



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I804933 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 06 月 11 日

(21)申請案號：110127390

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 07 月 26 日

(51)Int. Cl. : C07D401/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/07/24 中國大陸

202010722999.6

2021/01/29 中國大陸

202110129797.5

(71)申請人：大陸商浙江同源康醫藥股份有限公司(中國大陸) (CN)

中國大陸

(72)發明人：李鈞 (CN)；梁阿朋 (CN)；吳豫生 (CN)；董勝利 (CN)；李美華 (CN)；牛成山 (CN)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

CN 110036004A

審查人員：方冠岳

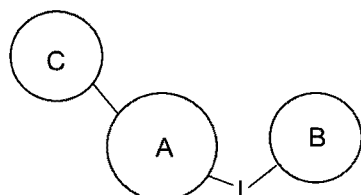
申請專利範圍項數：11 項 圖式數：1 共 197 頁

(54)名稱

用作 CDK7 激酶抑制劑的化合物及其應用

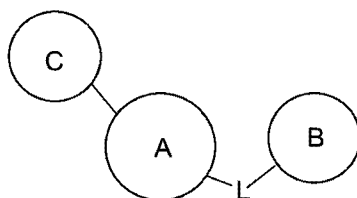
(57)摘要

本發明涉及用作 CDK7 激酶抑制劑的化合物及其應用。具體地，本發明化合物具有式 I 所示結構，其中各基團和取代基的定義如說明書中所述。本發明的化合物可用作細胞週期蛋白依賴性激酶 7 (CDK7) 的抑制劑，用於增殖性疾病（如癌症）的治療或預防，尤其是用於調節和治療與細胞週期蛋白依賴性激酶 7 (CDK7) 的異常活性所導致的相關疾病。



I

特徵化學式：



I



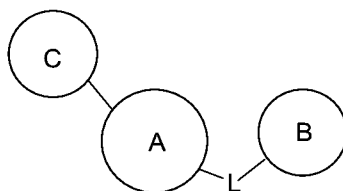
I804933

【發明摘要】

【中文發明名稱】 用作CDK7激酶抑制劑的化合物及其應用

【中文】

本發明涉及用作CDK7激酶抑制劑的化合物及其應用。具體地，本發明化合物具有式I所示結構，其中各基團和取代基的定義如說明書中所述。本發明的化合物可用作細胞週期蛋白依賴性激酶7（CDK7）的抑制劑，用於增殖性疾病（如癌症）的治療或預防，尤其是用於調節和治療與細胞週期蛋白依賴性激酶7（CDK7）的異常活性所導致的相關疾病。

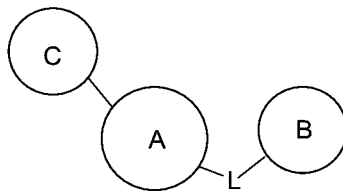


I

【指定代表圖】：無。

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】 用作CDK7激酶抑制劑的化合物及其應用

【技術領域】

【0001】 本發明涉及醫藥技術領域，具體涉及用作CDK7激酶抑制劑的化合物，及其在調節CDK7激酶活性或治療CDK7相關疾病，尤其癌症方面的應用。

【先前技術】

【0002】 細胞週期蛋白依賴性激酶CDKs（Cyclin-dependent kinases）屬絲胺酸/蘇胺酸激酶家族，其通過與相應的細胞週期蛋白（Cyclins）結合形成活性的二聚體複合物發揮生理功能，引起細胞的生長和增殖。目前已發現20多種CDKs，按照其功能分為兩大類：調控細胞週期的CDKs和調控細胞轉錄的CDKs，其中CDKs 1-6和14-18參與細胞週期的調控，CDKs 7-13和19-20參與細胞的轉錄調控。

【0003】 CDK7是CDKs家族的重要成員，主要的生理功能是調控細胞週期和轉錄。在細胞液中，CDK7與cyclin H和Mat1一起組成CAK（CDKs activating kinase），通過磷酸化CDK1/2/4/6，參與細胞週期的調控。在細胞核內，CDK7作為通用轉錄因子

第1頁，共177頁(發明說明書)

TF II H (Transcription factor II human) 的組成部分，在基因轉錄最重要的起始階段，通過磷酸化 RNA 聚合酶 II (RNA polymerase II) 的CTD結構域 (carboxy-terminal domain)，參與細胞的基因轉錄過程。由於CDK7具有CAK和CTD磷酸化的雙重功能，所以，其在細胞增殖、細胞週期和基因轉錄過程中都發揮著重要的作用。

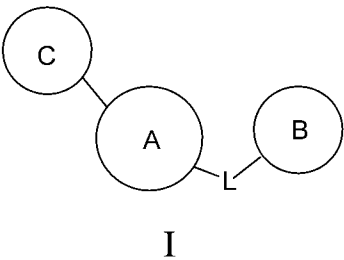
【0004】由於CDK7在轉錄和細胞週期進程中的雙重獨特作用功能，其在各種類型的癌症中廣泛表達，通過下調CDK7的活性可以導致細胞增殖的減少。更重要的是，現在人們一致認為，標靶轉錄可選擇性的限制參與腫瘤生長的mRNA的合成，而不會導致管家基因 (housekeeping genes) 轉錄的中斷。因此，CDK7被認為是一個可行的、非常有前途的腫瘤治療靶點，引起了廣泛關注，其中很多小分子，如THZ1、THZ2、CT7001、SY-1365等，在臨床前的研究中表現出非常好地抑制腫瘤生長的效果。尤其是在小細胞肺癌、三陰乳腺癌、胰腺癌等目前缺乏有效治療手段的未滿足的重大疾病領域。因此，開發特異性的CDK7抑制劑有望用於以上臨床未滿足領域。

【發明內容】

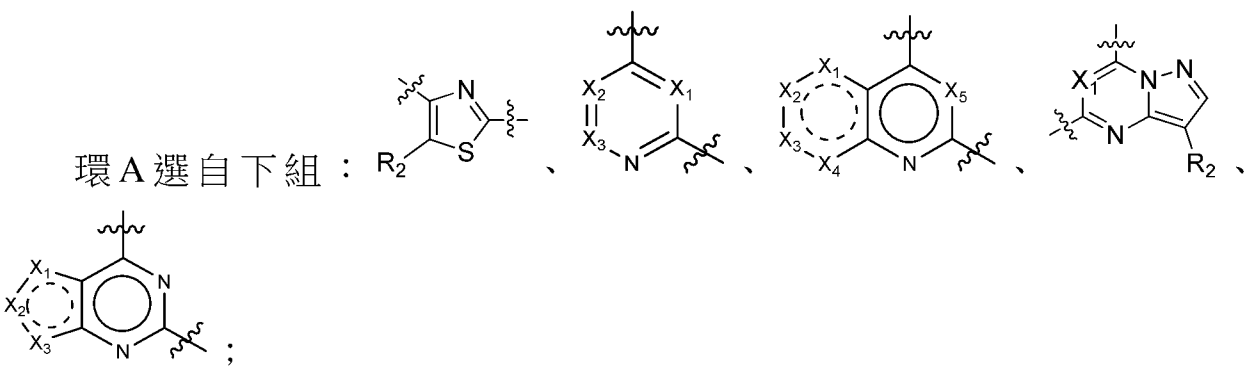
【0005】本發明提供了一種新的具有CDK7激酶抑制活性的、具

有更好藥效學、藥代動力學性能的化合物。

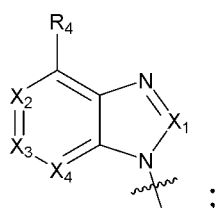
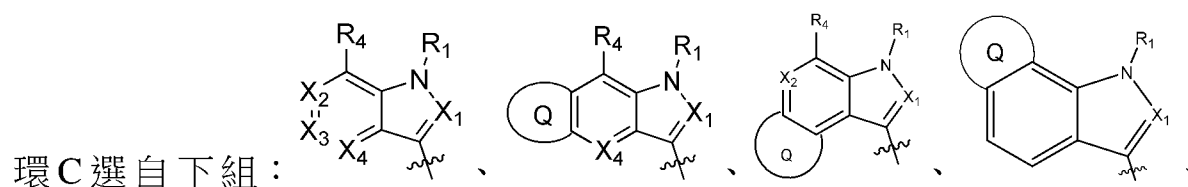
【0006】本發明的第一方面，提供了一種用作CDK7激酶抑制劑的化合物，所述化合物為式I化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、互變異構體、水合物、溶劑化物、同位素化合物或前藥，



其中：



環B選自取代或未取代的下組基團：C3-C8環烷基、含1-3個選自N、O、S、S(O)或S(O)₂的4-7元雜環基、含1-3個選自N、O、S、S(O)或S(O)₂的5-9元雜橋環烷基、5-9元橋環烷基、含1-3個選自N、O、S、S(O)或S(O)₂的6-10元雜螺環烷基、6-10元螺環烷基、含1-3個選自N、O、S、S(O)或S(O)₂的6-10元雜并環烷基、6-10元并環烷基、含1-3個選自N、O、S、S(O)或S(O)₂的5-6元雜芳基、5-6元芳基；



L選自下組：O、S(O)、S(O)₂、NR₁、-NR₁-(C1-C6伸烷基)-、

CR₂R₃、C=NH、C=NOH；

各X₁、X₂、X₃、X₄和X₅獨立地選自下組：化學鍵，N、O、S、

NR₁、CR₂、CR₂R₃；

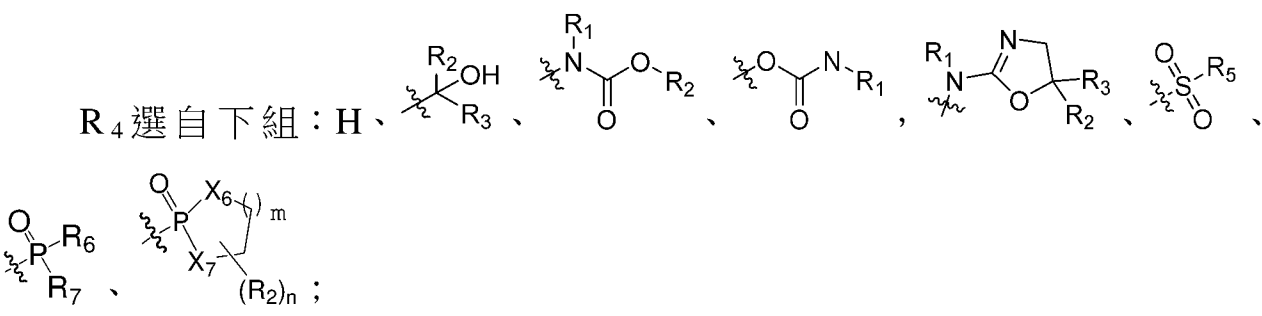
X₁、X₂、X₃或X₁、X₂、X₃、X₄與它們相並的嘧啶環形成的環為芳香環或非芳香環；

各R₁獨立地選自取代或未取代的下組基團：氫、胺基、

-C(=O)-O-(C1-C6烷基)、C1-C6烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、鹵代C1-C6烷基、C1-C6雜烷基、C3-C6環烷基、鹵代C3-C6環烷基、C6-C10芳基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的5-10元雜芳基、C6-C10芳基-C1-C6伸烷基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的3-8元雜環烷基；

各R₂和R₃獨立地選自取代或未取代的下組基團：氫、鹵素、胺基、羥基、氰基、氧代基(=O)、羧基、-C(=O)-O-(C1-C6烷基)、-NH-C(=O)-O-(C1-C6烷基)、-O-C(=O)-NH-(C1-C6烷基)、

-O-C(=O)-NR⁵-(C¹-C⁶烷基)、胺甲酸酯基、C¹-C⁶烷基、鹵代C¹-C⁶烷基、C²-C⁶烯基、C²-C⁶炔基、C¹-C⁶烷氧基、C¹-C⁶雜烷基、C³-C⁶環烷基、鹵代C³-C⁶環烷基、C⁶-C¹⁰芳基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的5-10元雜芳基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的5-10元雜芳基-NH-、C⁶-C¹⁰芳氧基、C⁶-C¹⁰芳基-C¹-C⁶伸烷基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的3-8元雜環烷基、C¹-C⁶烷基-NH-、C³-C⁶環烷基-NH-；



各R⁵、R⁶、R⁷獨立地選自下組：C¹-C⁶烷基、鹵代C¹-C⁶烷基、C³-C⁶環烷基、鹵代C³-C⁶環烷基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的3-8元雜環烷基、C⁶-C¹⁰芳基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的5-10元雜芳基；

各X₆和X₇獨立地選自下組：O、CR₂R₃、NR₁；

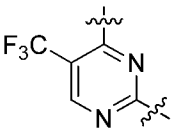
環Q為取代或未取代的含0、1、2或3個選自O、N、S、P的雜原子的4-7元環；

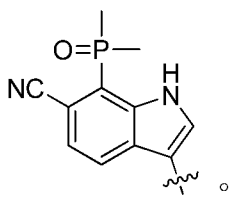
m選自下組：0、1、2、3；

各n獨立地選自下組：0、1、2、3、4或5；

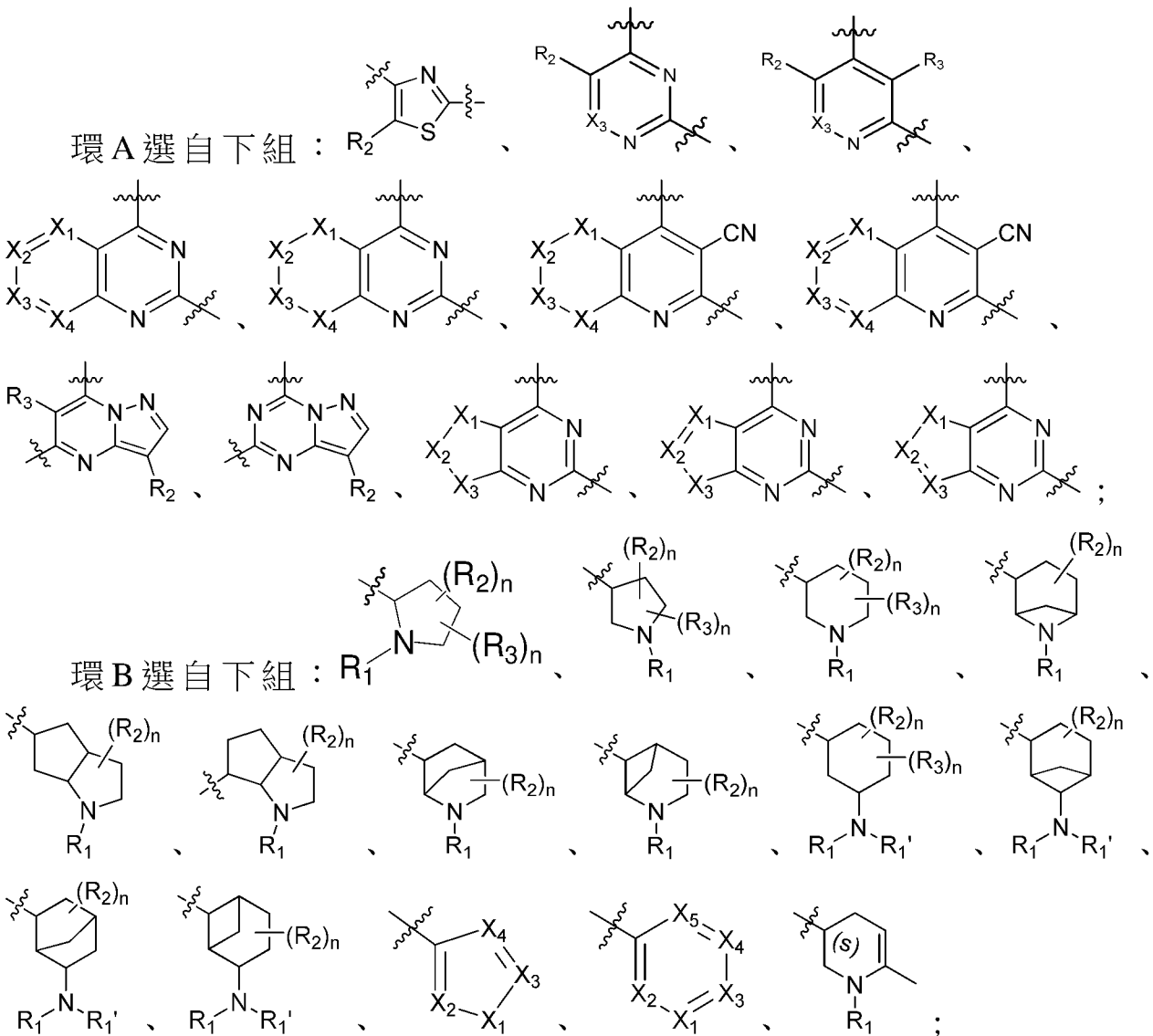
所述取代獨立地指被選自下組的基團取代：

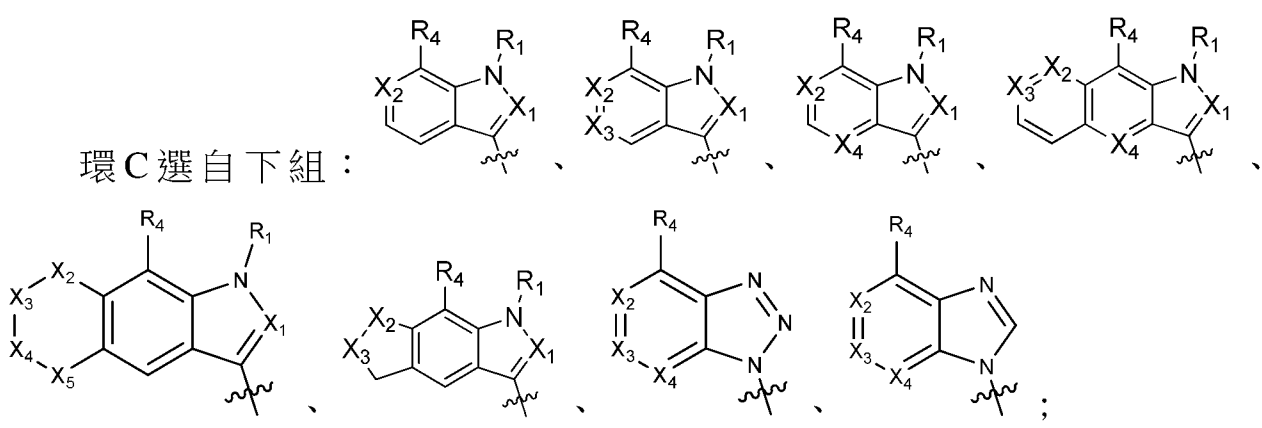
-NH-C(=O)-O-(C1-C6烷基)、胺基、鹵代或未取代的C1-C6烷基、=O；

附加條件是：當環A為，環B為哌啶環或甲基、羧基或

醯胺基取代的哌啶環時，環C不是。

【0007】在另一優選例中，





各X₁、X₂、X₃、X₄和X₅獨立地選自下組：化學鍵，N、O、S、NR₁、CR₂、CR₂R₃；

X₁、X₂、X₃或X₁、X₂、X₃、X₄與它們相並的嘧啶環形成的環為芳香環或非芳香環；

各R₁獨立地選自取代或未取代的下組基團：氫、胺基、-C(=O)-O-(C1-C6烷基)、C1-C6烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、鹵代C1-C6烷基、C1-C6雜烷基、C3-C6環烷基、鹵代C3-C6環烷基、C6-C10芳基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的5-10元雜芳基、C6-C10芳基-C1-C6伸烷基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的3-8元雜環烷基；

各R₂和R₃獨立地選自取代或未取代的下組基團：氫、鹵素、胺基、羥基、氰基、氧代基(=O)、羧基、-C(=O)-O-(C1-C6烷基)、-NH-C(=O)-O-(C1-C6烷基)、-O-C(=O)-NH-(C1-C6烷基)、-O-C(=O)-NR₅-(C1-C6烷基)、胺甲酸酯基、C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C1-C6烷氧基、C1-C6

雜烷基、C3-C6環烷基、鹵代C3-C6環烷基、C6-C10芳基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的5-10元雜芳基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的5-10元雜芳基-NH-、C6-C10芳氧基、C6-C10芳基-C1-C6伸烷基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的3-8元雜環烷基、C1-C6烷基-NH-、C3-C6環烷基-NH-；

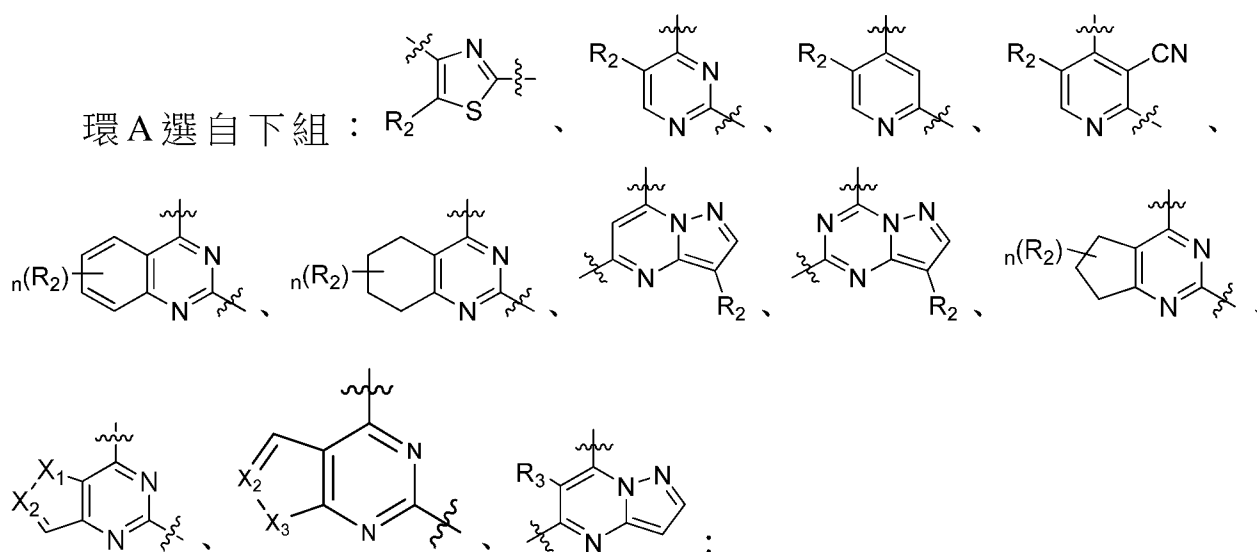
或R₂和R₃與環上的碳原子一起形成3-7元環；

R₁'選自下組：氫、胺基、-C(=O)-O-C1-C6烷基、C1-C6烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、鹵代C1-C6烷基、C1-C6雜烷基、C3-C6環烷基、鹵代C3-C6環烷基、C6-C10芳基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的6-10元雜芳基、C6-C10芳基-C1-C6伸烷基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的3-8元雜環烷基；

