2H)。

制剂制备:

1、制剂 1-1: 规格 20mg/片:

原辅料名称	用量 (mg/片)	作用
化合物 10	20	主药
微晶纤维素	80	填充剂
羟丙甲纤维素	5	黏合剂
羟丙基倍他环糊精	85	增溶剂
胶态二氧化硅	2	助流剂
交联聚维酮	6	崩解剂
硬脂富马酸钠	2	润滑剂
合计	200	/

2、制剂 1-2: 规格 20mg/片

原辅料名称	用量 (mg/片)	作用
化合物 10	20	主药
微晶纤维素	160	填充剂
羟丙甲纤维素	5	黏合剂
氧化镁	5	pH 调节剂
胶态二氧化硅	2	助流剂
交联聚维酮	6	崩解剂
硬脂富马酸钠	2	润滑剂
合计	200	/

10 3、制剂 1-3: 规格 20mg/片

原辅料名称	用量 (mg/片)	作用
化合物 10	20	主药
微晶纤维素	145	填充剂
羟丙甲纤维素	5	黏合剂
十二烷基硫酸钠	20	表面活性剂
胶态二氧化硅	2	助流剂
交联聚维酮	6	崩解剂
硬脂富马酸钠	2	润滑剂

合计	200	/
----	-----	---

4、制剂 1-4：规格 200mg/片：

原辅料名称	用量（mg/片）	作用
化合物 10	200	主药
羟丙基倍他环糊精	256	增溶剂
羟丙甲纤维素	16	黏合剂
微晶纤维素	296	填充剂
胶态二氧化硅	16	助流剂
交联聚维酮	8	崩解剂
硬脂富马酸钠	8	润滑剂
合计	800	/

5、制剂 1-5：规格 1000mg/片：

原辅料名称	用量（mg/片）	作用
化合物 10	1000	主药
微晶纤维素	950	填充剂
羟丙甲纤维素	60	黏合剂
十二烷基硫酸钠	285	表面活性剂
胶态二氧化硅	45	助流剂
交联聚维酮	48	崩解剂
硬脂富马酸钠	12	润滑剂
合计	2400	/

以上处方制剂制备方法：

- 1）. 原料药-辅料微粉化物：化合物 10 与表面活性剂（若有）或 pH 调节剂（若有）按处方
- 5 比例称量、混合，混合均匀后进行微粉化。
- 2）.称量：按处方称量原料药-辅料微粉化物、填充剂、黏合剂、助流剂、崩解剂、润滑剂；
- 3）.混合：将原料药-辅料微粉化物、填充剂、黏合剂、助流剂、崩解剂混合 5min，加入润滑剂混合 2min。
- 4）.压片：将 3）中粉末以规格适宜的冲模进行压片，压片过程中控制片重、硬度。
- 10 本发明其他化合物如实施例化合物参照如上制备方法制备相应制剂。

生物测试例

1、BRAF_{V600E} 酶活测试

- BRAF_{V600E}（ABCAM, ab204154）、MEK1_{K97R}（USBio, M2865-06J）蛋白使用 1×Assay buffer（PH=7.4 Tris-HCl buffer, 补充 10 mM MgCl₂）稀释合适倍数，使 BRAF_{V600E} 终浓度为 10 ng/μL、
- 15 底物 MEK1_{K97R} 终浓度为 1 μM。分别吸取 1 μL BRAF_{V600E}、1 μL 化合物系列稀释液（终浓度 2 μM 起始，5 倍稀释，8 个浓度）、6 μL Assay buffer 至 20 μL 容量的 384 孔反应板，在恒温培养箱 37℃ 预孵育 30 min。继续加入 1μL 浓度 200 μM ATP 与 1 μM MEK1_{K97R} 至化合物孵育对应的反应孔中，振荡混匀，在恒温培养箱 37℃ 预孵育 60 min 进行酶促反应。反应结束后吸取 5 μL 上述反应

产物至另一个 384 孔板，并加入 5 μL 配制的 ADP-Glo™ Reagent (Promega, V9101) 并吸打混匀，室温放置 40 min。向 384 孔板中加入 10 μL Kinase Detection Reagent 并室温孵育 40 min，最后使用酶标仪 (BMG LRBTECH) 选择 Luminescence 模块检测每孔的 (增益值 Gain 固定在 3600)，LUM 荧光值，通过公式