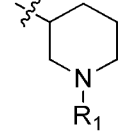
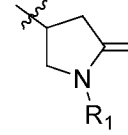
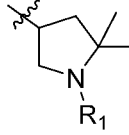
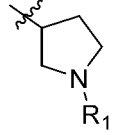
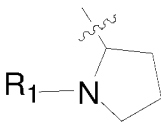
各n獨立地選自下組：0、1、2、3、4或5；

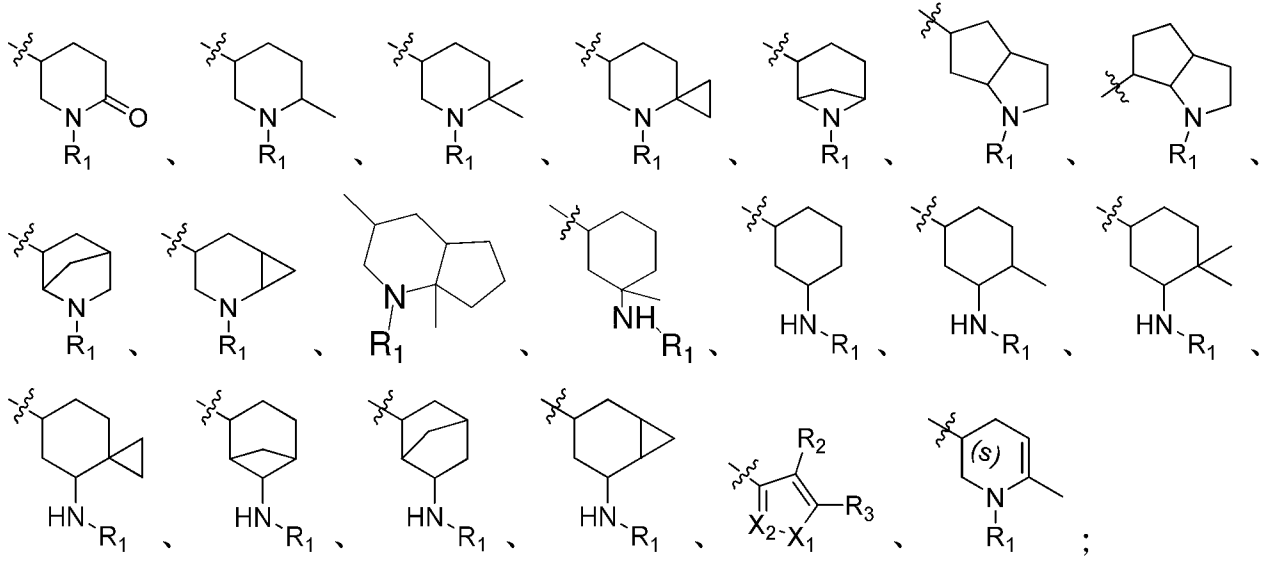
R₄如上文所定義。

【0008】在另一優選例中，



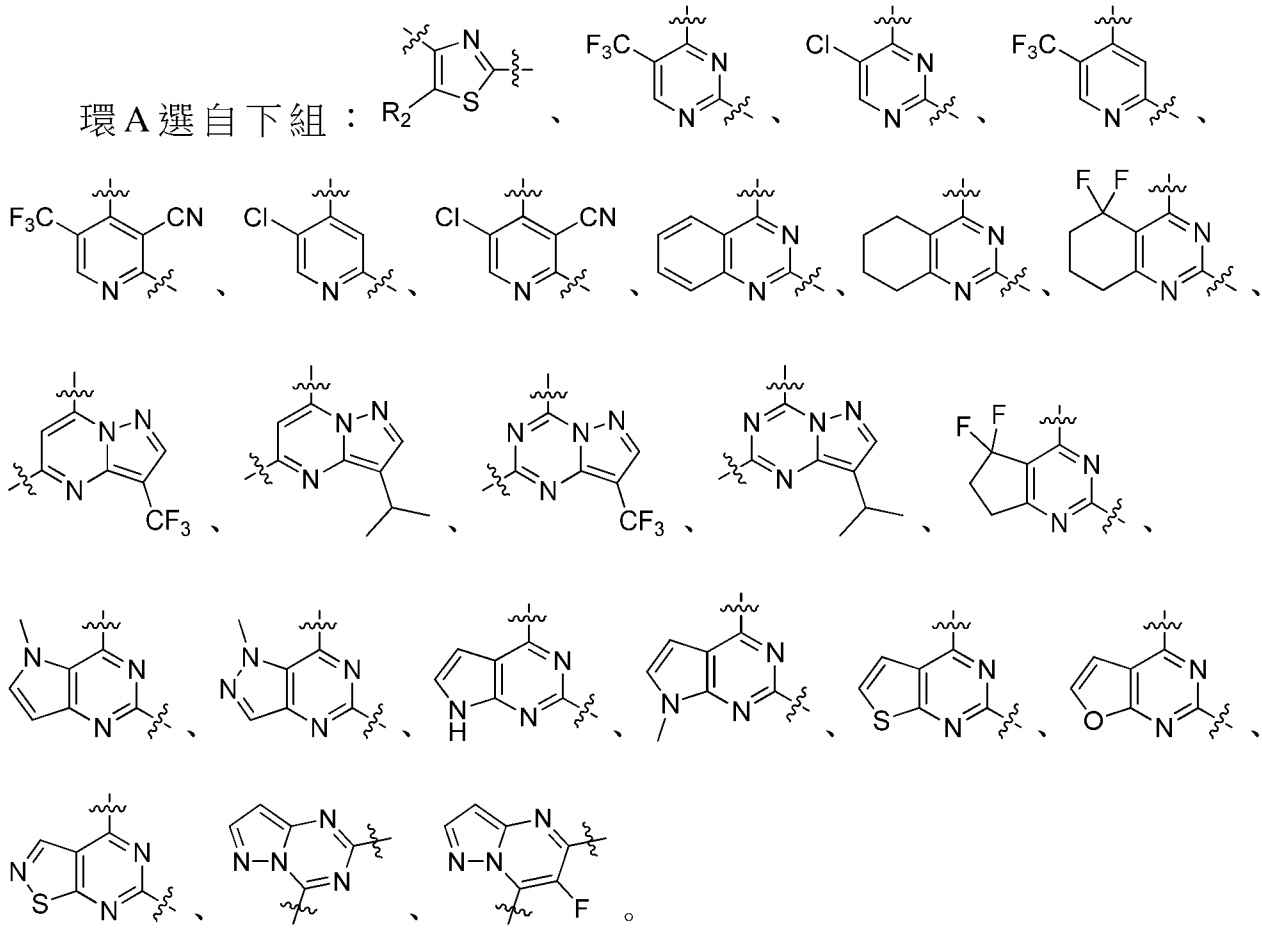
環B選自下組：

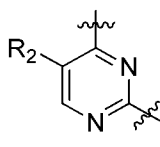




各n獨立地選自下組：0、1、2、3、4或5。

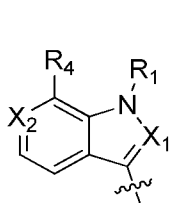
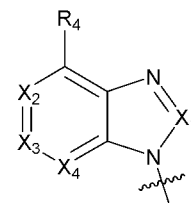
【0009】在另一優選例中，



【0010】 在另一優選例中，環A為 ，其中，R₂選自下組：
鹵素、C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基；

環B選自取代或未取代的下組基團：C3-C8環烷基、含1-3個選自N、O、S、S(O)或S(O)₂的4-7元雜環基、含1-3個選自N、O、S、S(O)或S(O)₂的5-9元雜橋環烷基、5-9元橋環烷基、含1-3個選自N、O、S、S(O)或S(O)₂的6-10元雜螺環烷基、6-10元螺環烷基、含1-3個選自N、O、S、S(O)或S(O)₂的6-10元雜并環烷基、6-10元并環烷基、含1-3個選自N、O、S、S(O)或S(O)₂的5-6元雜芳基、C6-C10芳基；

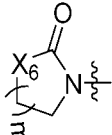
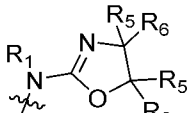
L選自下組：O、NR₁、-NR₁-(C1-C6伸烷基)-；

環C選自下組：、；其中，

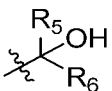
X₁選自下組：N、CH；

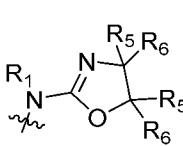
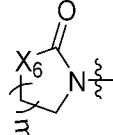
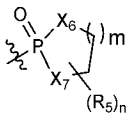
各X₂、X₃、X₄獨立地選自下組：N、CR₂'；

各R₂'獨立地選自取代或未取代的下組基團：氫、胺基、
-NH-C(=O)-O-(C1-C6烷基)、-NR₁-C(=O)-O-(C1-C6烷基)、
-NR₁-C(=O)-R₅、-NR₁-C(=O)-O-C1-C6伸烷基-X₈-C1-C6烷基、
-O-C(=O)-R₅、-O-C(=O)-NH-(C1-C6烷基)、

-O-C(=O)-NR₅-(C1-C6烷基)、、、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的3-8元雜環烷基（通過N與C相連）、C1-C6烷基-NH-、C3-C6環烷基-NH-、羥基；

R₄選自取代或未取代的下組基團：H、鹵素、C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C1-C6烷氧基、鹵代C1-C6烷氧基、C1-C6雜烷基、C3-C6環烷基、C3-C6環烷氧基、鹵代C3-C6環烷基、C6-C10芳基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的5-10元雜芳基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的3-8

元雜環烷基、、-NR₁-C(=O)-O-(C1-C6烷基)、

-O-C(=O)-R₅、-C(=O)-R₅、、、-R₅、-R₅、-R₅、、、、氰基；

R₁獨立地選自取代或未取代的下組基團：氫、胺基、-C(=O)-O-(C1-C6烷基)、C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C1-C6雜烷基、C3-C6環烷基、鹵代C3-C6環烷基、C6-C10芳基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的5-10元雜芳基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的3-8元雜環烷基、-C(=O)-NR₈R₉；

各R₅、R₆、R₇獨立地選自下組：氫、C1-C6烷基、鹵代C1-C6

烷基、含1、2或3個選自N、O、S的C1-C6烷基、C3-C6環烷基、
 鹵代C3-C6環烷基、C1-C6烷胺基、C3-C6環烷胺基、含1、2或3
 個選自N、O、S的雜原子的3-8元雜環烷基、C6-C10芳基、含1、
 2或3個選自N、O、S的雜原子的5-10元雜芳基、 NR_8R_9 ；

各 R_8 、 R_9 獨立地選自下組：氫、C1-C6烷基；

各 X_6 和 X_7 獨立地選自下組：O、 CR_5R_6 、 NR_1 ；

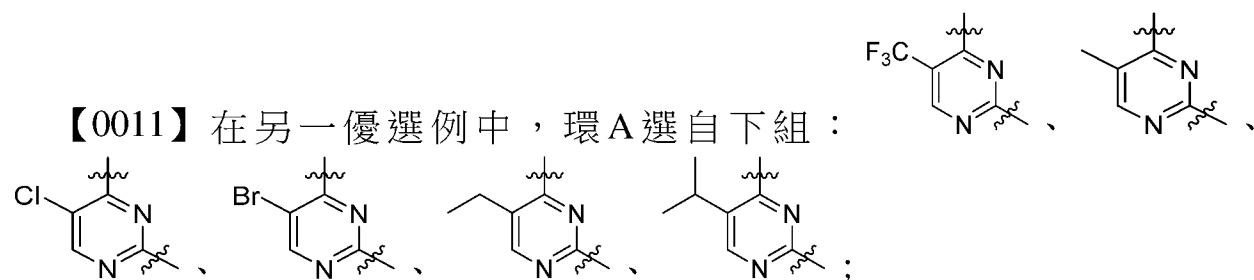
各 X_8 獨立地選自下組：N、O、S；

m 選自下組：0、1、2、3；

各 n 獨立地選自下組：0、1、2、3、4或5；

所述取代獨立地指被選自下組的基團取代：

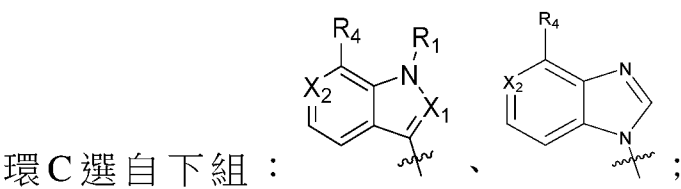
-NH-C(=O)-O-(C1-C6烷基)、胺基、鹵代或未取代的C1-C6烷基、=O、羥基、-NH(C1-C6烷基)。



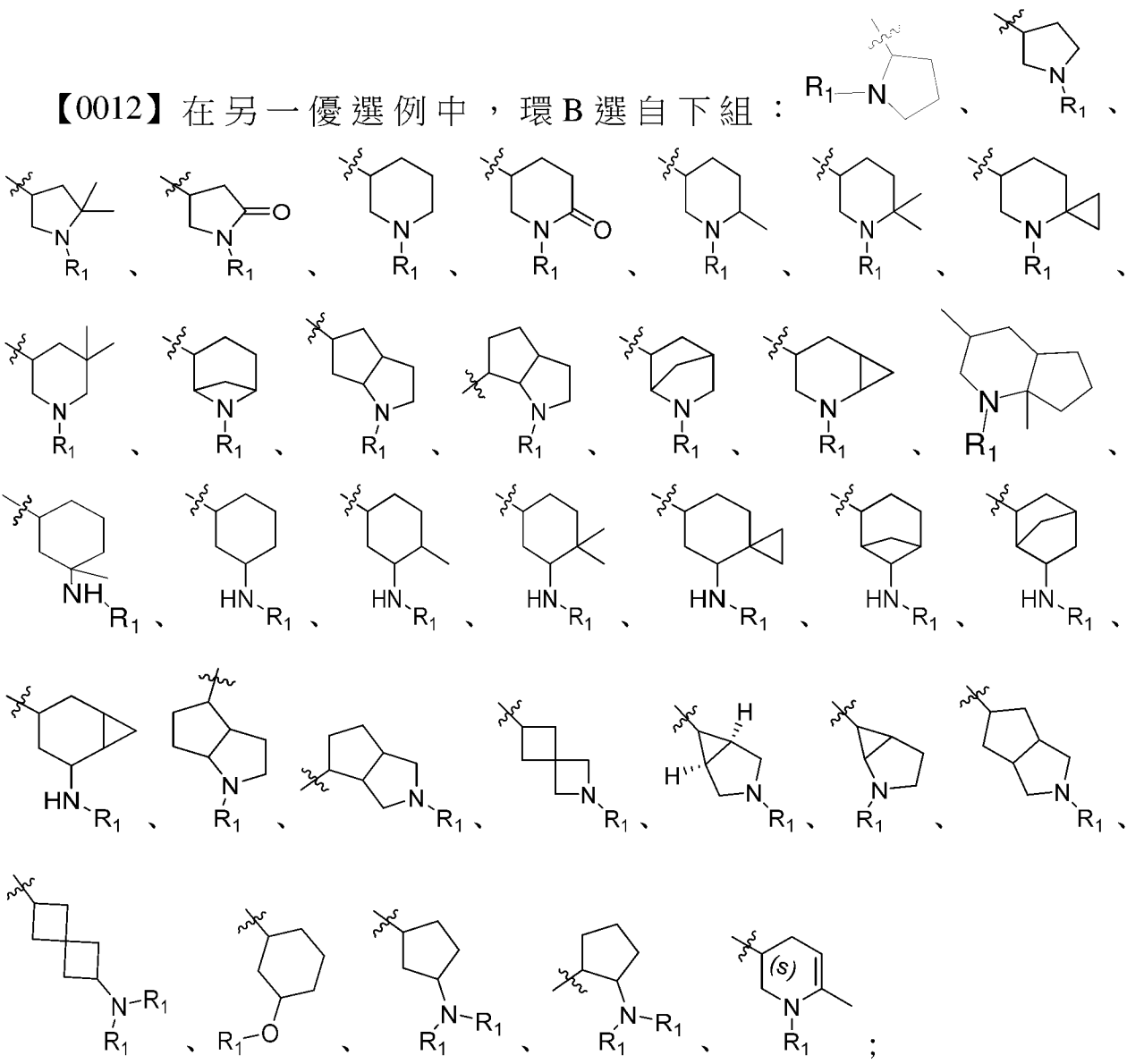
環B選自取代或未取代的下組基團：C3-C8環烷基、含1-3個選
 自N、O、S、S(O)或S(O)₂的4-7元雜環基、含1-3個選自N、O、
 S、S(O)或S(O)₂的5-9元雜橋環烷基、5-9元橋環烷基、含1-3個
 選自N、O、S、S(O)或S(O)₂的6-10元雜螺環烷基、6-10元螺環
 烷基、含1-3個選自N、O、S、S(O)或S(O)₂的6-10元雜并環烷基、

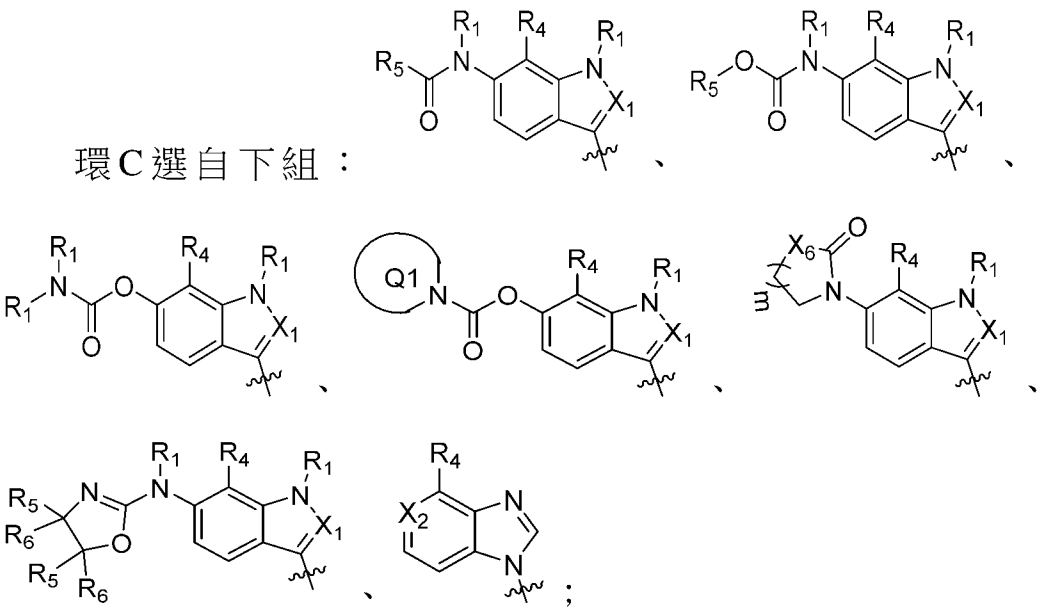
6-10元并環烷基、含1-3個選自N、O、S、S(O)或S(O)₂的5-6元雜芳基、5-6元芳基；

L選自下組：O、NR₁、-NR₁-(C1-C6伸烷基)-；

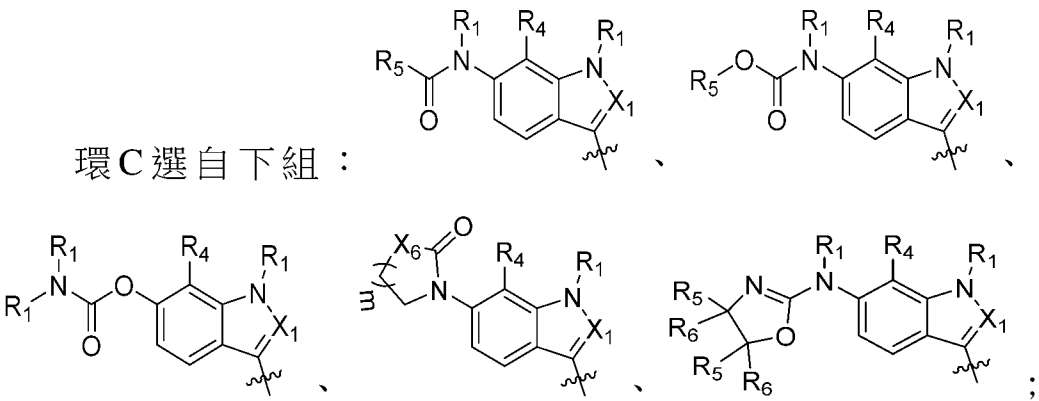
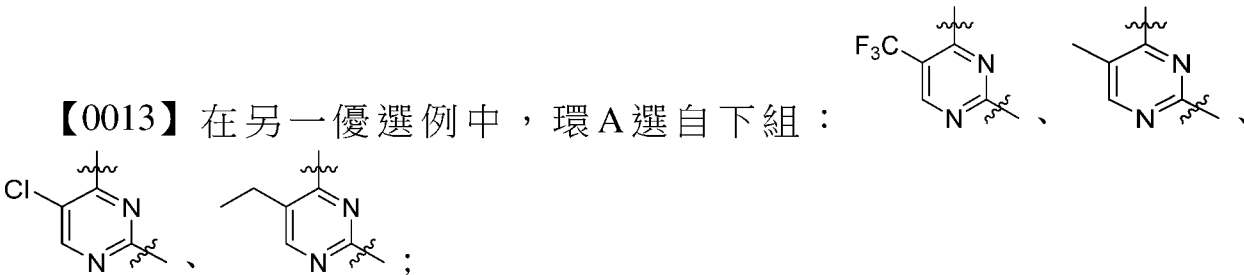


其中，R₁、R₄、X₁、X₂如權利要求1所定義。

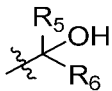
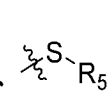
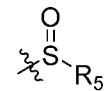
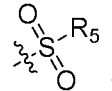
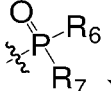
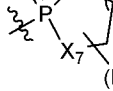
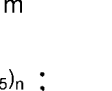




其中， R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 X_1 、 X_2 、 X_6 、 m 如權利要求1所定義， Q_1 為3-7元環。



R_4 選自下組：H、鹵素、C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C2-C6烯基、C1-C6烷氧基、鹵代C1-C6烷氧基、C1-C6雜烷基、C3-C6環烷基、鹵代C3-C6環烷基、C6-C10芳基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的5-10元雜芳基、含1、2或3個選自N、O、S的雜

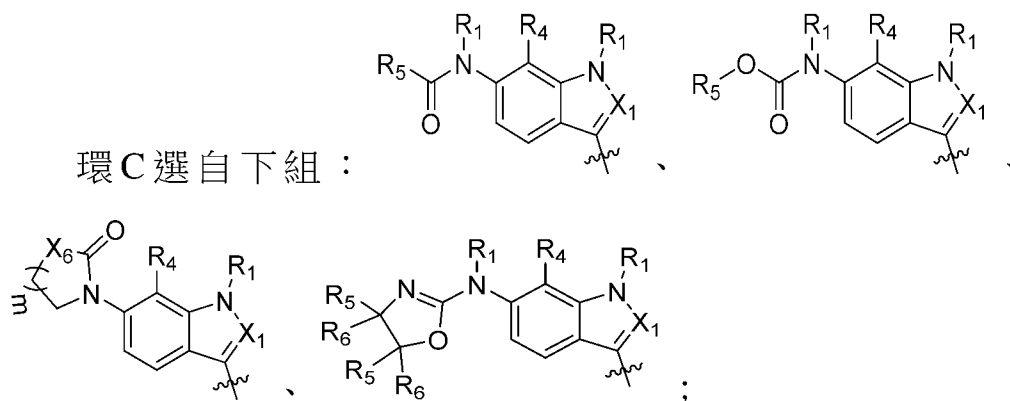
原子的3-8元雜環烷基、、、、、、、；

其中， R_1 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 X_1 、 X_6 、 X_7 、 m 、 n 如權利要求1所定義。

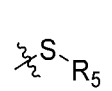
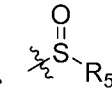
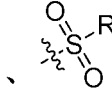
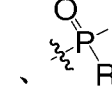
【0014】在另一優選例中，環A選自下組：



環C選自下組：



R_4 選自下組：H、鹵素、C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C2-C6烯基、C1-C6烷氧基、鹵代C1-C6烷氧基、C3-C6環烷基、鹵代C3-C6環烷基、C6-C10芳基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的5-10元雜芳基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的3-8元

雜環烷基、、、、；

L選自下組：O、 NR_1 ；

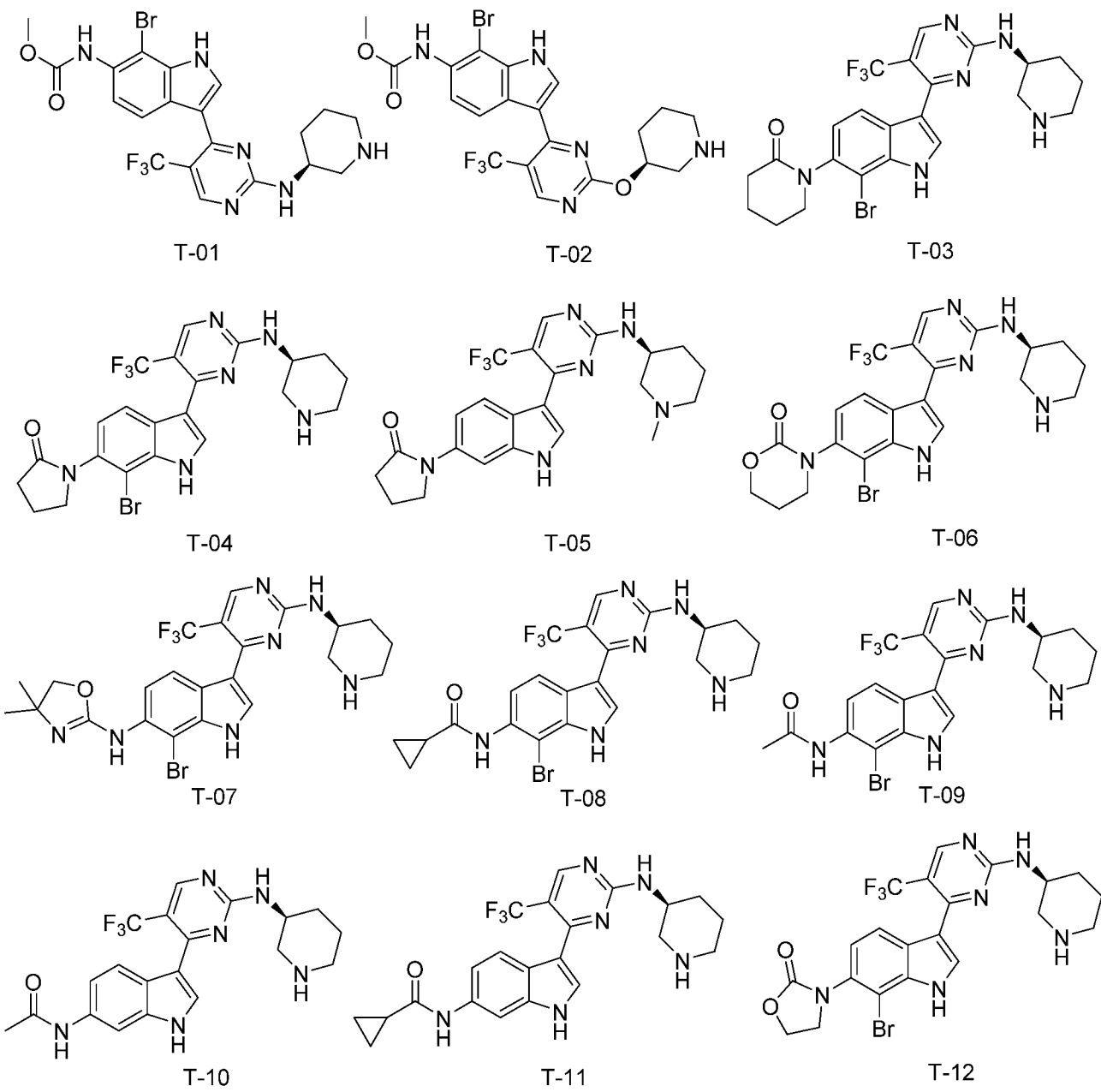
其中， R_1 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 X_1 、 X_6 、 m 如上文所定義。

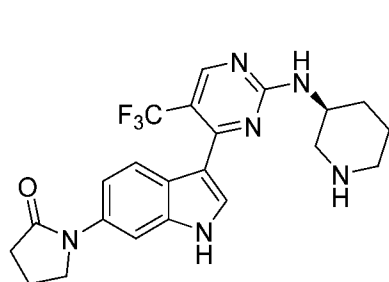
【0015】在另一優選例中， R_4 選自下組：H、鹵素、C1-C6烷基、

鹵代C1-C6烷基、C2-C6烯基、C1-C6烷氧基、鹵代C1-C6烷氧基、
C3-C6環烷基、鹵代C3-C6環烷基、C6-C10芳基、含1、2或3個
選自N、O、S的雜原子的5-10元雜芳基、含1、2或3個選自N、O、
S的雜原子的3-8元雜環烷基；