5

$$\text{抑制率}\% = \left(1 - \frac{\text{LUM}_{\text{化合物}} - \text{LUM}_{\text{背景}}}{\text{LUM}_{\text{溶剂}} - \text{LUM}_{\text{背景}}} \right) * 100\%$$

计算化合物对 BRAF_{V600E} 的抑制率。使用 Graphpad 软件 log(inhibitor) vs. response -- Variable slope (four parameters) 方程进行拟合分析，计算样品的 IC₅₀ 数值。

本发明的化合物，例如实施例化合物具有非常好的酶活性，IC₅₀≤100 nM。部分化合物对 BRAF_{V600E} 抑制活性如表 1 所示。

10

表 1 化合物对 BRAFV600E 抑制活性

化合物编号	IC ₅₀ /nM
化合物 1	B
化合物 9	B
化合物 10	A
化合物 11	B
化合物 26	A
化合物 39	A
化合物 40	A

A 表示 IC₅₀≤10 nM，B 表示 10 nM<IC₅₀≤50 nM，C 表示 50 nM<IC₅₀≤100 nM。

结论: 本发明化合物，例如实施例化合物对于 BRAF_{V600E} 显示出高抑制活性。

2、A375 细胞增殖抑制

15

A375 细胞(ATCC, CRL-1619)使用 DMEM 完全培养基 (+10%FBS) 于 CO₂ 培养箱中 37℃ 培养 48 h。胰酶消化细胞并计数，然后调整密度为 1.67×10⁴ 个/mL。每孔接种细胞 90 μL (1500 个) 至底部透明 96 孔板中，转移至 CO₂ 培养箱中 37℃ 条件下培养过夜。细胞孵育过夜后，使用排枪每孔加入 10 μL 稀释好的化合物 (终浓度 10 μM 起始，3 倍稀释，11 个浓度)，阳性对照为含 DMSO 无血清培养基，混合均匀后放于 CO₂ 培养箱 37℃ 条件下 72 h。孵育结束后，取出

20

CellCounting-Lite®2.0 试剂盒检测液 (Vazyme, DD1101-03) 恢复室温，每个孔加入 100 μL CellCounting-Lite2.0 检测液，封板膜封好，将板放在振荡器上面振荡 15 min (整个过程需避光操作)，使用酶标仪 (BMG LRBTECH) 的 Luminescence 模块检测各孔的荧光信号值 LUM。通过公式

$$\text{抑制率}\% = \left(\frac{\text{LUM}_{\text{溶剂}} - \text{LUM}_{\text{化合物}}}{\text{LUM}_{\text{溶剂}}} \right) * 100\%$$

25

计算化合物的抑制率。使用 Graphpad 软件 log(inhibitor) vs. response -- Variable slope (four parameters) 方程进行拟合分析，计算样品的 IC₅₀ 数值。数据纵坐标为抑制率百分比，横坐标为样品浓度的对数值 (Log₁₀)。

本发明的化合物，例如实施例化合物具有非常好的细胞活性，IC₅₀≤100 nM。部分化合物对 A375 细胞抑制活性如表 2 所示。

表 2 化合物对 A375 细胞的抑制活性

化合物编号	IC ₅₀ /nM	化合物编号	IC ₅₀ /nM
化合物 1	A	化合物 39	A
化合物 4	A	化合物 40	A
化合物 5	A	化合物 42	A
化合物 9	A	化合物 44	A
化合物 10	A	化合物 46	A
化合物 14	A	化合物 47	A
化合物 17	A	化合物 49	A
化合物 22	A	化合物 50	A
化合物 26	A	化合物 51	A
化合物 33	A		

A 表示 IC₅₀≤10 nM，B 表示 10 nM<IC₅₀≤50 nM，C 表示 50 nM<IC₅₀≤100 nM。

结论：本发明化合物，例如实施例化合物对于细胞水平显示出高抑制活性。

3、小鼠药代动力学测试

- 5
- 1.1 试验动物：**雄性 ICR 小鼠，20~25 g，12 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