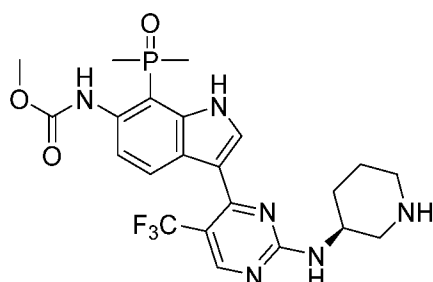
L為NH。

【0016】在另一優選例中，所述化合物選自下組：

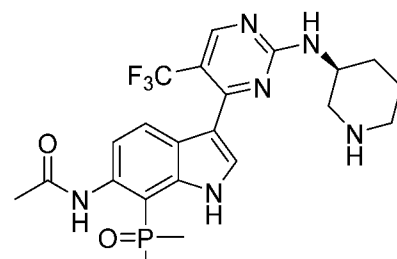




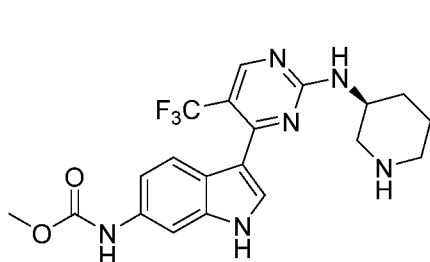
T-13



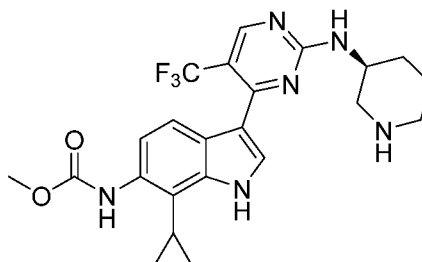
T-14



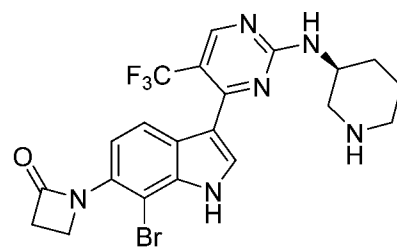
T-15



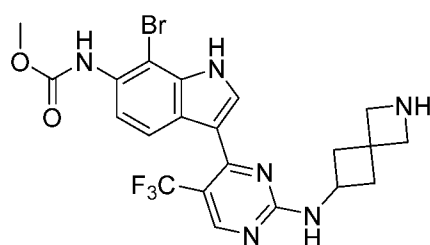
T-16



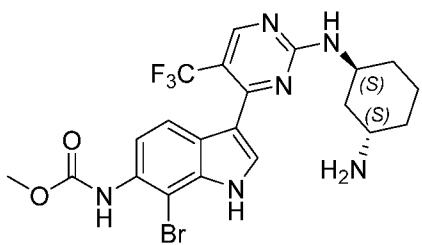
T-17



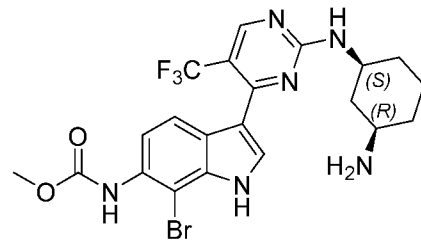
T-18



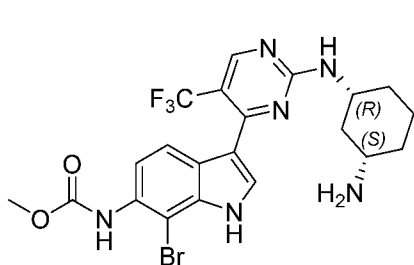
T-19



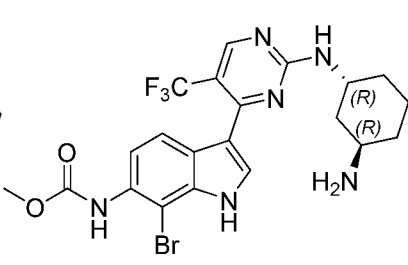
T-20



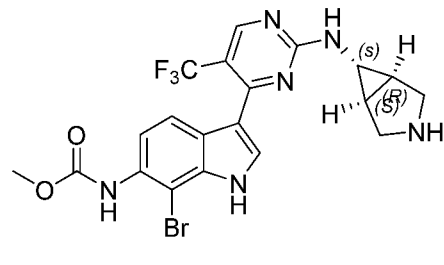
T-21



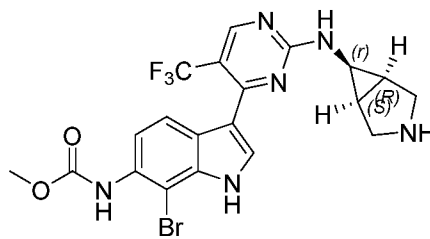
T-22



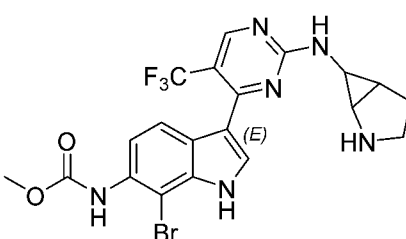
T-23



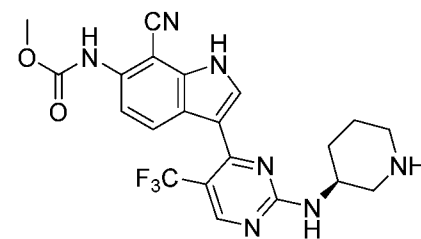
T-24



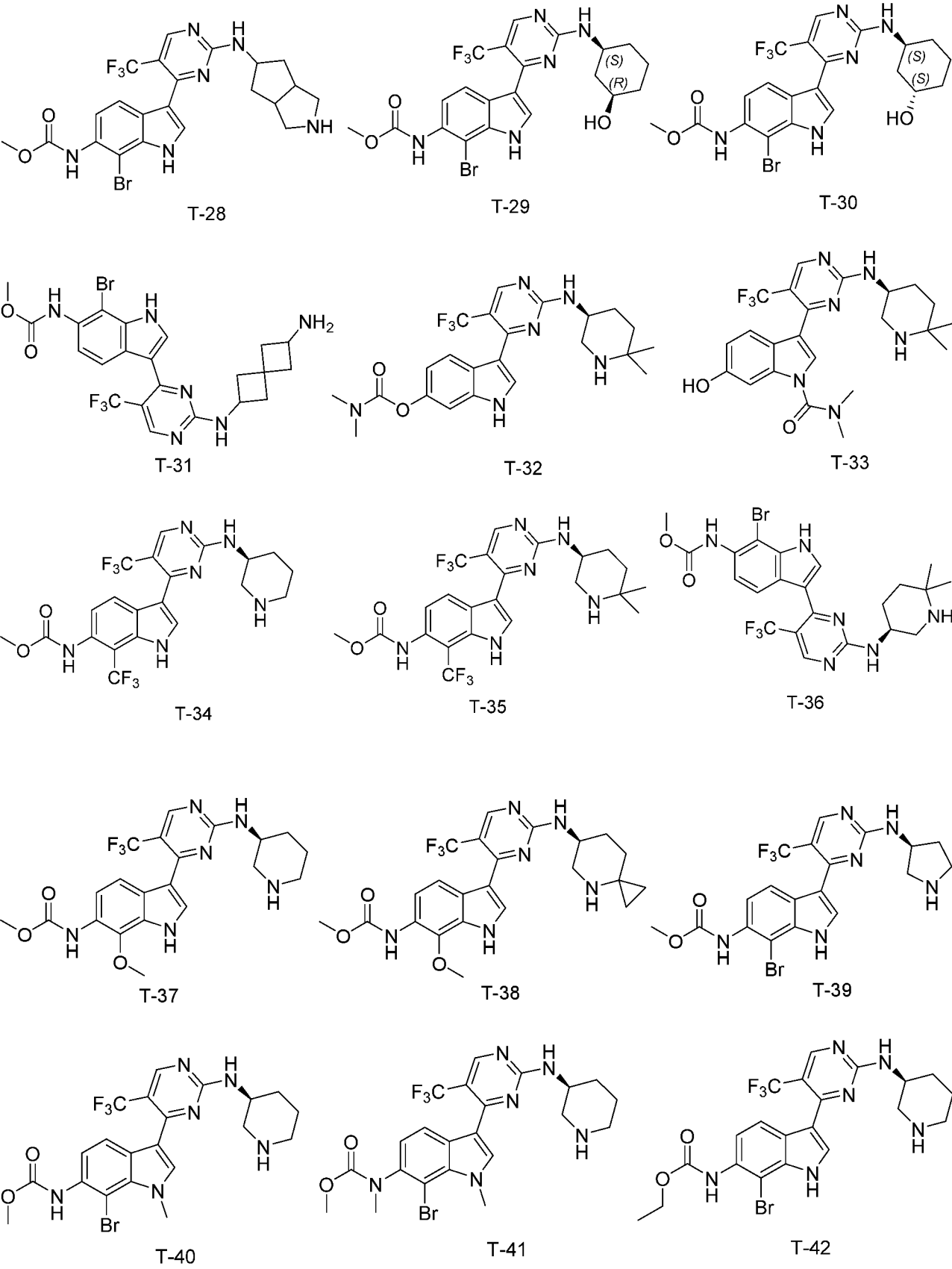
T-25

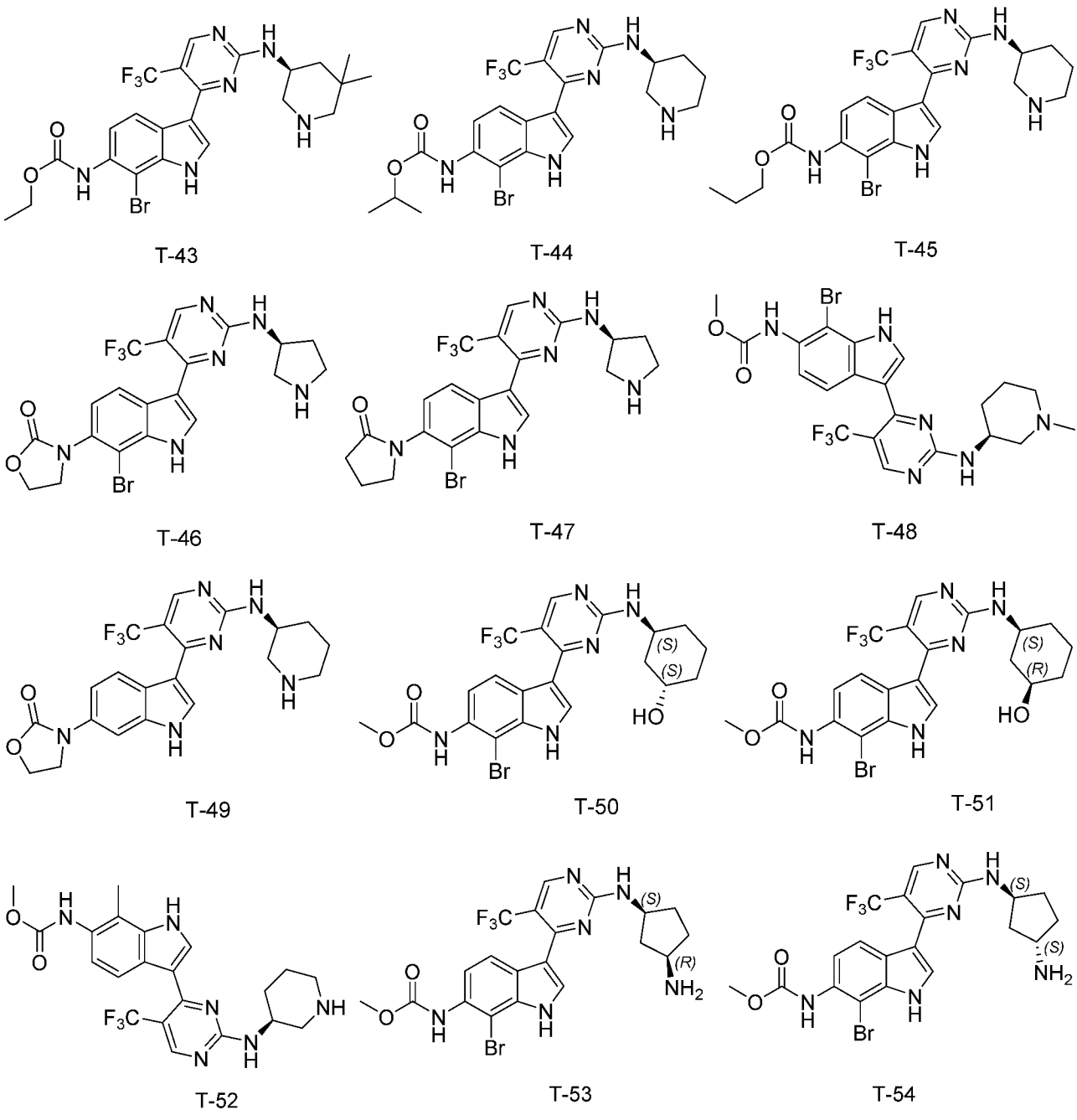


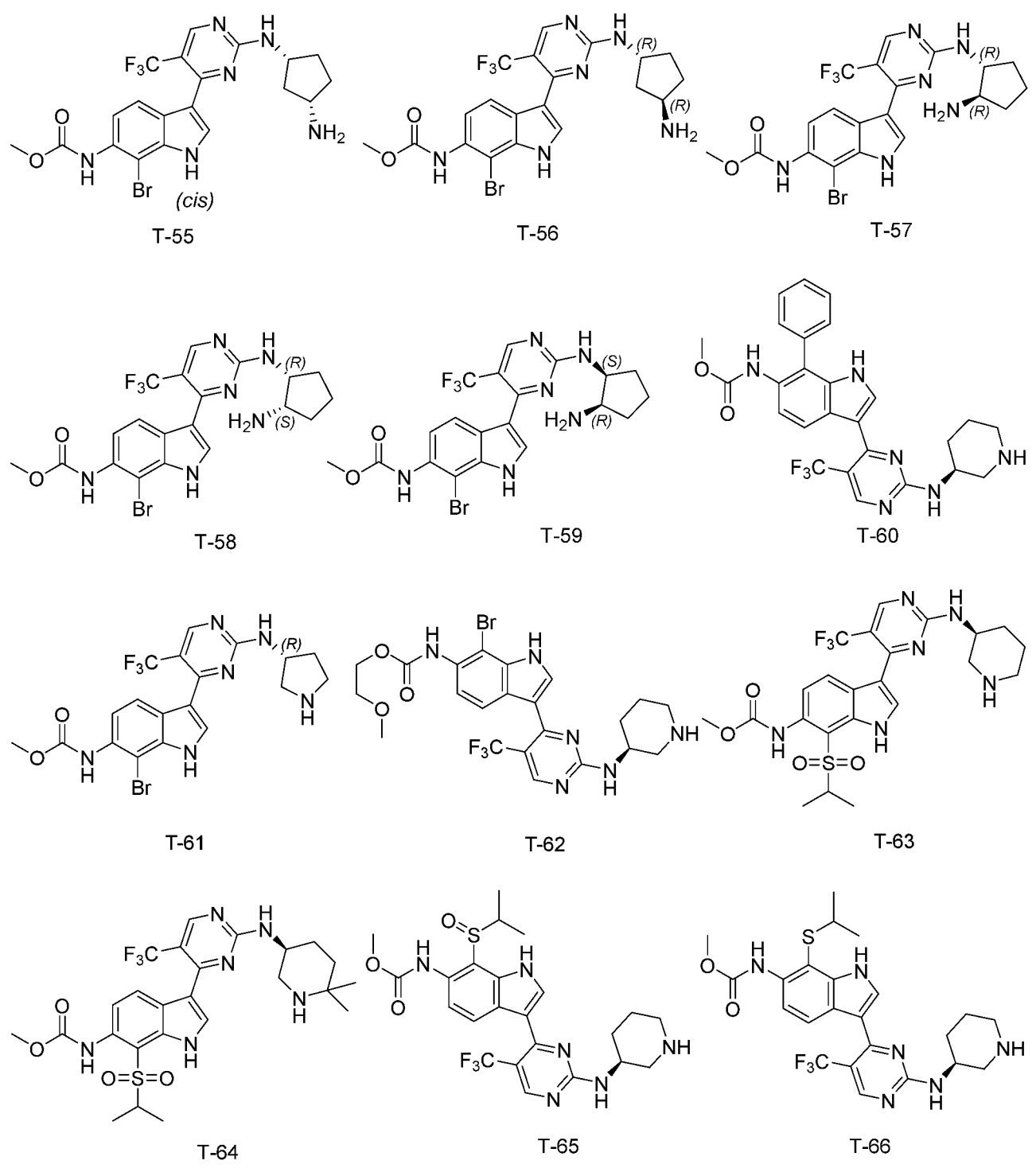
T-26

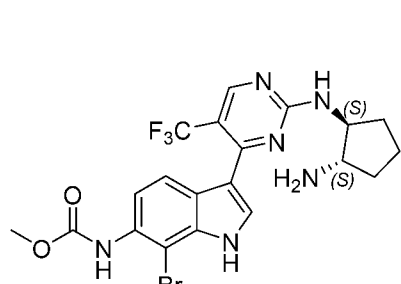


T-27

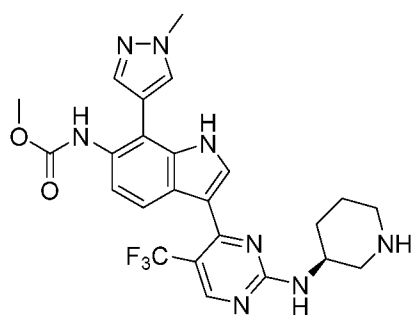




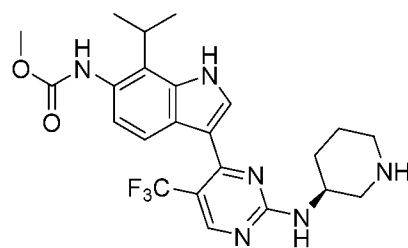




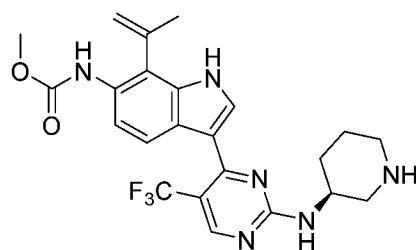
T-67



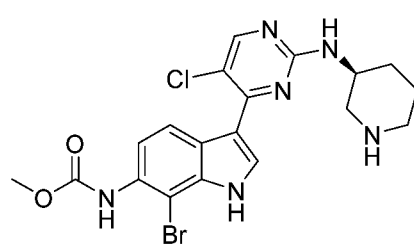
T-68



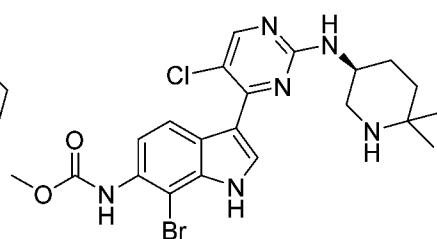
T-69



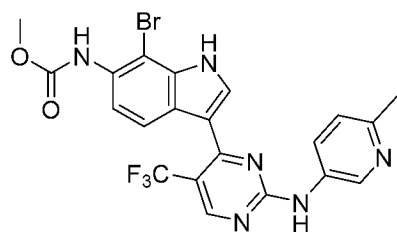
T-70



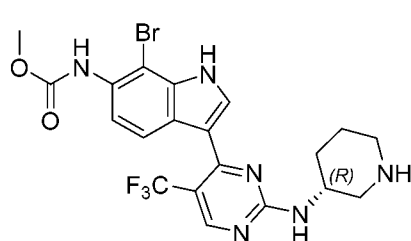
T-71



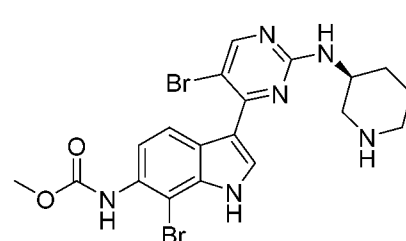
T-72



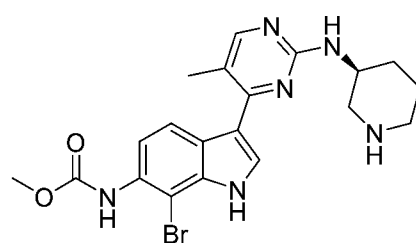
T-73



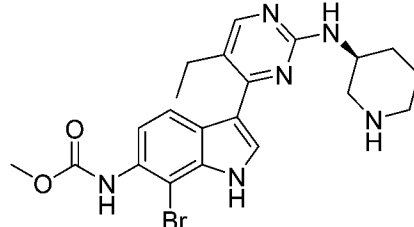
T-74



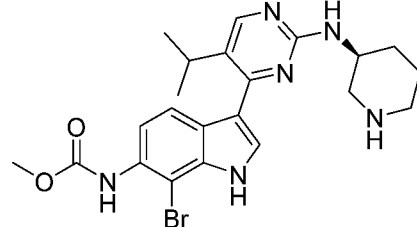
T-75



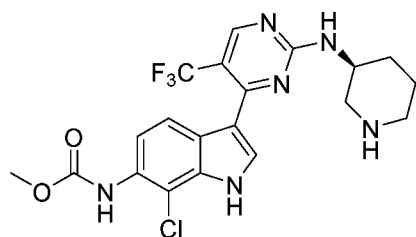
T-76



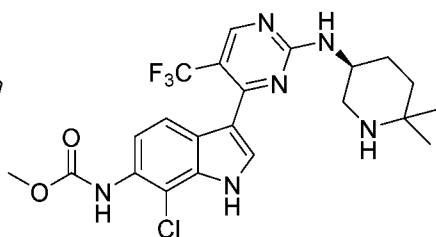
T-77



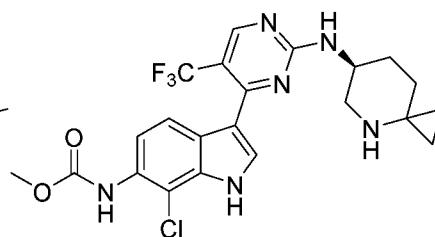
T-78



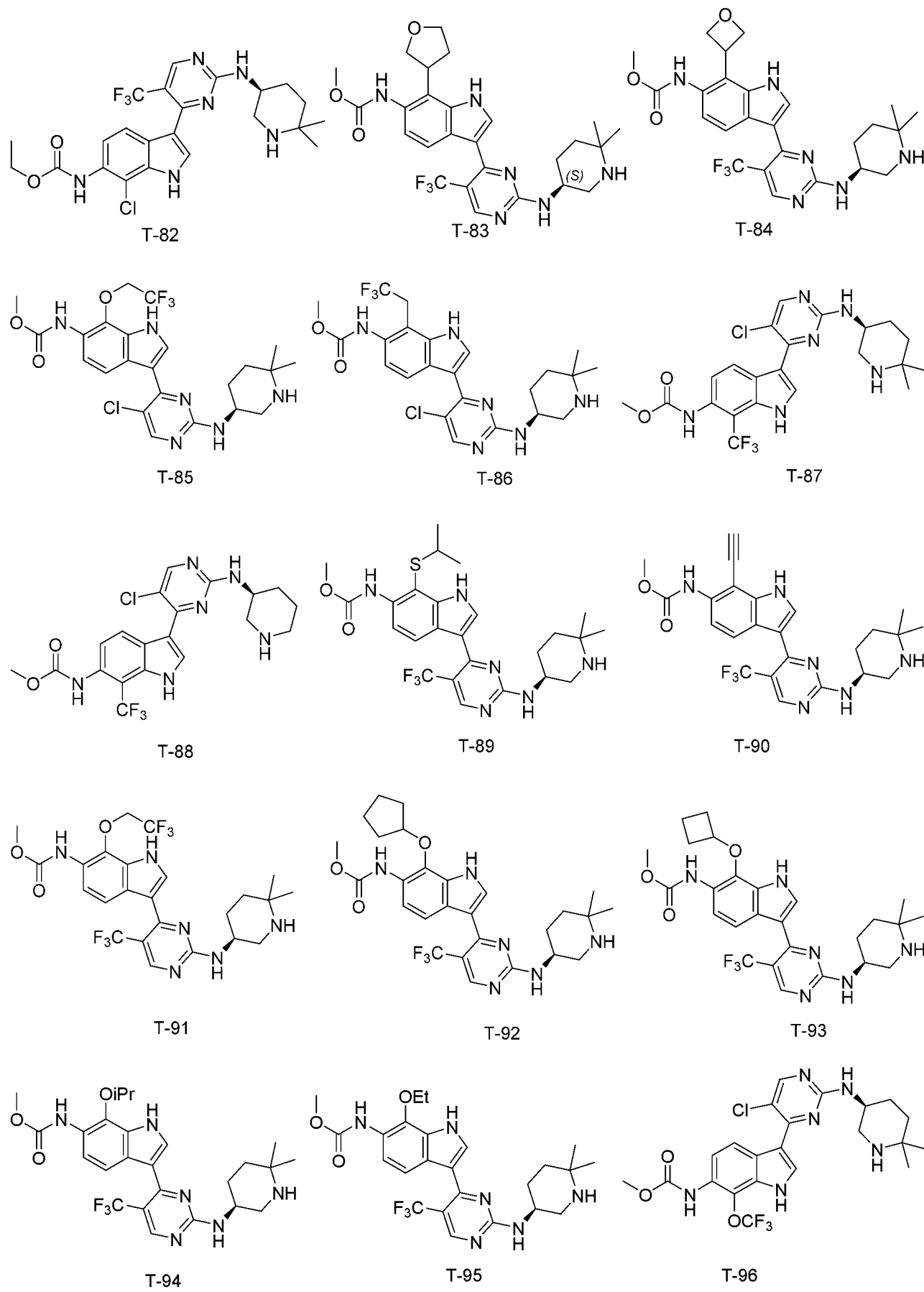
T-79

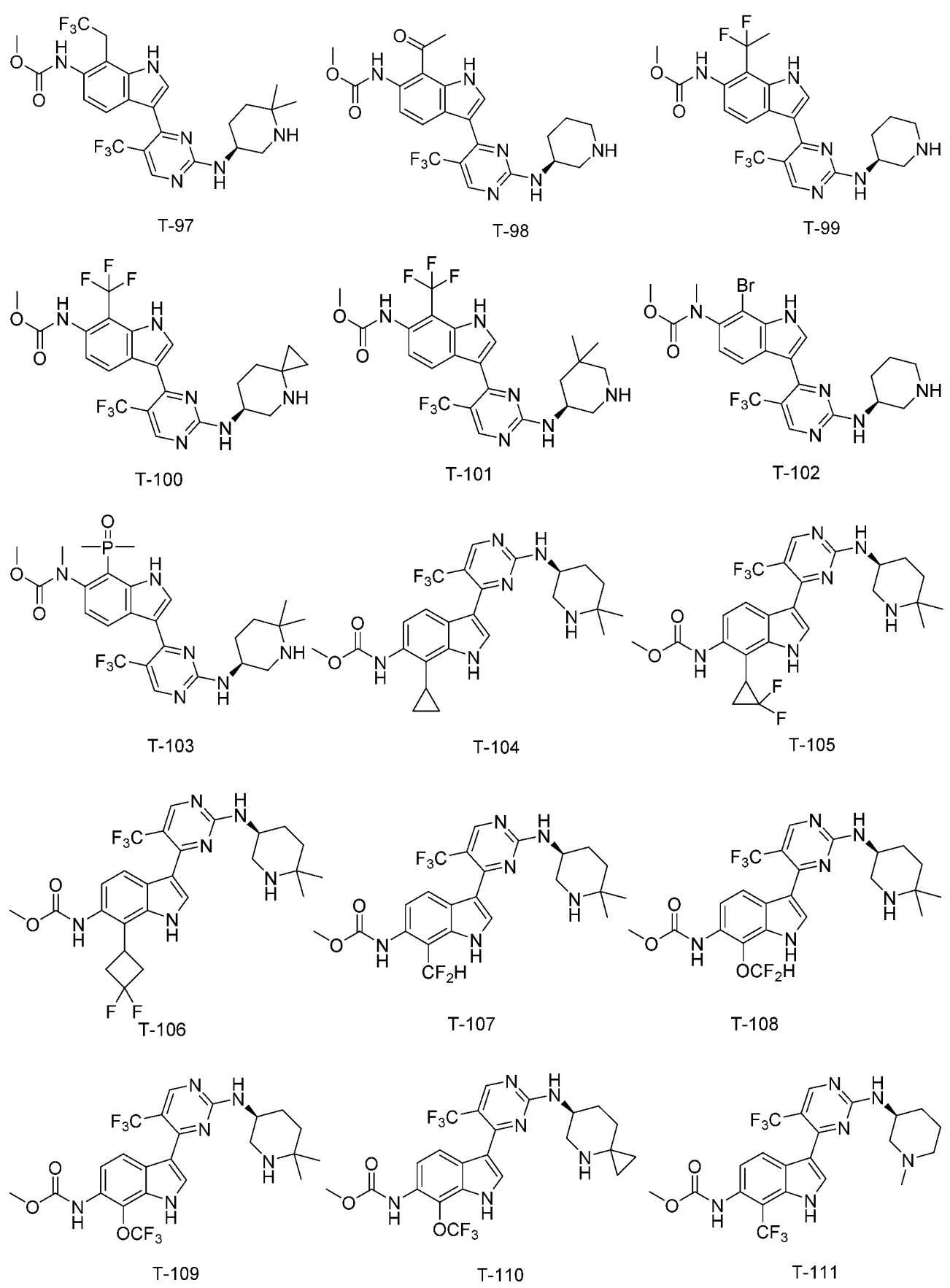


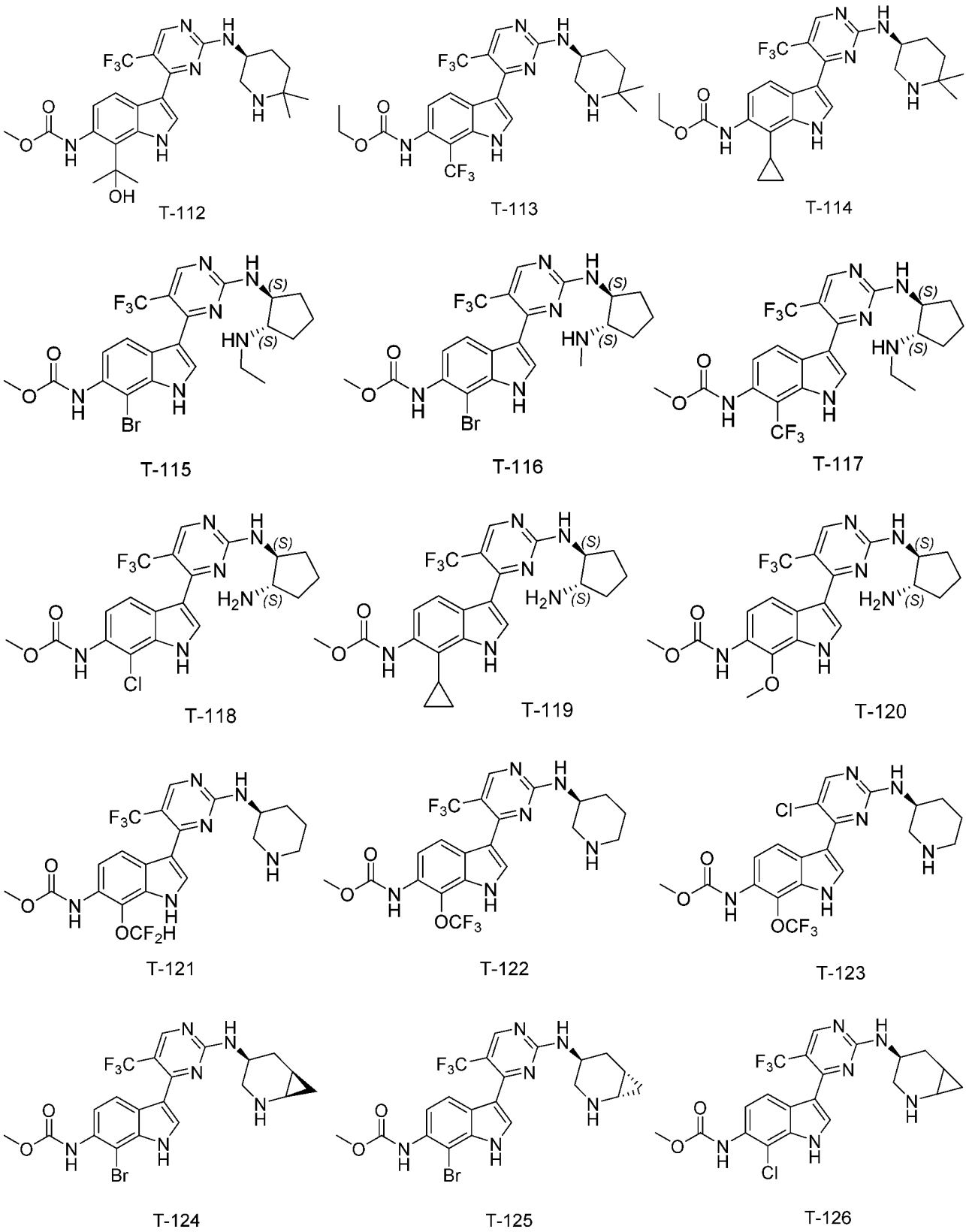
T-80

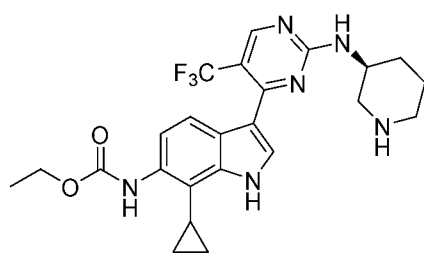


T-81

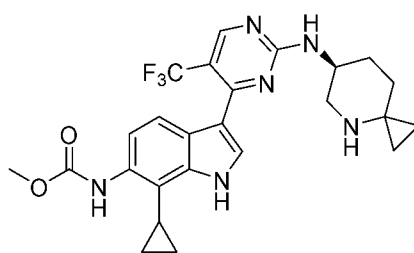




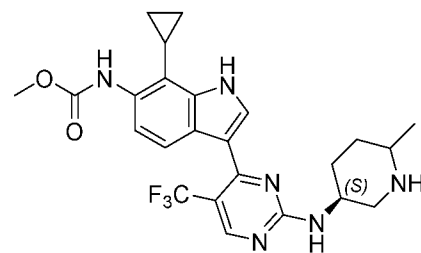




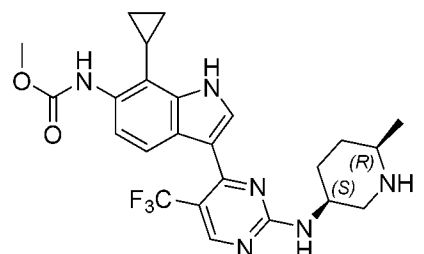
T-127



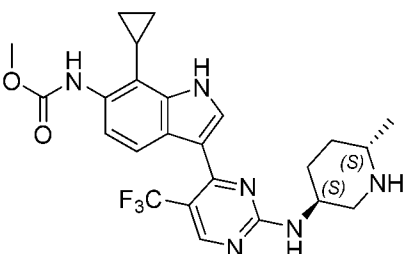
T-128



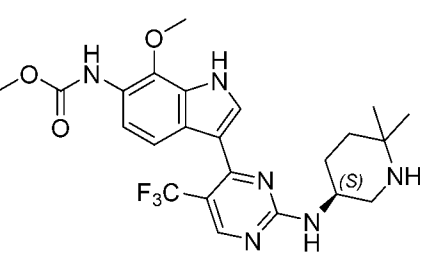
T-129



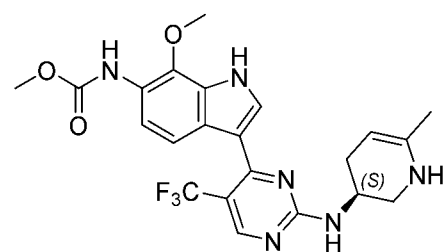
T-130



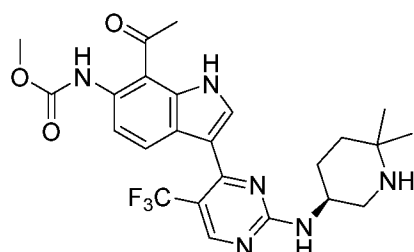
T-131



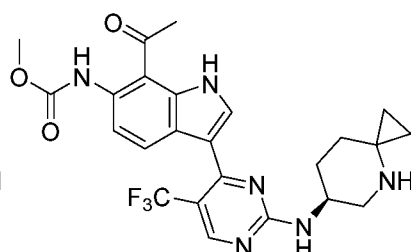
T-132



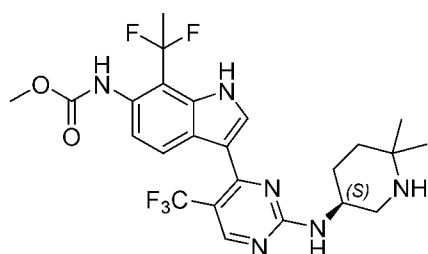
T-133



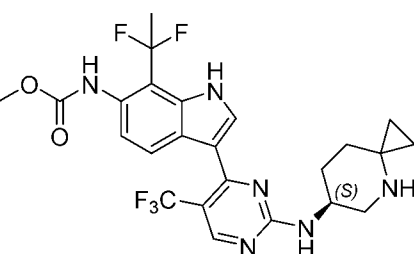
T-134



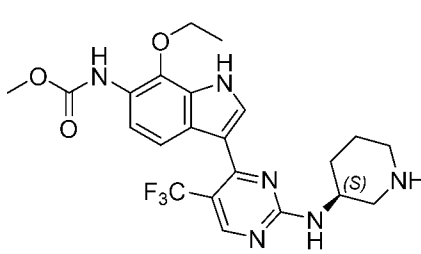
T-135



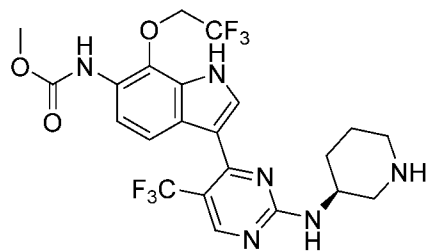
T-136



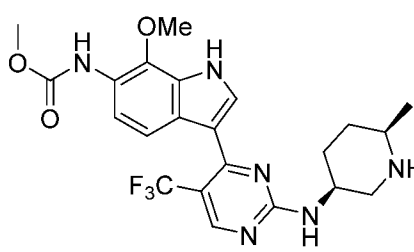
T-137



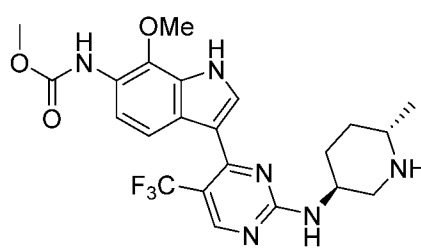
T-138



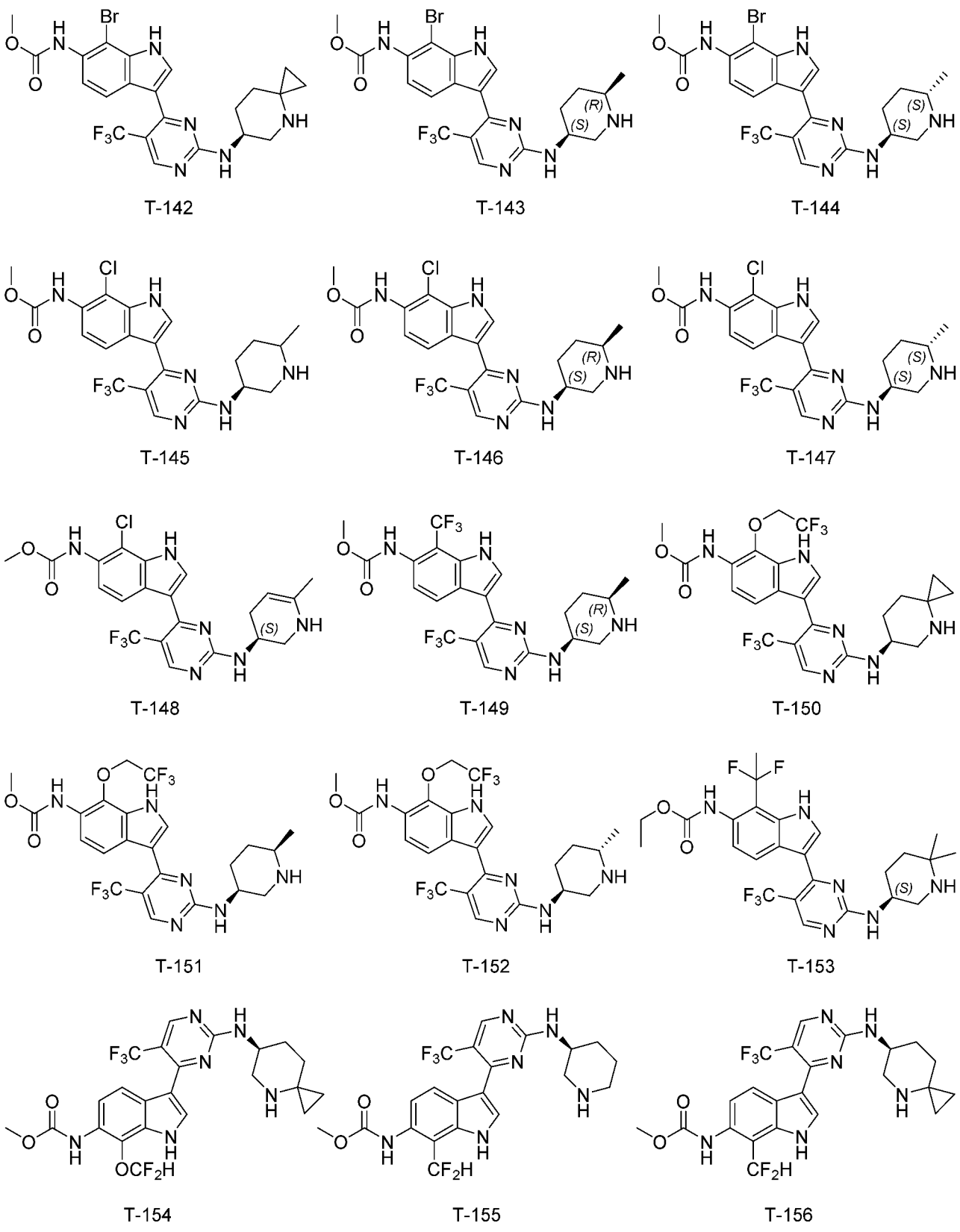
T-139

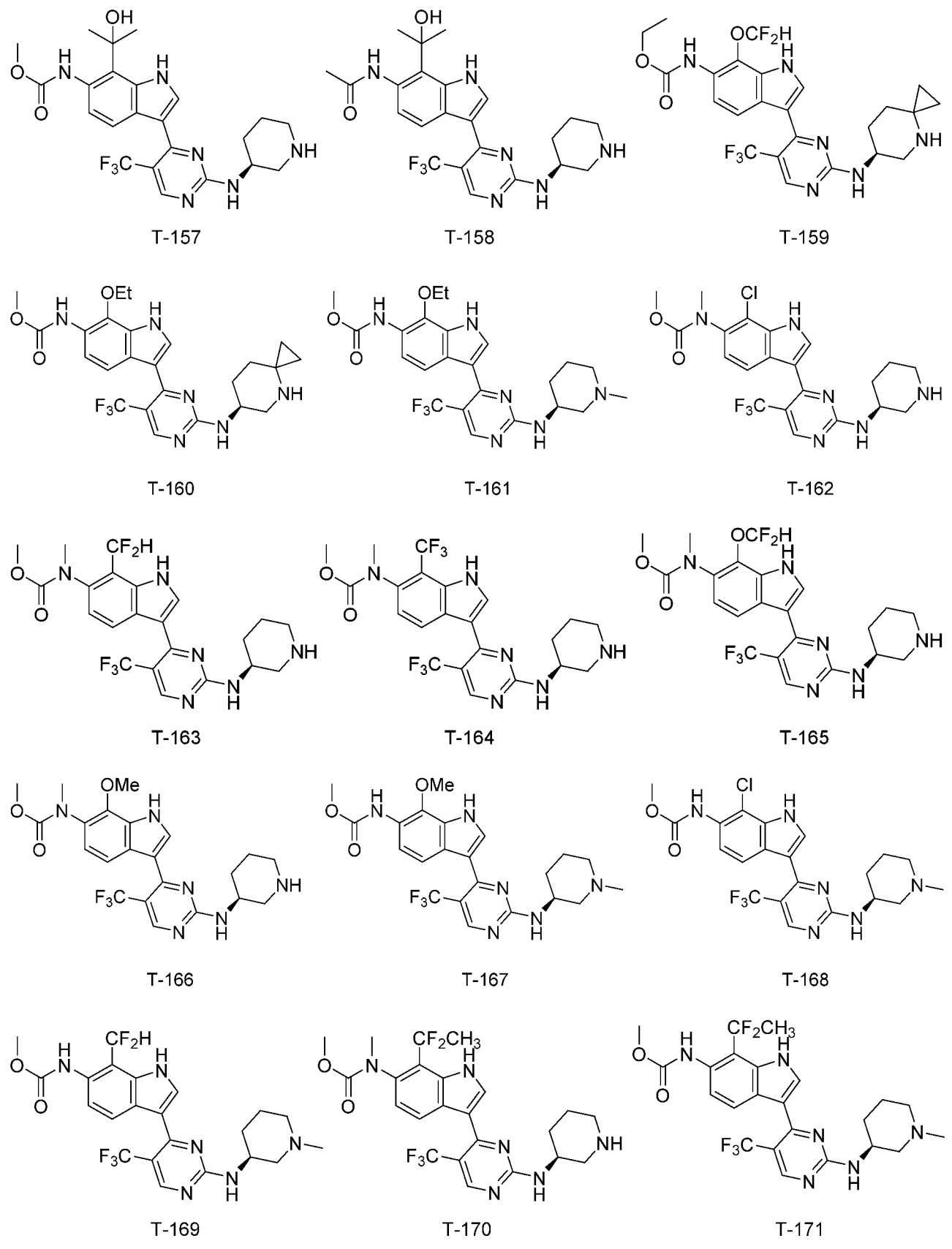


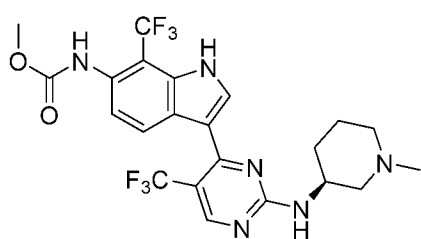
T-140



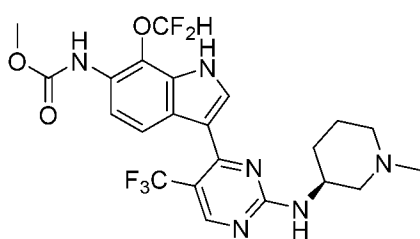
T-141



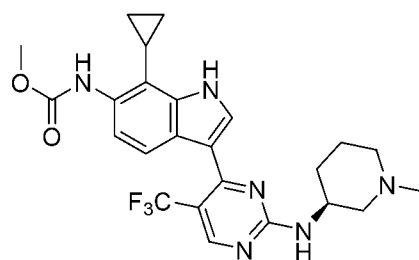




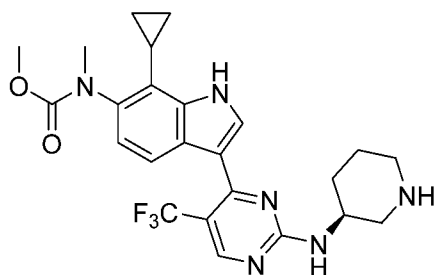
T-172



T-173

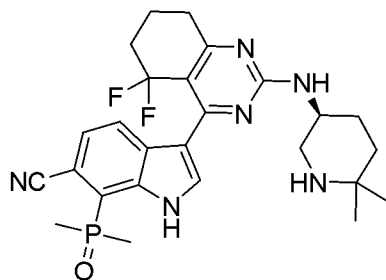
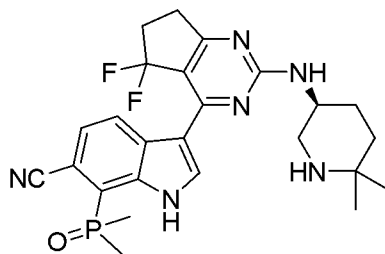
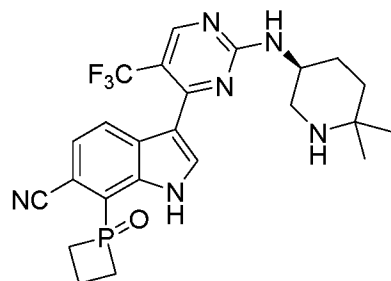
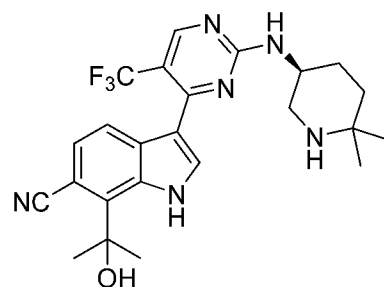
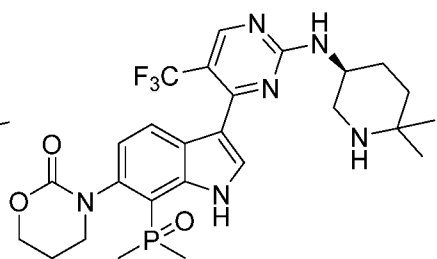
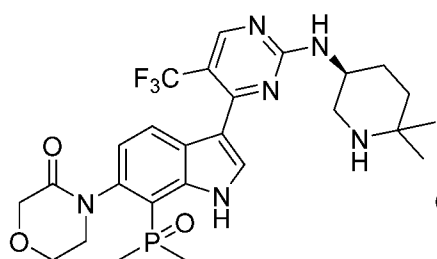
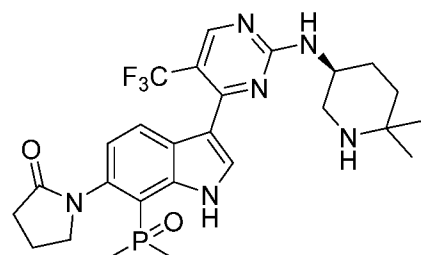
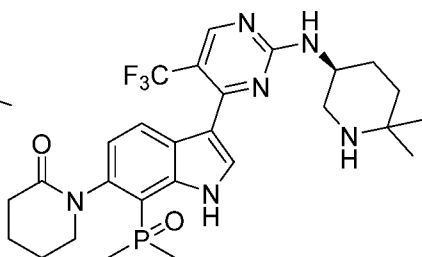
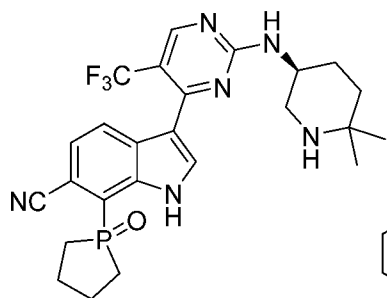