1.2 试验设计：试验当天，将 ICR 小鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。

表 3. 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	测试化合物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体 积 (mL/kg)	采集样本	给药 方式
G1	3	对照化合物 1	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G2	9		10	1	10	血浆	灌胃
G3	3	测试化合物	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G4	9		10	1	10	血浆	灌胃

注：对照化合物 1 为文献 WO2021116055A1 中化合物 Example 1；

- 10
- 静脉给药溶媒：5%DMA+5%HS-15+90%NS；灌胃给药溶媒：0.5% MC

于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.06 mL，置于 EDTAK2 离心管中，5000rpm，4℃离心 10min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为：0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 7, 24 h。分析检测前，所有样品存于-80℃，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

表 4. 测试化合物在小鼠血浆中的药代动力学参数

测试化合物	给药方式	CL (mL/min/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	AUC _{0-t} (hr×ng/mL)	T _{1/2} (h)	F (%)	脑/血浆 比率
对照化合物 1	i.v. (2.5 mg/kg)	0.532	0.195	75119	5.32	-	-
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	240899	2.46	80.2	0.00292

化合物 1	i.v. (2.5 mg/kg)	0.133	0.148	223249	14.8	-	-
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	861406	10.7	96.5	0.0130
化合物 4	i.v. (2.5 mg/kg)	0.37	0.147	107297	5.27	-	-
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	282018	4.02	-	0.053
化合物 5	i.v. (2.5 mg/kg)	0.0627	0.159	289734	30.2	-	-
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	1084669	19.2	93.6	0.0181
化合物 7	i.v. (2.5 mg/kg)	0.144	0.111	239760	9.79	-	-
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	792179	13.7	92.6	0.0425
化合物 8	i.v. (2.5 mg/kg)	0.147	0.0941	246506	8.59	-	-
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	1303073	12.9	≥98	0.0173
化合物 10	i.v. (2.5 mg/kg)	0.117	0.111	272309	12	-	-
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	914322	11.8	83.9	0.0107
化合物 11	i.v. (2.5 mg/kg)	0.0822	0.0837	376040	12.8	-	-
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	848012	11.74	-	0.00950
化合物 26	i.v. (2.5 mg/kg)	0.119	0.114	266055	12.8	-	-
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	831553	8.68	78.1	0.01785
化合物 44	i.v. (2.5 mg/kg)	0.335	0.135	125977	7.5	-	-
	i.g. (10 mg/kg)	-	-	442783	14.2	87.9	0.0162

注：对照化合物 1 为文献 WO2021116055A1 中化合物 Example 1；-：不适用。

结论：本发明化合物，例如实施例化合物在小鼠体内具有良好的药代动力学特征，并且有着比对照化合物更好的透脑性质。

4、比格犬药代动力学测试

5 **试验动物：**雄性比格犬，8~11 kg 左右，6 只/化合物，购于北京玛斯生物技术有限公司。

试验方法：试验当天，将比格犬按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。按照表 5 给药。

表 5. 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	测试化合物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药方式
G1	3	对照化合物 1	1	1	1	血浆	静脉
G2	3	对照化合物 1	3	0.6	5	血浆	灌胃
G3	3	测试化合物	0.5	0.25	2	血浆	静脉
G4	3	测试化合物	3	0.6	5	血浆	灌胃

注：静脉给药溶媒：5%DMA+5%Solutol+90%Saline；灌胃给药溶媒：0.5%MC

10 （DMA：二甲基乙酰胺；Solutol：聚乙二醇-15-羟基硬脂酸酯； Saline：生理盐水；MC：甲基纤维素溶液；）

 于给药前及给药后通过颈静脉或四肢静脉取血 1 ml，置于 EDTAK2 离心管中。5000rpm，4 ℃

离心 10min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为：0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72h。
分析检测前，所有样品存于-80℃，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