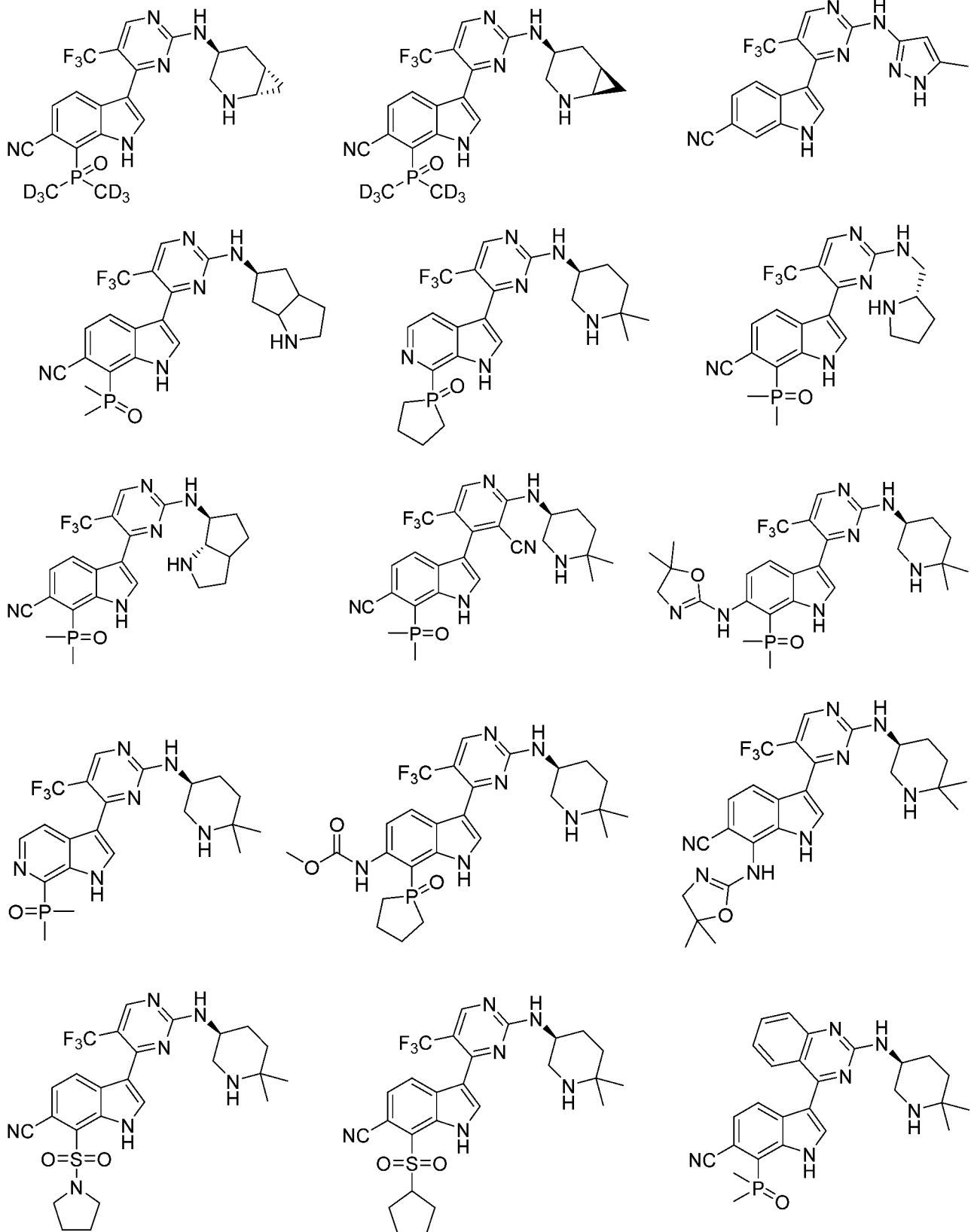
T-174

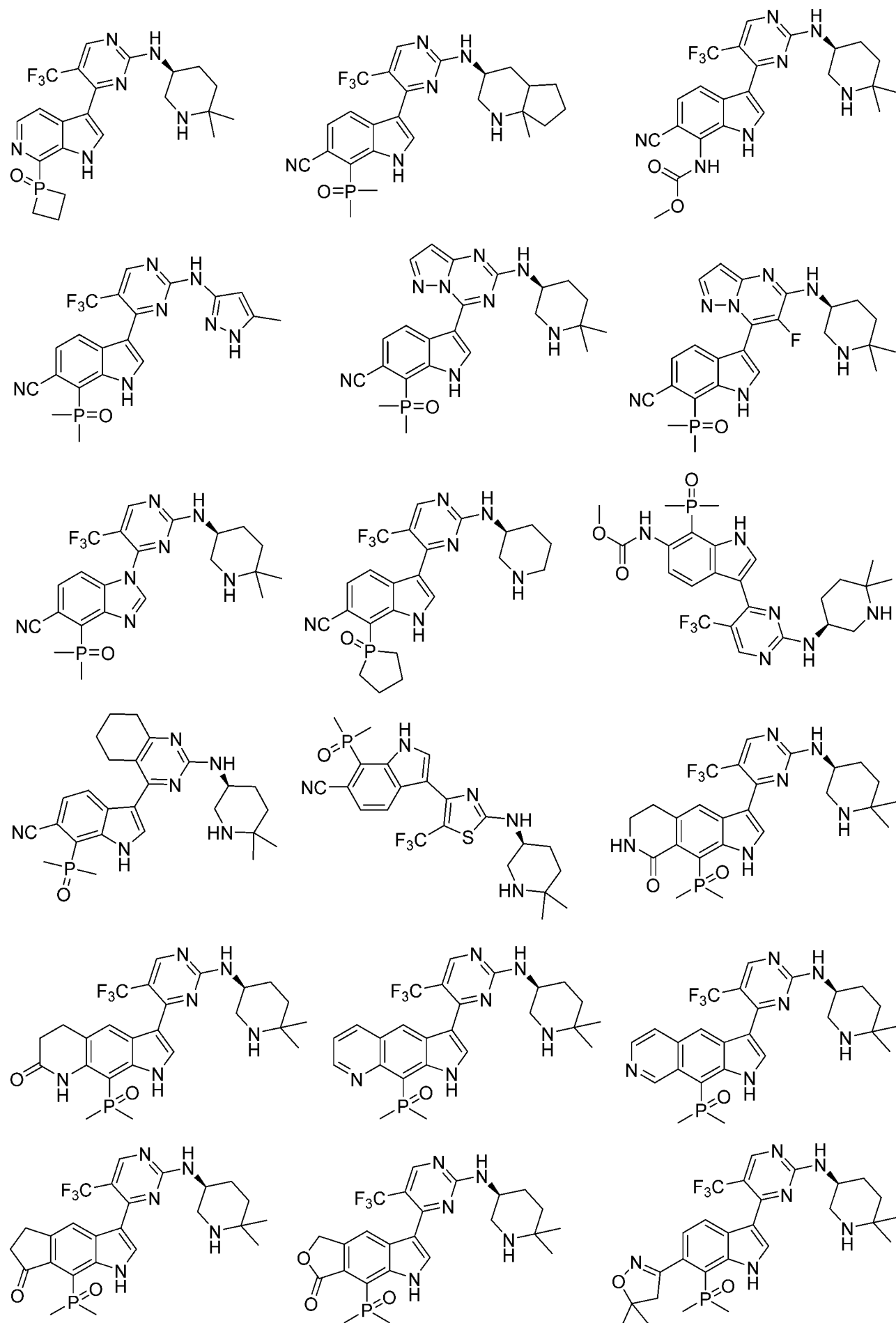


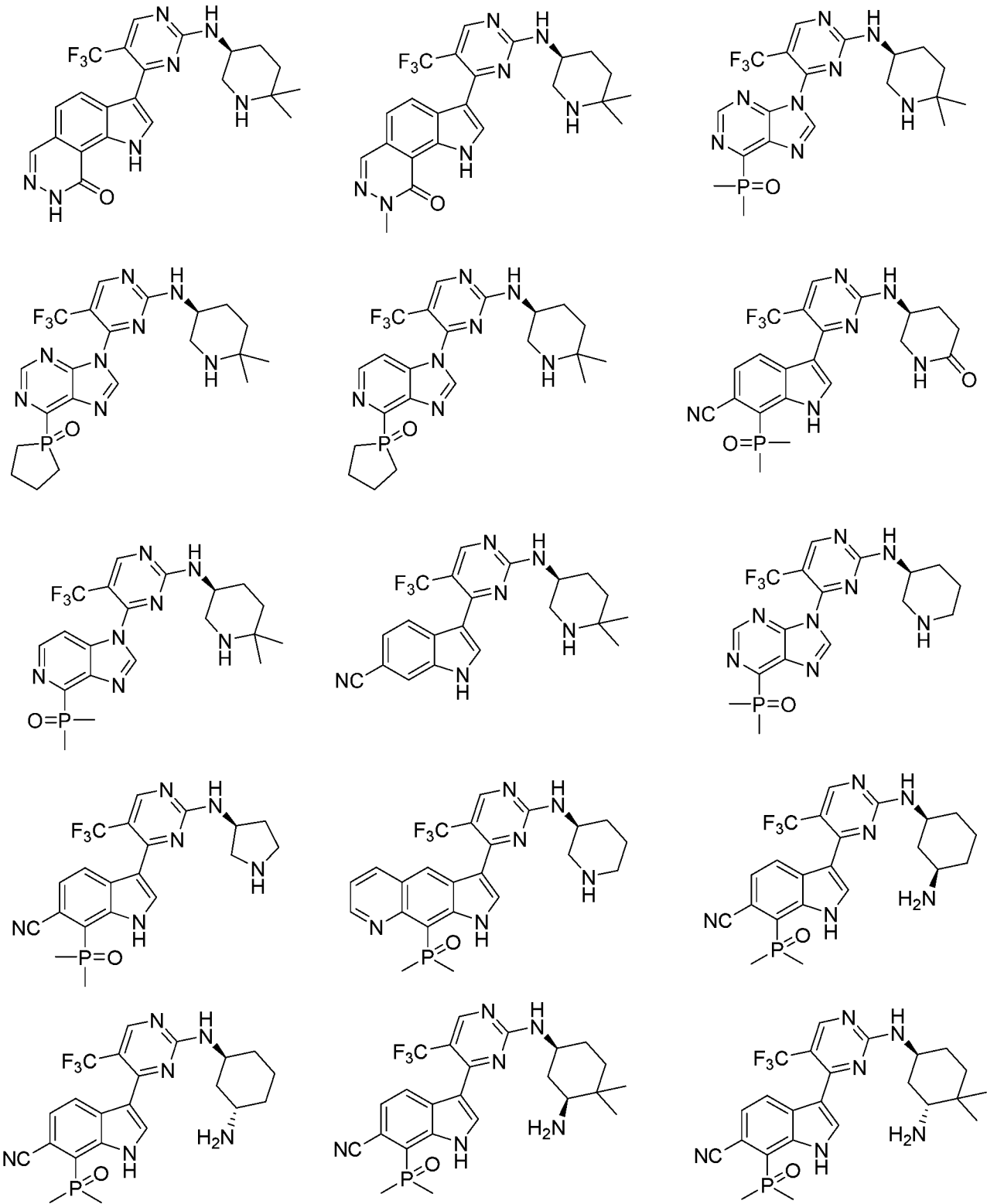
T-175

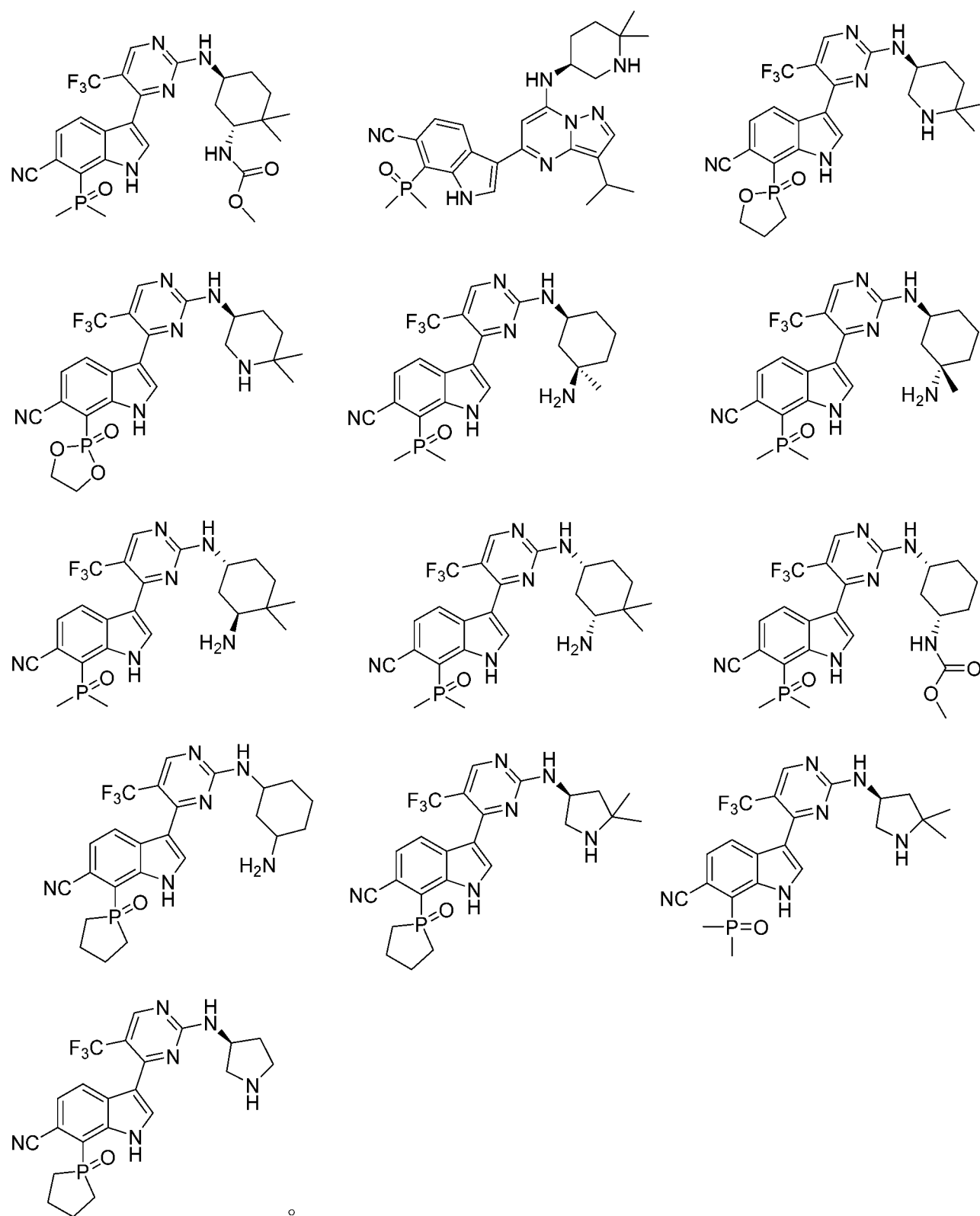
【0017】在另一優選例中，所述化合物選自下組：











【0018】 在另一優選例中，所述藥學上可接受的鹽為無機酸鹽或有機酸鹽；

所述無機酸鹽選自下組：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸

鹽、硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽；

所述有機酸鹽選自下組：甲酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、丙酮酸鹽、羥乙酸鹽、乙二酸鹽、丙二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、水楊酸鹽、苦味酸鹽、谷胺酸鹽、抗壞血酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽。

【0019】 本發明的第二方面，提供了一種藥物組合物，含有預防和/或治療有效量的本發明第一方面所述的化合物，以及藥學上可接受的載體。

【0020】 本發明的第三方面，提供了一種本發明第一方面所述的化合物的用途，用於製備用作CDK7激酶抑制劑的藥物。

【0021】 本發明的第四方面，提供了一種本發明第一方面所述的化合物的用途，用於製備用於調節CDK7激酶活性或預防和/或治療CDK7相關疾病的藥物。

【0022】 在另一優選例中，所述CDK7相關疾病選自下組：炎症、癌症、心血管疾病、感染、免疫性疾病、代謝性疾病。

【0023】 在另一優選例中，所述癌症選自下組：肺癌、乳腺癌、前列腺癌、結直腸癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌、白血病、神經母細胞瘤、胃癌、腎癌、食道癌、子宮癌。

【0024】 應理解，在本發明範圍內中，本發明的上述各技術特徵

和在下文(如實施例)中具體描述的各技術特徵之間都可以互相組合，從而構成新的或優選的技術方案。限於篇幅，在此不再一一贅述。

【圖式簡單說明】

圖 1 是本發明化合物與參照化合物的藥代動力學參數。

【實施方式】

【0025】本發明人經過廣泛而深入的研究，意外地發現了一類具有較好的CDK7激酶抑制活性的化合物。此外，所述化合物對CDK7激酶具有優異的抑制活性，並且具有更好藥效學/藥代動力學性能。在此基礎上，完成了本發明。

【0026】術語

【0027】除非特別說明，否則在本申請中（包括說明書和申請專利範圍）所用的以下術語具有下面所給出的定義。

【0028】當通過從左向右書寫的常規化學式描述取代基時，該取代基也同樣包括從右向左書寫結構式時所得到的在化學上等同的取代基。舉例而言，-CH₂O-等同於-OCH₂-。

【0029】“烷基（單獨或作為其他基團的一部分）”指的是僅由碳和氫原子組成的含有1至12個碳原子的單價直鏈或支鏈飽和烴基

團。烷基優先選地為C1-C6烷基（即包含1、2、3、4、5或6個碳原子）。烷基基團的實例包括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、正己基、辛基、十二烷基等。本申請中，烷基還意在包含取代烷基，即烷基中的一個或多個位置被取代，尤其是1-4個取代基，可在任何位置上取代。“鹵代烷基”指的是其中一個或多個氫被相同或不同的鹵素代替的本文所定義的烷基。鹵代烷基的實例包括-CH₂Cl、-CH₂CF₃、-CH₂CCl₃、全氟烷基(例如，-CF₃)等。

【0030】“伸烷基”是指烷基的二價基團，例如-CH₂-、-CH₂CH₂-和-CH₂CH₂CH₂-。

【0031】“烷氧基（單獨或作為其他基團的一部分）”是指其上連接有氧基的烷基，其具有烷基O-結構，其中，烷基具有如上所述的定義優先地，烷氧基為C1～C6烷氧基。烷氧基包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、第三丁氧基等。“鹵代烷氧基”指的是式-OR基團，其中R是本文所定義的鹵代烷基基團。鹵代烷氧基基團的實例包括但不限於三氟甲氧基、二氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基等。

【0032】“硫代烷基”是指烷基中的碳被S、S(O)或S(O)₂所取代。

【0033】“烯基（單獨或作為其他基團的一部分）”是指含有至少一個雙鍵的脂族基團，通常具有為2至20個碳原子。本發明中，“C2-C6烯基”是指含有2、3、4、5或6個碳原子的烯基。烯基包括

但不限於例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等。

本發明中，烯基包括取代的烯基。

【0034】“伸烯基”是指具有兩個連接點的烯基。例如，“伸乙烯基”表示基團-CH=CH-。伸烯基也可是未取代的形式或具有一個或多個取代基的取代形式。

【0035】“炔基（單獨或作為其他基團的一部分）”是指含有2個以上碳原子且特徵為具有一個或多個三鍵的直鏈或支鏈烴鏈，通常具有為2至20個碳原子。本發明中，“C2-6炔基”是指具有2、3、4、5或6個碳原子的炔基。炔基包括但不限於是乙炔基、炔丙基和3-己炔基。三鍵碳中的一個可以任選地為炔基取代基的連接點。本發明中，炔基還包括取代炔基。

【0036】“伸炔基”是指具有兩個連接點的炔基。例如“伸乙炔基”表示基團： $-C \equiv C-$ 。伸炔基也可是未取代的形式或具有一個或多個取代基的取代形式。

【0037】“脂族基團”是指直鏈、支鏈或環狀烴基，包括飽和及不飽和基團，如烷基、烯基和炔基。

【0038】“芳環系統”是指單環、雙環或多環烴環系統，其中至少一個環是芳族的。

【0039】“芳基（單獨或作為其他基團的一部分）”是指芳環系統的一價基團。代表性芳基包括全芳環系統，如苯基、萘基和蒽基；

及其中芳族碳環與一個或多個非芳族碳環稠合的環系統，如茛滿基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘基亞胺基或四氫萘基等等。本發明中，芳基優選地為C6-C12芳基。本發明中，芳基還意在包含取代芳基。

【0040】“芳基烷基”或“芳烷基”是指其中烷基氫原子被芳基取代的烷基部分。芳烷基包括其中一個或以上氫原子被芳基取代的基團，芳基和烷基具有如上所述的定義。“芳基烷基”或“芳烷基”的實例包括苄基、2-苯基乙基、3-苯基丙基、9-芴基、二苯甲基和三苯甲基等。

【0041】“芳氧基”是指-O-(芳基)，其中芳基部分如本文所定義。

【0042】“雜烷基”是指被取代的烷基，其具有一個或多個選自除碳以外的原子的骨架鏈原子，例如，氧、氮、硫、磷或其組合。可以給出數值範圍，例如，C1-C6雜烷基是指鏈中的碳數目，其包括1至6個碳原子。例如-CH₂OCH₂CH₃基團被稱為“C3”雜烷基。與分子其餘部分的連接可以通過雜烷基鏈中的雜原子或碳。“雜伸烷基”是指任選被取代的二價烷基，其具有一個或多個選自除碳以外的原子的骨架鏈原子，例如，氧、氮、硫、磷或其組合。

【0043】“碳環系統”是指單環、二環或多環烴環系統，其中每個環是完全飽和的或含有一個或多個不飽和單元，但其中環都不是芳族的。

【0044】“碳環基”是指碳環系統的一價基團。例如包括環烷基(環

戊基、環丁基、環丙基、環己基等)和環烯基(例如，環戊烯基、環己烯基、環戊二烯基等)。

【0045】“環烷基”指的是由單-或二環組成的單價飽和碳環基團，其具有3-12個、優選3-10個、更優選3-8個環原子。環烷基可以任選地被一個或多個取代基所取代，其中各取代基獨立地為羥基、烷基、烷氧基、鹵素、鹵代烷基、胺基、單烷基胺基或二烷基胺基。環烷基基團的實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等。

【0046】“環烷氧基”指的是式-OR基團，其中R為如本文所定義的環烷基。示例性的環烷氧基包括環丙基氧基、環丁基氧基、環戊基氧基、環己基氧基等。“環烷基烷基”是指其中環烷基和烷基如本文所公開的-(環烷基)-烷基。“環烷基烷基”通過環烷基與母體分子結構鍵合。

【0047】“雜芳環系統”是指單環（如5或6元）、雙環（6-12元）或多環系統，其中至少一個環既為芳族的又包含至少一個雜原子（例如，N、O或S）；且其中其它環都不是雜環基(如下所定義)。在某些情況下，作為芳族的且包含雜原子的環在所述環中含有1、2、3或4個環雜原子。其至少有一個環是雜芳族的，其餘環可以是飽和、部分不飽和或完全不飽和環。

【0048】“雜芳基”指的是5至12個環原子的單環（如5或6元）、

二環（如8-10元）或三環基團，其含有至少1個包含1、2或3個選自N、O或S的環雜原子、剩餘的環原子是C的芳環，應當清楚地是，雜芳基的連接點應當位於芳環上。雜芳基基團的實例包括但不限於：咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、吡喃基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并吡喃基、吲哚基、異吲哚基、三唑基、三嗪基、喹啉基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、萘啶基、蝶啶基、嘧啶基、氮雜萘基、二氮雜萘基、吡啶基等。伸雜芳基是指具有兩個連接位點的雜芳基。

【0049】“雜環系統”是指單環、雙環和多環系統，其中至少一個環是飽和的或部分不飽和的(但非芳族的)且該環包含至少一個雜原子。雜環系統可連接至任何雜原子或碳原子處的側基，這產生了穩定的結構並且任一環原子可任選地被取代。

【0050】“雜環基”是指雜環系統的一價基團，通常指穩定的單環（如3-8元，即3元、4元、5元、6元、7元或8元）或二環（如5-12元，即5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元或12元）或元多環（如7-14元，即7元、8元、9元、10元、11元、12元、13元或14），包括稠環、螺環和/或橋環結構，其為飽和的、部分不飽和

的，且其含有碳原子和1個、2個、3個或4個獨立地選自N、O和S的雜原子。代表性雜環基包括以下環系統，其中(1)每個環為非芳族的且至少一個環包含雜原子，例如，四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫噻吩基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、吡咯啉基、十氫喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊環基、二吡庚因基、噁吡庚因基、噻吡庚因基、嗎啉基和奎寧環基；(2)至少一個環是非芳族的且包含雜原子並且至少一個其它環是芳族碳環，例如，1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基；及(3)至少一個環是非芳族的且包含雜原子並且至少一個其它環是芳族的且包含雜原子，例如，3,4-二氫-1H-吡喃并[4,3-c]吡啶和1,2,3,4-四氫-2,6-二氮雜萘。伸雜環基是指具有兩個連接位點的雜環基。本發明中，優選地伸雜環基為雙環，其中一個環為雜芳基，且通過雜芳基與通式中的其他部分相連。本發明中，優選地伸雜環基為5-6元單環伸雜環基或8-10元雙環伸雜環基。

【0051】“雜環基烷基”是指被雜環基取代的烷基，其中，雜環基和烷基的定義如上所述。

【0052】“烷胺基”是指具有烷基-NR-結構的基團，其中，R為H、或如上所述的烷基、環烷基、芳基、雜芳基等。

【0053】“環烷胺基”指的是式-NR_aR_b基團，其中，R_a為H、如本文所定義的烷基或如本文所定義的環烷基，R_b為如本文所定義

的環烷基，或者R_a和R_b與其連接的N原子一起形成3-10元含N單環或雙環雜環基，如四氫吡咯基。如本發明所用，C₃~C₈環烷基胺基是指含有3-8個碳原子的胺基。

【0054】在本發明中，“酯基”是指具有-C(O)-O-R或R-C(O)-O-結構，其中，R獨立地代表氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基，如上文所定義。

【0055】在本發明中，術語“醯胺基”是指帶有結構-CONRR'的基團，其中，R和R'可以獨立的代表氫、烷基或取代的烷基、環烷基或取代的環烷基、芳基或取代的芳基、雜環或取代的雜環，如上文所定義。R和R'在二烷基胺片段中可以相同或不同。

【0056】在本發明中，術語“磺醯胺基”是指帶有結構-SO₂NRR'的基團，其中R和R'可以獨立的代表氫、烷基或取代的烷基、環烷基或取代的環烷基、芳基或取代的芳基、雜環或取代的雜環，如上文所定義。R和R'在二烷基胺片段中可以相同或不同。

【0057】“酮羰基”是指R-C(=O)-，其中R為如上所述的烷基、環烷基等。

【0058】當取代基為非末端取代基時，其為相應基團的伸基，例如烷基對應於伸烷基、環烷基對應伸環烷基、雜環基對伸雜環基、烷氧基對應伸烷氧基等。

【0059】在本發明中，上述的烷基、烷氧基、環烷基、雜烷基、

芳基、雜芳基、環雜烷基、烯基、炔烴、雜環、雜環基等中各基團可以是取代的或未取代的。

【0060】本發明中，術語“取代”指特定的基團上的一個或多個氫原子被特定的取代基所取代。特定的取代基為在前文中相應描述的取代基，或各實施例中所出現的取代基。除非特別說明，某個取代的基團可以在該基團的任何可取代的位點上具有一個選自特定組的取代基，所述的取代基在各個位置上可以是相同或不同的。本領域技術人員應理解，本發明所預期的取代基的組合是那些穩定的或化學上可實現的組合。典型的取代包括但不限於一個或多個以下基團：如氫、氖、鹵素(例如，單鹵素取代基或多鹵素取代基，後者如三氟甲基或包含C1₃的烷基)、氰基、硝基、氧代(如=O)、三氟甲基、三氟甲氧基、環烷基、烯基、炔基、雜環、芳環、OR_a、SR_a、S(=O)R_e、S(=O)₂R_e、P(=O)₂R_e、S(=O)₂OR_e、P(=O)₂OR_e、NR_bR_c、NR_bS(=O)₂R_e、NR_bP(=O)₂R_e、S(=O)₂NR_bR_c、P(=O)₂NR_bR_c、C(=O)OR_d、C(=O)R_a、C(=O)NR_bR_c、OC(=O)R_a、OC(=O)NR_bR_c、NR_bC(=O)OR_e、NR_dC(=O)NR_bR_c、NR_dS(=O)₂NR_bR_c、NR_dP(=O)₂NR_bR_c、NR_bC(=O)R_a、或NR_bP(=O)₂R_e，其中，R_a可以獨立表示氫、氖、烷基、環烷基、烯基、炔基、雜環或芳環，R_b、R_c和R_d可以獨立表示氫、氖、烷基、環烷基、雜環或芳環，或者R_b和R_c與N原子一

起可以形成雜環； R_e 可以獨立表示氫、烷基、環烷基、烯基、炔基、雜環或芳環。上述典型的取代基，如烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳環可以任選取代。所述取代基例如(但並不限於)：鹵素、羥基、氰基、羧基($-\text{COOH}$)、 C1-C6 烷基、 C2-C6 烯基、 C2-C6 炔基、 C3-C8 環烷基、 $3-12$ 元雜環基、芳基、雜芳基、 C1-C8 醛基、 C2-C10 醯基、 C2-C10 酯基、胺基、 C1-C6 烷氧基、 C1-C10 磺醯基、及 C1-C6 脲基等。

【0061】“氰基”是指 $-\text{CN}$ 基團。

【0062】“硝基”是指 $-\text{NO}_2$ 。

【0063】“羥基”是指 $-\text{OH}$ 。

【0064】“胺基”是指 $-\text{NH}_2$ 或 $\text{RNH}-$ ，其中 R 為酮羰基、磺醯基、磺醯胺基、 $\text{R}_a-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ 等，其中 R_a 和 R_b 為烷基、環烷基、芳基或雜芳基等。

【0065】“鹵素（鹵代）”是指任何鹵素的基團，例如， $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{I}$ 。

【0066】“氘代物”指的是化合物中一個氫原子（ H ）或多個氫原子（ H ）被氘原子（ D ）取代後所得到的化合物。

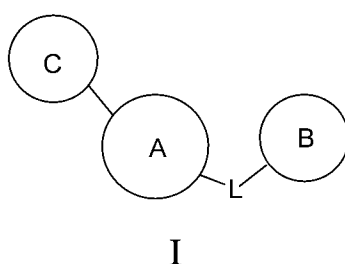
【0067】在本發明中，術語“多個”獨立指 2 、 3 、 4 、 5 個。

【0068】所述胺甲酸酯基的結構式為 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}$ ，其中 R 為芳基、雜芳基。

【0069】 活性成分

【0070】 如本文所用，術語“本發明的化合物”或“本發明的活性成分”可互換使用，指式I化合物、或其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑化物、同位素化合物(如氘代化合物)或前藥。該術語還包括外消旋體、光學異構體。

【0071】 所述的式I化合物具有如下結構：



環A、環B、環C和L的定義如上所述。

【0072】 本發明中的化合物可能形成的鹽也是屬本發明的範圍。除非另有說明，本發明中的化合物被理解為包括其鹽類。在此使用的術語“鹽”，指用無機或有機酸和鹼形成酸式或鹼式的鹽。此外，當本發明中的化合物含一個鹼性片段時，它包括但不限於吡啶或咪唑，含一個酸性片段時，包括但不限於羧酸，可能形成的兩性離子(“內鹽”)包含在術語“鹽”的範圍內。藥學上可接受的(即無毒，生理可接受的)鹽是首選，雖然其他鹽類也有用，例如可以用在製備過程中的分離或純化步驟。本發明的化合物可能形成鹽，例如，化合物I與一定量如等當量的酸或鹼反應，在介質中鹽析出來，或在水溶液中冷凍乾燥得來。

【0073】本發明中的化合物含有的鹼性片段，包括但不限於胺或吡啶或咪唑環，可能會和有機或無機酸形成鹽。可以成鹽的典型的酸包括醋酸鹽(如用醋酸或三鹵代醋酸，如三氟乙酸)、己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二甘醇酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、延胡索酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、羥基乙磺酸鹽(如，2-羥基乙磺酸鹽)、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、萘磺酸鹽(如，2-萘磺酸鹽)、菸酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、苯丙酸鹽(如3-苯丙酸鹽)、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽，水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽(如與硫酸形成的)、磺酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽如對甲苯磺酸鹽、十二烷酸鹽等等。

【0074】本發明的某些化合物可能含有的酸性片段，包括但不限於羧酸，可能會和各種有機或無機鹼形成鹽。典型的鹼形成的鹽包括銨鹽、鹼金屬鹽如鈉、鋰、鉀鹽，鹼土金屬鹽如鈣、鎂鹽和有機鹼形成的鹽(如有機胺)，如苄星、二環己基胺、海巴胺(與*N,N*-二(去氫橿基)乙二胺形成的鹽)、*N*-甲基-*D*-葡萄糖胺、*N*-甲基-*D*-葡萄糖醯胺、第三丁基胺，以及和胺基酸如精胺酸、離胺酸等等形成的鹽。鹼性含氮基團可以與鹵化物四級銨鹽，如小分子烷基鹵化物(如甲

基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物及碘化物)，二烷基硫酸鹽(如，硫酸二甲酯、二乙酯，二丁酯和二戊酯)，長鏈鹵化物(如癸基、十二烷基、十四烷基和十四烷基的氯化物、溴化物及碘化物)，芳烷基鹵化物(如苄基和苯基溴化物)等等。

【0075】 本發明中化合物的前藥及溶劑合物(或溶劑化物)也在涵蓋的範圍之內。

【0076】 此處術語“前藥”是指一種化合物，在治療相關疾病時，經過代謝或化學過程的化學轉化而產生本發明中的化合物、鹽、或溶劑合物。本發明的化合物包括溶劑合物，如水合物。

【0077】 本發明中的化合物、鹽或溶劑合物，可能存在的互變異構形式(例如醯胺和亞胺醚)。所有這些互變異構體都是本發明的一部分。

【0078】 所有化合物的立體異構體(例如，那些由於對各種取代可能存在的不對稱碳原子)，包括其對映體形式和非對映形式，都屬本發明的設想範圍。本發明中的化合物獨立的立體異構體可能不與其他異構體同時存在(例如，作為一個純的或者實質上是純的光學異構體具有特殊的活性)，或者也可能是混合物，如消旋體，或與所有其他立體異構體或其中的一部分形成的混合物。本發明的掌性中心有 S 或 R 兩種構型，由理論與應用化學國際聯合會(IUPAC)1974年建議定義。外消旋形式可通過物理方法解決，例

如分步結晶，或通過衍生為非對映異構體分離結晶，或通過掌性柱層析法分離。單個的光學異構體可通過合適的方法由外消旋體得到，包括但不限於傳統的方法，例如與光學活性酸成鹽後再結晶。

【0079】本發明中的化合物，依次通過製備、分離純化獲得的該化合物其重量含量等於或大於90%，例如，等於或大於95%，等於或大於99%（“非常純”的化合物），在正文描述列出。此處這種“非常純”本發明的化合物也作為本發明的一部分。

【0080】本發明的化合物所有的構型異構體都在涵蓋的範圍之內，無論是混合物、純的或非常純的形式。在本發明化合物的定義包含順式(*Z*)和反式(*E*)兩種烯烴異構體，以及碳環和雜環的順式和反式異構體。

【0081】在整個說明書中，基團和取代基可以被選擇以提供穩定的片段和化合物。

【0082】特定官能團和化學術語定義都詳細介紹如下。對本發明來說，化學元素與 *Periodic Table of the Elements*，CAS version，*Handbook of Chemistry and Physics*，75th Ed. 中定義的一致。特定官能團的定義也在其中描述。此外，有機化學的基本原則以及特定官能團和反應性在“*Organic Chemistry*”，Thomas Sorrell，University Science Books，Sausalito: 1999，也有說明，其全部內容納入參考文獻之列。

【0083】本發明的某些化合物可能存在於特定的幾何或立體異構體形式。本發明涵蓋所有的化合物，包括其順式和反式異構體、R和S對映異構體、非對映體、(D)型異構體、(L)型異構體、外消旋混合物和其它混合物。另外不對稱碳原子可表示取代基，如烷基。所有異構體以及它們的混合物，都包涵在本發明中。

【0084】按照本發明，同分異構體的混合物含有異構體的比率可以是多樣的。例如，在只有兩個異構體的混合物可以有以下組合：50:50，60:40，70:30，80:20，90:10，95:5，96:4，97:3，98:2，99:1，或100:0，異構體的所有比率都在本發明範圍之內。本專業內一般技術人員容易理解的類似的比率，及為更複雜的異構體的混合物的比率也在本發明範圍之內。

【0085】本發明還包括同位素標記的化合物，等同於原始化合物在此公開。不過實際上對一個或更多的原子被與其原子量或質量序數不同的原子取代通常會出現。可以列為本發明的化合物同位素的例子包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯同位素，分別如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。本發明中的化合物，或對映體，非對映體，異構體，或藥學上可接受的鹽或溶劑化物，其中含有上述化合物的同位素或其他同位素原子都在本發明的範圍之內。本發明中某些同位素標記化合物，例如 ^3H 和 ^{14}C 的放射性同位素也在其中，在藥物和受質的組織分佈實驗

中是有用的。氘，即 ^3H 和碳-14，即 ^{14}C ，它們的製備和檢測比較容易。是同位素中的首選。此外，較重同位素取代如氘，即 ^2H ，由於其很好的代謝穩定性在某些療法中有優勢，例如在體內增加半衰期或減少用量，因此，在某些情況下可以優先考慮。同位素標記的化合物可以用一般的方法，通過用易得的同位素標記試劑替換為非同位素的試劑，用批露在示例中的方案可以製備。

【0086】 如果要設計一個本發明的化合物特定的對映體的合成，它可以不對稱合成製備，或用掌性輔劑衍生化，將所產生的非對映混合物分離，再除去掌性輔劑而得到純的對映體。另外，如果分子中含有一個鹼性官能團，如胺基酸，或酸性官能團，如羧基，可以用合適的光學活性的酸或鹼的與之形成非對映異構體鹽，再通過分離結晶或層析等常規手段分離，然後就得到了純的對映體。

【0087】 如本文所述，本發明中的化合物可與任何數量取代基或官能團取而擴大其包涵範圍。通常，術語“取代”不論在術語“可選”前面或後面出現，在本發明配方中包括取代基的通式，是指用指定結構取代基，代替氫自由基。當特定結構中的多個在位置被多個特定的取代基取代時，取代基每一個位置可以是相同或不同。本文中所使用的術語“取代”包括所有允許有機化合物取代。從廣義上講，允許的取代基包括非環狀的、環狀的、支鏈的、非支鏈的、碳環的和雜環的，芳環的和非芳環的有機化合物。在本發明中，如雜原子

氮可以有氫取代基或任何允許的上文所述的有機化合物來補充其價態。此外，本發明是無意以任何方式限制允許取代有機化合物。本發明認為取代基和可變基團的組合在以穩定化合物形式在疾病的治療上是很好的。此處術語“穩定”是指具有穩定的化合物，在足夠長的時間內檢測足以維持化合物結構的完整性，最好是在足夠長的時間內都在效，本文在此用於上述目的。

【0088】 本申請所涉及的化合物及其藥學可接受的鹽的代謝產物，以及可以在體內轉變為本申請所涉及的化合物及其藥學可接受的鹽的結構的前藥，也包含在本申請的權利要求中。

【0089】 在另一優選例中，所述的化合物中，各基團中任一個分別為所述具體化合物中所對應的基團。

【0090】 製備方法

【0091】 以下方案和實例中描述了製備式I的化合物的方法。原料和中間體從商業來源購買，由已知步驟製備，或以其他方式說明。在某些情況下，可以改變執行反應方案的步驟的順序，以促進反應或避免不需要的副反應產物。

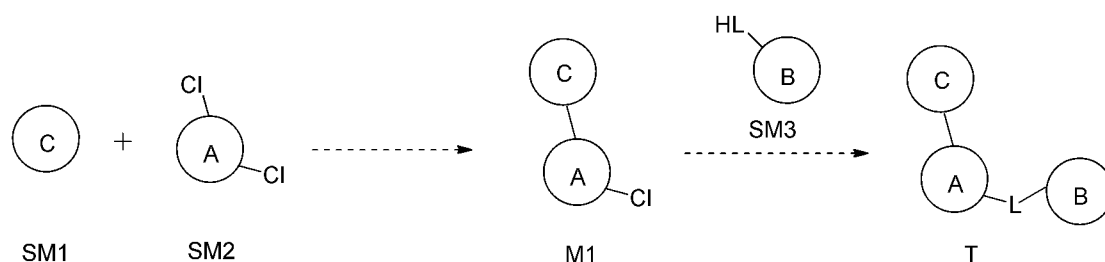
【0092】 下面更具體地描述本發明式I結構化合物的製備方法，但這些具體方法不對本發明構成任何限制。本發明化合物還可以任選將在本說明書中描述的或本領域已知的各種合成方法組合起來而方便的製得，這樣的組合可由本發明所屬領域的技術人員容易的進

行。

【0093】通常，在製備流程中，各反應通常惰性氣體保護下，適當溶劑中，在0到150℃下進行，反應時間通常為2-24小時。

【0094】優選地製備方法如下：

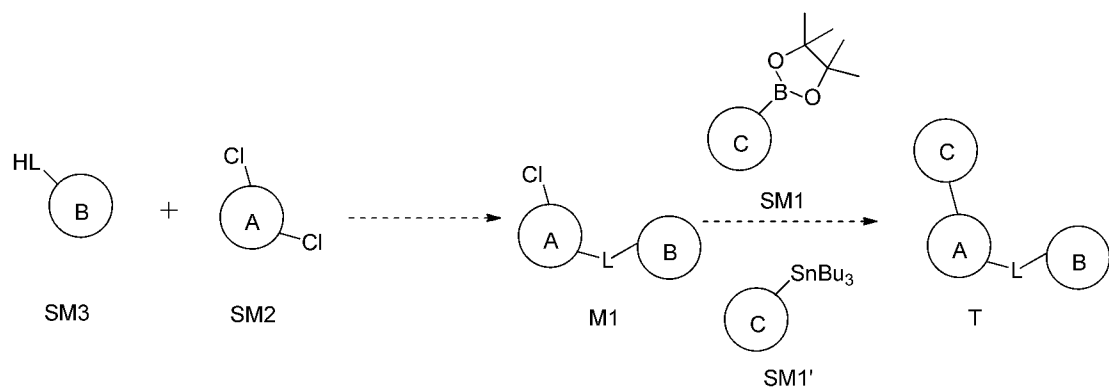
【0095】方法一：



【0096】第一步：在溶劑（如1,2-二氯乙烷、二氧六環、四氫呋喃）中，路易斯酸（如三氯化鋁、氯化鋅、三氟化硼乙醚等）條件下，SM1和SM2於70-120℃反應生成M1；

【0097】第二步：在惰性溶劑（如DMF、二氧六環、乙二醇二甲醚、N-甲基吡咯烷酮等）中，鹼性（如二異丙基乙胺、乙酸鉀、DBU等）條件下或者是催化劑和配體（如Pd(PPh₃)₄、Pd₂(dba)₃·t-BuXphos等）存在下，M1與SM3反應生成T(即式I化合物)。

【0098】方法二：



【0099】 第一步：在惰性溶劑（如四氫呋喃、1,2-二氯乙烷、N,N-二甲基甲醯胺、二氧六環、乙二醇二甲醚等）中，路易斯酸（氯化鋅、氯化鐵等）催化下，SM3和SM2反應得到M1；

【0100】 第二步：在惰性溶劑（如N,N-二甲基甲醯胺、二氧六環、二甲基亞碲等）中，鹼性（如碳酸鉀、磷酸鉀等）條件下，催化劑和配體（如Pd(PPh₃)₄）存在下，M1與SM1或SM1'反應，生成T（即式I化合物）。

【0101】 上述各式中，環A、環B、環C和L如上所述。

【0102】 如無特別說明，上述起始原料均可通過商業途徑購買或按照已報導的文獻合成。

【0103】 藥物組合物和施用方法

【0104】 本發明所述的藥物組合物用於預防和/或治療以下疾病：炎症、癌症、心血管疾病、感染、免疫性疾病、代謝性疾病。

【0105】 通式I所述化合物可以與已知的治療或改進相似病狀的其他藥物聯用。聯合投藥時，原來藥物的投藥方式和劑量可以保持

不變，而同時或隨後服用式I的化合物。當式I化合物與其它一種或幾種藥物同時服用時，可以優選使用同時含有一種或幾種已知藥物和式I化合物的藥用組合物。藥物聯用也包括在重疊的時間段服用式I化合物與其它一種或幾種已知藥物。當式I化合物與其它一種或幾種藥物進行藥物聯用時，式I化合物或已知藥物的劑量可能比它們單獨用藥的劑量低。

【0106】 可以與通式I所述化合物進行藥物聯用的藥物或活性成分包括但不局限為：PD-1抑制劑(如納武單抗、派姆單抗、JS-001、SHR-120、BGB-A317、IBI-308、GLS-010、GB-226、STW204、HX008、HLX10、BAT1306、AK105、LZM 009或上述藥物的生物類似藥等)、PD-L1抑制劑(如德瓦魯單抗、阿特珠單抗、CS1001、KN035、HLX20、SHR-1316、BGB-A333、JS003、CS1003、KL-A167、F 520、GR1405、MSB2311或上述藥物的生物類似藥等)、CD20抗體(如利妥昔單抗、奧濱尤妥珠單抗、奧法木單抗、托西莫單抗、替伊莫單抗等)、CD47抗體(如Hu5F9-G4、CC-90002、TTI-621、TTI-622、OSE-172、SRF-231、ALX-148、NI-1701、SHR-1603、IBI188、IMM01)、ALK抑制劑(如色瑞替尼、艾樂替尼、布加替尼、勞拉替尼、奧卡替尼)、PI3K抑制劑(如艾代拉裡斯、Dactolisib、Taselisib、Buparlisib等)、BTK抑制劑(如依魯替尼、Tirabrutinib、

Acalabrutinib等)、EGFR抑制劑(如阿法替尼、吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、達克替尼、埃克替尼、卡奈替尼等)、VEGFR抑制劑(如索拉非尼、帕唑帕尼、瑞伐替尼、卡博替尼、舒尼替尼、多納非尼等)、HDAC抑制劑(如Givinostat、Droxinostat、恩替諾特、達西司特、泰克地那林等)、CDK抑制劑(如帕博西尼、瑞博西尼、Abemaciclib、Lerociclib等)、MEK抑制劑(如司美替尼(AZD6244)、曲美替尼(GSK1120212)、PD0325901、U0126、AS-703026、PD184352(CI-1040)等)、Akt抑制劑(如MK-2206、Ipatasertib、Capivasertib、Afuresertib、Uprosertib等)、mTOR抑制劑(如Vistusertib等)、SHP2抑制劑(如RMC-4630、JAB-3068、TNO155等)、IGF-1R抑制劑(如Ceritinib、奧卡替尼、linsitinib、BMS-754807、GSK1838705A等)、ER拮抗劑或降解劑(如他莫昔芬、氟維司群等)、芳香化酶抑制劑(如來曲唑等)、BCL2或BCL-XL抑制劑(如ABT-199、ABT-263等)、Hedgehog抑制劑(如vismodegib、cyclopamine等)、化療藥物(如cisplatin、etoposide、topotecan等)、PARP抑制劑(如Olaparib、Veliparib、Rucaparib等)、ATR/ATM抑制劑(如Ceralasertib、Berzosertib等)或其組合。