表 6. 测试化合物在比格犬血浆中的药代动力学参数

测试化合物	给药方式	CL(mL/min/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	AUC _{0-t} (hr×ng/mL)	F (%)
对照化合物 1	i.v. (1 mg/kg)	0.686	0.189	24350	-
对照化合物 1	i.g. (3 mg/kg)	-	-	53143	72.7
化合物 1	i.v. (0.5 mg/kg)	0.492	0.156	17680	-
化合物 1	i.g. (3 mg/kg)	-	-	116724	≥98
化合物 10	i.v. (0.5 mg/kg)	0.425	0.155	40879	-
化合物 10	i.g. (3 mg/kg)	-	-	97760	79.7
化合物 39	i.v. (0.5 mg/kg)	0.541	0.08	31095	-
化合物 39	i.g. (3 mg/kg)	-	-	84281	90.3

注：对照化合物 1 为文献 WO2021116055A1 中化合物 Example 1；

5 -: 不适用。

结论：本发明化合物，例如实施例化合物在比格犬体内具有良好的药代动力学特征。

5、大鼠药代动力学测试

5.1 试验动物：雄性 SD 大鼠，220 g 左右，6~8 周龄，6 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

10 5.2 试验设计：试验当天，将 SD 大鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。

表 7 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	受试物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药方式
G1	3	测试化合物	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G2	3		10	1	10	血浆	灌胃

给药溶媒：0.5%MC

15 于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.1 ml，置于 EDTAK2 离心管中，5000rpm，4℃离心 10min，收集血浆。静脉组采血时间点：0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h；灌胃组采血时间点：0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。分析检测前，所有样品存于-80℃。

表 8 测试化合物在大鼠血浆中的药代动力学参数

受试化合物	给药方式	CL(mL/min/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	AUC _{0-t}	T _{1/2}	F
-------	------	---------------	-------------------------	--------------------	------------------	---

				(hr×ng/mL)	(h)	(%)
对照化合物 1	静脉. (2.5 mg/kg)	0.171	0.142	199410	10.5	-
对照化合物 1	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	634644	9.73	79.6
化合物 47	静脉. (2.5 mg/kg)	0.036	0.156	1156844	50.9	-
化合物 47	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	4256852	60.6	92

注：对照化合物 1 为文献 WO2021116055A1 中化合物 Example 1；-：不适用。

结论：本发明化合物，例如实施例化合物在大鼠体内具有良好的生物利用度和药代动力学特征。

6、制剂稳定性考察

5 6.1 高温（60℃）考察试验

取制剂 1-4 样品裸片放置高温 60℃考察，在 5 天、10 天分别取样检测。试验结果如下表。

表 9 高温考察试验结果

检测项目		0 天	5 天	10 天
性状	本品为类白色至白色圆形片	类白色圆形片	类白色圆形片	类白色圆形片
有关物质 (%)	RRT 约为 0.85 的杂质	0.25	0.27	0.29
	其他最大单杂	0.05	0.06	0.07
	总杂质	0.63	0.65	0.66
溶出度(%)		93	90	91
含量测定(%)		99.8	99.6	99.4

注：RRT： Relative Retention Time（相对保留时间）

6.2 高湿（RH92.5%）考察试验

10 取制剂 1-4 样品裸片放置高湿 RH92.5%考察，在 5 天、10 天分别取样检测。试验结果如下表。

表 10 高湿考察试验结果

检测项目		0 天	5 天	10 天
性状	本品为类白色至白色圆形片	类白色圆形片	类白色圆形片	类白色圆形片
有关物质 (%)	RRT 约为 0.85 的杂质	0.25	0.24	0.25
	其他最大单杂	0.05	0.05	0.05
	总杂质	0.63	0.62	0.64
溶出度(%)		93	92	93

含量测定(%)	99.8	99.5	99.9
---------	------	------	------

6.3 加速试验

取制剂 1-4 样品模拟市售包装放置 40℃±2℃，RH75%±5%考察，取样检测。试验结果如下表。

表 11 加速试验结果

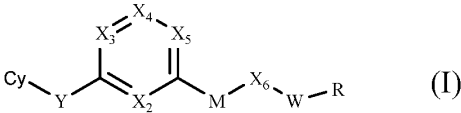
检测项目		0 天	28 天
性状	本品为类白色至白色圆形片	类白色圆形片	类白色圆形片
有关物质 (%)	RRT 约为 0.85 的杂质	0.25	0.30
	其他最大单杂	0.05	0.08
	总杂质	0.63	0.69
溶出度(%)		93	91
含量测定(%)		99.8	98.9

5 结论：本发明化合物制剂均具有良好的高温、高湿、加速稳定性。

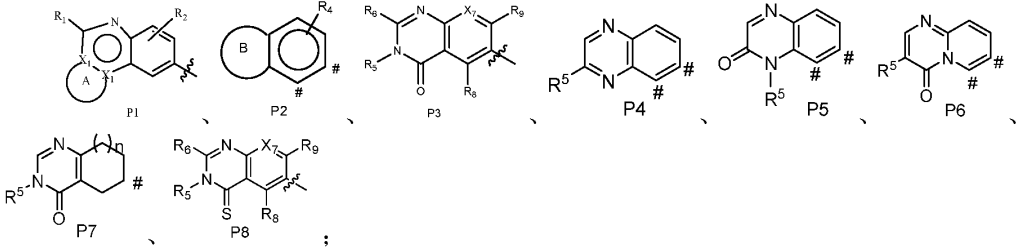
权利要求书

1. 一种药物组合物或药物制剂，其中所述的药物组合物或药物制剂包含活性成分 M 和药用赋形剂，所述的活性成分 M 选自通式 I 所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

5



其中，Cy 选自 P1、P2、P3、P4、P5、P6、P7 或 P8；



10 环 A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述杂芳基任选被 1-2 个选自卤素、C₁₋₄ 烷氧基、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、CN、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基和卤代 C₁₋₄ 烷基的基团取代；

环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂环，所述杂环任选地被 1-3 个选自=O、卤素、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、OH 和卤代 C₁₋₄ 烷氧基的基团取代；

#表示择一位点与 Y 进行连接；

15 n 选自 0 或者 1；

每个 X₁ 独立地为 N 或 C；

X₂ 为 N 或 CR₃；

X₃ 为 N 或 CR₃₁；

X₄ 为 N 或 CR₃₂；

20 X₅ 为 N 或 CR₃₃；

X₆ 为 C(O)、S(O)或 S(O)₂；

X₇ 为 CR₇ 或 N；

R₁、R₂ 和 R₄ 独立地为 H、卤素、OH、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基或 C₂₋₄ 炔基；

25 R₃、R₃₁、R₃₂、R₃₃ 独立地为 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、CN 或 C₃₋₆ 环烷基，或者 R₃₁ 与 R₃₂、或 R₃₂ 与 R₃₃ 及其连接的原子一起形成 C₃₋₆ 碳环或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环，所述碳环或杂环任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、OH、NH₂ 和 CN 的基团取代；

30 R₅ 为 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基氧基，并任选地被 1-3 个选自卤素、-NHC₁₋₄ 烷

基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基、CN、C₁₋₄ 烷基或=O 的基团取代；

R₆ 为 H、卤素、C₁₋₄ 烷基或卤代 C₁₋₄ 烷基；

或者 R₅ 和 R₆ 及其连接原子一起形成含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环，所述杂环任选地被 1-3 个选自卤素、OH、NH₂、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、CN 和 C₁₋₄ 烷基的基团取代；

R₇、R₈、R₉ 独立地为 H、卤素、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、CN、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或卤代 C₁₋₄ 烷氧基；

Y 为 C₁₋₂ 亚烷基、O 或 NR_y；

10 R_y 为 H 或 C₁₋₄ 烷基；

M 为 C₁₋₂ 亚烷基、O 或 NR_m；

W 为键、O 或 NR_w；

R_m 和 R_w 独立地为 H 或 C₁₋₄ 烷基；

R 选自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-10 元杂环或-O-C₃₋₆ 环烷基，所述烷基、环烷基和杂环任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、OH、NH₂、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂ 和卤代 C₁₋₄ 烷基的基团取代；

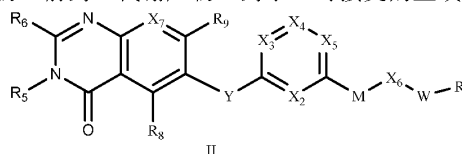
当 C_y 为 P2 时，R 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-10 元饱和杂环烷基，并任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基、OH、NH₂、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂ 和卤代 C₁₋₄ 烷基的基团取代；

20 所述药物组合物或药物制剂包含 1-1000mg 活性成分 M，所述赋形剂包含填充剂、黏合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂中的一种或多种。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物或药物制剂，其中所述药物组合物或药物制剂包含 5-800mg、5-600mg 或者 5-400mg 活性成分 M。

3. 根据权利要求 2 所述的药物组合物或药物制剂，其中所述药物组合物或药物制剂包含 5mg、10mg、20mg、50mg、100mg、200mg、400mg、600mg、800mg 活性成分 M。

4. 根据权利要求 1 所述的药物组合物或药物制剂，其中所述的药物组合物或药物制剂包含活性成分 M 和药用赋形剂，所述的活性成分 M 选自通式 I 所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，具有式 II 结构：



30 其中，

R₆、R₉ 为 H；Y 为 O；M 为 NH；

X₂ 为 CR₃；X₃ 为 CR₃₁；X₄ 为 CR₃₂；X₅ 为 CH；X₆ 为 SO₂；X₇ 为 CH；

R₃ 为 C₁₋₂ 烷基、卤代 C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 烷氧基、卤代 C₁₋₂ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-NHC₁₋₂ 烷基、-N(C₁₋₂ 烷基)₂ 或 CN；

R_{31} 、 R_{32} 各自独立地为 H、F、Cl、 C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-2} 烷氧基、卤代 C_{1-2} 烷氧基、 $-NHC_{1-2}$ 烷基、 $-N(C_{1-2} \text{ 烷基})_2$ 、CN 或 C_{3-6} 环烷基；

R_5 为 C_{1-2} 烷基、CN 或=O 取代的 C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、 C_{3-4} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基、 C_{1-2} 烷氧基、卤代 C_{1-2} 烷氧基或 C_{3-4} 环烷基氧基；

5 R_8 选自 H、F、Cl、CN、 C_{1-2} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、卤代 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基或卤代 C_{1-2} 烷氧基；

R 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-5 元单环杂环烷基、6-8 元单环杂环烷基、5-6 元单环杂芳基、5-10 元并环杂环烷基、5-10 元桥环杂环烷基、6-10 元螺环杂环烷基或-O- C_{3-6} 环烷基，所述的 4 元单环杂环烷基被 1-3 个选自 F、Cl、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、OH、 NH_2 、 $-NHC_{1-2}$ 烷基、
10 $-N(C_{1-2} \text{ 烷基})_2$ 和卤代 C_{1-2} 烷基的基团取代，所述的 6-8 元单环杂环烷基、5-6 元单环杂芳基、5-10 元并环杂环烷基、5-10 元桥环杂环烷基、6-10 元螺环杂环烷基或 C_{3-6} 环烷基任选被 1-3 个选自 F、Cl、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、OH、 NH_2 、 $-NHC_{1-2}$ 烷基、 $-N(C_{1-2} \text{ 烷基})_2$ 和卤代 C_{1-2} 烷基的基团取代。

5. 根据权利要求 1 所述的药物组合物或药物制剂，其中所述的药物组合物或药物制剂包含活性成分 M 和药用赋形剂，所述的活性成分 M 选自通式 I 所述的化合物或者其立体异构体、互变
15 异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中

R_3 为 CN；

R_{31} 、 R_{32} 各自独立地为 H、F、Cl 或 C_{3-6} 环烷基；

R_5 选自 C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、或者被 CN 或=O 取代的 C_{1-2} 烷基；

R_8 为 H；

20 R 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 6-10 元螺环杂环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-5 元单环杂环烷基或-O- C_{3-6} 环烷基，所述的 6-10 元螺环杂环烷基、4-5 元单环杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基任选被 1-3 个选自 F、Cl、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基的基团取代。

6. 根据权利要求 1 所述的药物组合物或药物制剂，活性成分 M 选自表一或表二中的结构之一。

25 7. 一种药物组合物或药物制剂，包含权利要求 1-6 任一项所述的活性成分 M 和药用赋形剂，其中药用赋形剂包含填充剂、黏合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂，优选还进一步含有增溶剂、pH 调节剂、表面活性剂中的一种或多种。

8. 根据权利要求 7 所述的药物组合物或药物制剂，其中活性成分 M 的含量为 0.5%-99%，优选 5%-60%。

30 9. 根据权利要求 7 所述的药物组合物或药物制剂，其中填充剂为微晶纤维素、乳糖、甘露醇、预胶化淀粉、硅化微晶纤维素、蔗糖、山梨醇、右旋糖酐、磷酸二氢钙或淀粉中的一种或多种，优选为微晶纤维素、硅化微晶纤维素或山梨醇中的一种或多种，优选填充剂含量为 10%-90%，优选为 10-80%，更优选为 10%-50%，或者/和

其中黏合剂为聚维酮、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或羧甲基
35 纤维素钠中的一种或多种，优选羟丙甲纤维素、甲基纤维素或羧甲基纤维素钠中的一种或多种，优选黏合剂含量为 1%-10%，优选为 1%-5%，更优选为 1%-2.5%，或者/和

其中助流剂为滑石粉、二氧化硅、微粉硅胶、聚乙二醇或十二烷基硫酸镁中的一种或多种，优选二氧化硅或微粉硅胶中的一种或多种，优选助流剂含量为 0.5%-10%，优选为 0.5%-5%，更优选为 0.5%-3%，或者/和

其中润滑剂为硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、硬脂富马酸钠中的一种或多种，优选硬脂富马酸钠，优选其中润滑剂含量为 0.1%-10%，优选为 0.1%-5%，更优选为 0.5%-2.0%，或者/和

其中崩解剂为羧甲基淀粉钠、低取代羟丙纤维素、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠或羧甲基纤维素钙中的一种或多种，优选交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠或羧甲基纤维素钙中的一种或多种，优选崩解剂含量为 0.5%-10%，优选为 2%-10%。

10. 根据权利要求 7 所述的药物组合物或药物制剂，其中增溶剂为聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙
烯氢化蓖麻油、聚山梨酯、聚乙二醇 15-羟基硬脂酸、泊洛沙姆、环糊精、羟丙基倍他环糊精、多
库酯钠或维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯中的一种或多种，优选为环糊精或羟丙基倍他环糊精中的一
种或多种，优选增溶剂含量为 5%-50%，优选为 10%-50%。

11. 根据权利要求 7 所述的药物组合物或药物制剂，其中包含：

(i) 活性成分 M，含量为 0.5%-99%，优选为 5%-60%；

(ii) 填充剂，填充剂为微晶纤维素、硅化微晶纤维素或山梨醇中的一种或多种，含量为 10%-
90%，优选为 10%-70%，更优选为 10%-50%；

(iii) 黏合剂，黏合剂为羟丙甲纤维素、甲基纤维素或羧甲基纤维素钠中的一种或多种，含量
为 1%-10%，优选为 1%-5%，更优选为 1%-2.5%；

(iv) 助流剂，助流剂为二氧化硅或微粉硅胶中的一种或多种，含量为 0.5%-10%，优选为 0.5%-
5%，更优选为 0.5%-3%；

(v) 润滑剂，润滑剂为硬脂富马酸钠，含量为 0.1%-10%，优选为 0.1%-5%，更优选为 0.5%-
2.0%；

(vi) 崩解剂，崩解剂为交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠或羧甲基纤维素钙中的一种或多种，
含量为 0.5%-10%，优选为 2%-10%。

12. 根据权利要求 11 所述的药物组合物或药物制剂，还进一步包含增溶剂、表面活性剂、pH
调节剂中的一种或多种；所述增溶剂为环糊精或羟丙基倍他环糊精中的一种或多种，含量为
5%-50%，优选为 10%-50%；所述表面活性剂为十二烷基硫酸钠，含量为 1%-40%，优选为 10%-
20%；所述 pH 调节剂为氧化镁，含量为 1%-50%，优选为 1%-5%。

13. 权利要求 1-12 任意一项所述的药物组合物或药物制剂用于制备治疗癌症相关药物中的
应用。

14. 一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量活性成分 M，
治疗有效量优选 1-1000mg，所述的疾病优选癌症。