【0107】本發明藥物組合物的劑型包括(但並不限於)：注射劑、片劑、膠囊劑、氣霧劑、栓劑、膜劑、滴丸劑、外用擦劑、控釋型

或緩釋型或奈米製劑。

【0108】 本發明的藥物組合物包含安全有效量範圍內的本發明化合物或其藥理上可接受的鹽及藥理上可以接受的賦形劑或載體。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明顯改善病情，而不至於產生嚴重的副作用。通常，藥物組合物含有1-2000mg本發明化合物/劑，更佳地，含有10-1000mg本發明化合物/劑。較佳地，所述的“一劑”為一個膠囊或藥片。

【0109】 “藥學上可以接受的載體”指的是：一種或多種相容性固體或液體填料或凝膠物質，它們適合於人使用，而且必須有足夠的純度和足夠低的毒性。“相容性”在此指的是組合物中各組份能和本發明的化合物以及它們之間相互摻和，而不明顯降低化合物的藥效。藥學上可以接受的載體部分例子有纖維素及其衍生物(如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素鈉、纖維素乙酸酯等)、明膠、滑石、固體潤滑劑(如硬脂酸、硬脂酸鎂)、硫酸鈣、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄欖油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化劑(如吐溫®)、潤濕劑(如十二烷基硫酸鈉)、著色劑、調味劑、穩定劑、抗氧化劑、防腐劑、無熱原水等。

【0110】 本發明化合物或藥物組合物的施用方式沒有特別限制，代表性的施用方式包括(但並不限於)：口服、瘤內、直腸、腸胃外(靜脈內、肌肉內或皮下)、和局部投藥。

【0111】 用於口服投藥的固體劑型包括膠囊劑、片劑、丸劑、散劑和顆粒劑。在這些固體劑型中，活性化合物與至少一種常規惰性賦形劑(或載體)混合，如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，或與下述成分混合：(a) 填料或增容劑，例如，澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和矽酸；(b) 黏合劑，例如，羥甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯膠；(c) 保濕劑，例如，甘油；(d) 崩解劑，例如，瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯澱粉或木薯澱粉、藻酸、某些複合矽酸鹽、和碳酸鈉；(e) 緩溶劑，例如石蠟；(f) 吸收加速劑，例如，季胺化合物；(g) 潤濕劑，例如鯨蠟醇和單硬脂酸甘油酯；(h) 吸附劑，例如，高嶺土；和(i) 潤滑劑，例如，滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、十二烷基硫酸鈉，或其混合物。膠囊劑、片劑和丸劑中，劑型也可包含緩衝劑。

【0112】 固體劑型如片劑、糖丸、膠囊劑、丸劑和顆粒劑可採用包衣和殼材製備，如腸衣和其它本領域公知的材料。它們可包含不透明劑，並且，這種組合物中活性化合物或化合物的釋放可以延遲的方式在消化道內的某一部分中釋放。可採用的包埋組分的實例是聚合物質和蠟類物質。必要時，活性化合物也可與上述賦形劑中的一種或多種形成微膠囊形式。

【0113】 用於口服投藥的液體劑型包括藥學上可接受的乳液、溶液、懸浮液、糖漿或酏劑。除了活性化合物外，液體劑型可包含本

領域中常規採用的惰性稀釋劑，如水或其它溶劑，增溶劑和乳化劑，例知，乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺以及油，特別是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄欖油、蓖麻油和芝麻油或這些物質的混合物等。

【0114】除了這些惰性稀釋劑外，組合物也可包含助劑，如潤濕劑、乳化劑和懸浮劑、甜味劑、矯味劑和香料。

【0115】除了活性化合物外，懸浮液可包含懸浮劑，例如，乙氧基化異十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脫水山梨醇酯、微晶纖維素、甲醇鋁和瓊脂或這些物質的混合物等。

【0116】用於腸胃外注射的組合物可包含生理上可接受的無菌含水或無水溶液、分散液、懸浮液或乳液和用於重新溶解成無菌的可注射溶液或分散液的無菌粉末。適宜的含水和非水載體、稀釋劑、溶劑或賦形劑包括水、乙醇、多元醇及其適宜的混合物。

【0117】用於局部投藥的本發明化合物的劑型包括軟膏劑、散劑、貼劑、噴射劑和吸入劑。活性成分在無菌條件下與生理上可接受的載體及任何防腐劑、緩衝劑，或必要時可能需要的推進劑一起混合。

【0118】本發明治療方法可以單獨施用，或者與其它治療手段或者治療藥物聯用。

【0119】使用藥物組合物時，是將安全有效量的本發明化合物適

用於需要治療的哺乳動物(如人)，其中施用時劑量為藥學上認為的有效投藥劑量，對於60kg體重的人而言，日投藥劑量通常為1～2000mg，優選50～1000mg。當然，具體劑量還應考慮投藥途徑、病人健康狀況等因素，這些都是熟練醫師技能範圍之內的。

【0120】 本發明還提供了一種藥物組合物的製備方法，包括步驟：將藥學上可接受的載體與本發明所述通式I化合物或其晶型、藥學上可接受的鹽、水合物或溶劑合物進行混合，從而形成藥物組合物。

【0121】 本發明還提供了一種治療方法，它包括步驟：給需要治療的對象施用本發明中所述式I化合物，或其晶型、藥學上可接受的鹽、水合物或溶劑合物，或施用本發明所述的藥物組合物，用於抑制CDK7。

【0122】 與現有技術相比，本發明具有以下主要優點：

- (1)本發明化合物對CDK7激酶具有優良的抑制能力；
- (2)本發明化合物具有更低的毒副作用；
- (3)本發明化合物具有更好的藥效學、藥代動力學性能。

【0123】 下面結合具體實施例，進一步闡述本發明。應理解，這些實施例僅用於說明本發明而不用於限制本發明的範圍。下列實施例中未註明具體條件的實驗方法，通常按照常規條件如Sambrook等人，分子克隆：實驗室手冊(New York: Cold Spring Harbor

Laboratory Press, 1989)中所述的條件，或按照製造廠商所建議的條件。除非另外說明，否則百分比和份數按重量計算。

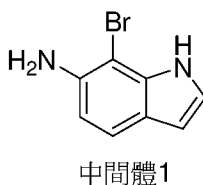
【0124】除非另行定義，文中所使用的所有專業與科學用語與本領域熟練人員所熟悉的意義相同。此外，任何與所記載內容相似或均等的方法及材料皆可應用於本發明方法中。文中所述的較佳實施方法與材料僅作示範之用。

【0125】實施例

【0126】下面對本發明的技術方案作進一步的說明，但本發明的保護範圍不限於此。

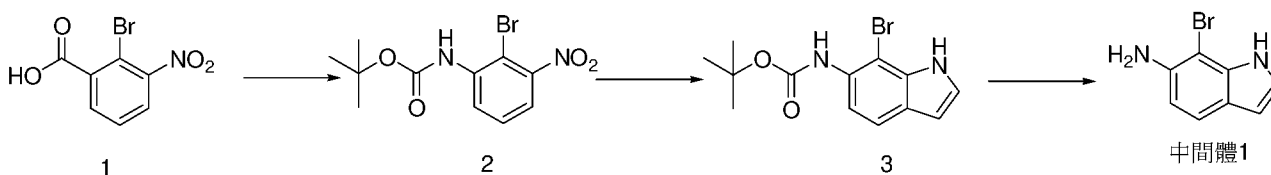
【0127】中間體1的合成

【0128】中間體1結構式如下：



【0129】實驗過程如下：

【0130】合成路線如下：



【0131】合成步驟：

【0132】（1）化合物2的合成

【0133】將175g（1.0eq）化合物1溶於第三丁醇中，常溫攪拌，

將三乙胺加入反應液中，溶液由澄清黃色變成澄清紅棕色，氮氣保護，緩慢滴加DPPA（1.5eq），並將反應體系緩慢升溫到80℃，同時會有大量氣泡產生。氣泡減少後，在80℃，繼續反應3小時，然後加入碳酸鈉水溶液淬滅反應，用乙酸乙酯萃取，合併有機相，乾燥，旋乾過柱，得187.5g化合物2。

【0134】（2）化合物3的合成

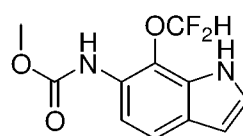
【0135】氮氣保護，將1.0mol/L的乙烯基溴化鎂溶液（5.0eq）加入到反應瓶中，然後乾冰冰浴下緩慢滴加化合物2（1.0eq）的四氫呋喃（THF）溶液，氮氣保護，滴加完畢後，自然升溫到室溫，反應過夜，加入氯化銨水溶液淬滅反應，用乙酸乙酯萃取，合併有機相，乾燥，旋乾過柱，得132.4g化合物3。

【0136】（3）中間體1的合成

【0137】將化合物3（132g）在室溫下，加入到4.0mol/L的鹽酸/1，4-二氧六環溶液中反應兩小時，過濾反應體系，然後用甲基第三丁基醚洗滌濾餅，得53.1g中間體1的鹽酸鹽。

【0138】中間體2的合成

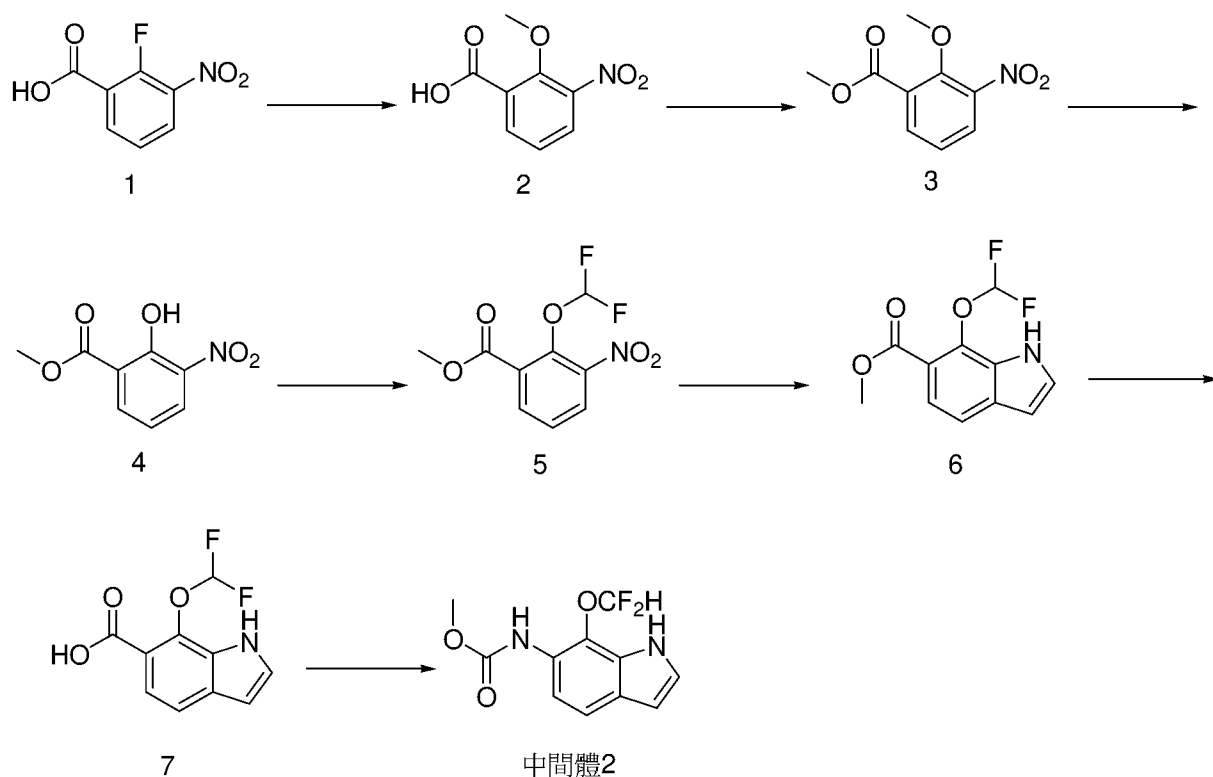
【0139】中間體2結構式如下：



中間體2

【0140】實驗過程如下：

【0141】合成路線如下：



【0142】合成步驟：

【0143】（1）化合物2的合成

【0144】室溫下，將化合物1（5.38g，1.0eq）溶解在甲醇（60mL）中，然後加入甲醇鈉（6.4g，2.0eq）。然後升溫回流反應16小時，TLC監控反應完全，然後，降溫，將甲醇旋蒸掉，然後加入100mL的冰水，用2mol/L的鹽酸調節pH值到弱酸性（pH=4-5），析出產品，然後過濾，濾餅用水洗滌，收集濾餅乾燥得到6.16g的化合物2。

【0145】（2）化合物3的合成

【0146】室溫下，將化合物2(6.36g, 1.0eq)溶解到甲醇(65mL)中，然後降溫到0℃加入濃硫酸(3.79g, 1.2eq)。然後緩慢升溫到回流，反應12小時，TLC監測反應完全。降至室溫，然後將甲醇旋蒸掉，加入50mL的冰水，用碳酸氫鈉水溶液調節pH值到中性，乙酸乙酯萃取，有機相用飽和氯化鈉水溶液洗滌，乾燥有機相，旋乾得到5.8g的化合物3的粗品。直接用於下一步。

【0147】(3) 化合物4的合成

【0148】室溫下，將化合物3(5.8g, 1.0eq)溶解在二氯甲烷(100mL)中。然後氮氣保護下降溫到-78℃，然後滴加三溴化硼(32.5mL, 5.0eq)，加畢，在-78℃下反應1小時，TLC監測反應完全。 -78℃下滴加甲醇(20mL)淬滅反應，然後升溫到0℃，在加入200mL的冰水，用二氯甲烷萃取，合併有機相，乾燥濃縮過柱得到2.6g化合物4。

【0149】(4) 化合物5的合成

【0150】將化合物4(2.6g, 1.0eq)加入到乙腈(20mL)中，然後降溫到-15℃，加入10%的氫氧化鉀水溶液(147.8g, 20.0eq)，再緩慢滴加溴二氟甲基磷酸二乙酯(10.6g, 3.0eq)，加畢在-10℃下繼續反應2小時，然後緩慢升至室溫繼續反應3小時，TLC監測反應完全。加入氯化銨水溶液淬滅反應，用乙酸乙酯萃取，合併有機相，乾燥旋乾過柱得到0.92g的化合物5。

【0151】（5）化合物6的合成

【0152】 將化合物5（0.92 g, 1.0eq）加入到四氫呋喃（20mL）中，然後降溫到-78℃，然後在此溫度下滴加乙烯基溴化鎂（11.2mL, 1.0mol/L, 3.0eq），然後在-78℃繼續反應1小時後緩慢升至室溫反應過夜。TLC監測反應完全，然後降溫到-10℃，滴加氯化銨水溶液淬滅反應。乙酸乙酯萃取，合併有機相，乾燥旋乾過柱得到503mg的化合物6。

【0153】（6）化合物7的合成

【0154】 將化合物6（500mg, 1.0eq）溶解在甲醇（5mL）中，然後加入氫氧化鈉（250mg, 3.0eq），升溫到回流反應過夜，TLC監控反應完全，然後將甲醇旋乾，加入20mL的冰水，甲基第三丁基醚萃取一遍水相，然後將水相用2mol/L的鹽酸調pH值到4-5，析出固體，抽濾，濾餅用水洗滌，收集濾餅，乾燥得到352mg的化合物7。

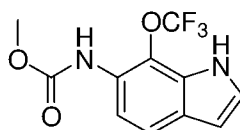
【0155】（7）中間體2的合成

【0156】 將化合物7（350mg, 1.0eq）加入到二氧六環（5mL）中，然後再加入三乙胺（230mg, 1.5eq），升溫到90℃後，緩慢滴加疊氮磷酸二苯酯（630mg, 1.5eq），有大量氣體產生，控制滴速，防止噴料。加畢，在此溫度下繼續反應1個小時，然後滴加甲醇（1mL），然後繼續反應3小時。TLC監控反應完全。降溫到0℃，

然後加入2mol/L的氫氧化鈉溶液淬滅反應，用乙酸乙酯萃取，合併有機相，旋乾過柱得到230mg中間體2。LC-MS[M+1]:257.0。

【0157】中間體3的合成

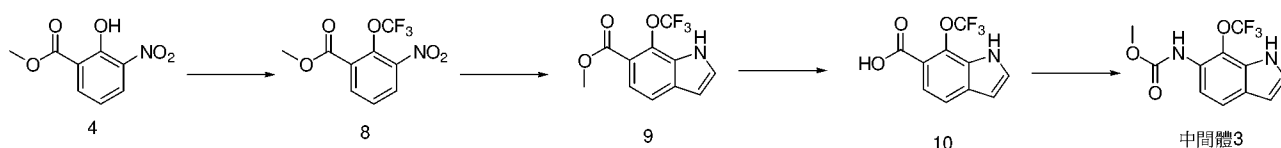
【0158】中間體3結構式如下：



中間體3

【0159】實驗過程如下：

【0160】合成路線如下：



【0161】合成步驟：

【0162】（1）化合物8的合成

【0163】在手套箱中，氮氣保護下，將三氟甲磺酸銀（12.85g, 5.0eq）、選擇性氟試劑（Selectfluor）（7.1g, 2.0eq）、N-氟代雙苯磺醯胺（NFSI）（6.3g, 2.0eq）、氟化鈯（9.1g, 6.0eq）和化合物4（2.0g, 1.0eq）加入到反應瓶子，然後加入甲苯（20mL）和三氟甲苯（40mL）。然後，氮氣保護下，在再加入三氟甲基三甲基矽烷（11.36g, 8.0eq）和2-氟吡啶（4.85g, 5.0eq）。在35℃下反應過夜，TLC監控反應完全，然後過濾，濾餅用乙酸乙酯洗滌，

收集有機相，旋乾過柱得到0.15g化合物8。

【0164】（2）化合物9的合成

【0165】將化合物8（0.6g, 1.0eq）加入到四氫呋喃（20mL）中，然後降溫到-78℃，然後在此溫度下滴加乙烯基溴化鎂（6.7mL, 1.0mol/L, 3.0eq），然後在-78℃繼續反應1小時後緩慢升至室溫反應過夜。TLC監測反應完全，然後降溫到-10℃，滴加氯化銨水溶液淬滅反應。乙酸乙酯萃取，合併有機相，乾燥旋乾過柱得到320mg的化合物9。

【0166】（3）化合物10的合成

【0167】將化合物9（300mg, 1.0eq）溶解在甲醇（5mL）中，然後加入氫氧化鈉（140mg, 3.0eq），升溫到回流反應過夜，TLC監控反應完全，然後將甲醇旋乾，加入20mL的冰水，甲基第三丁基醚萃取一遍水相，然後將水相用2mol/L的鹽酸調pH值到4-5，析出固體，抽濾，濾餅用水洗滌，收集濾餅，乾燥得到145mg的化合物10。

【0168】（4）中間體3的合成

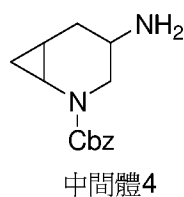
【0169】將化合物10（100mg, 1.0eq）加入到二氧六環（3mL）中，然後再加入三乙胺（62mg, 1.5eq），升溫到90℃後，緩慢滴加疊氮磷酸二苯酯（168mg, 1.5eq）。加畢，在此溫度下繼續反應1個小時，然後滴加甲醇（1mL），然後繼續反應3小時。TLC

監控反應完全。降溫到 0°C ，然後加入氯化銨水溶液淬滅反應，用乙酸乙酯萃取，合併有機相，旋乾過柱得到54mg中間體3。

LC-MS[M+1]: 275.0。

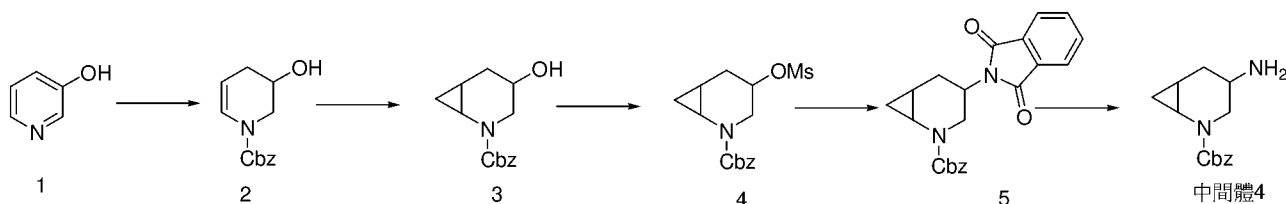
【0170】 中間體4的合成

【0171】 中間體4結構式如下：



【0172】 實驗過程如下：

【0173】 合成路線如下：



【0174】 合成步驟：

【0175】 (1) 化合物2的合成

【0176】 將12g(1eq)化合物1溶於200mL無水甲醇中，加入7.8g(0.8eq) NaHCO_3 ，降溫至 -78°C 分批加入12.6g(3eq) NaBH_4 ，控制溫度低於 -60°C ，將36.4ml Cbz-Cl(2.5eq)溶於50ml無水甲醇中， -78°C 緩慢滴加入反應體系，並恆溫1.5h，TLC監測反應完畢，相反應液中緩慢加入1mol/L的 $\text{NaOH}(\text{aq})$ 淬滅，EA萃取，出10g。

【0177】 (2) 化合物3的合成

【0178】 N_2 保護下，將10g(1eq)化合物2溶於150mlDCE中，緩慢滴加1M/L的 $ZnEt_2$ 100ml(1.5eq)，滴畢滴加26g(1.5eq) CH_2I_2 ，RT反應6h。加 $NaHCO_3(aq)$ 淬滅，DCM萃取乾燥，旋乾，出11g（直接用於下一步）。

【0179】（3）化合物4的合成

【0180】將11g(1eq)化合物3溶於110mlDCM中，加入DIEA14.3g(2.5eq)，加畢緩慢滴加6.1g(1.2eq) $MsCl$ ，rt反應。反應完畢，加水淬滅，DCM萃取乾燥，旋乾，過柱出6g。

【0181】（4）化合物5的合成

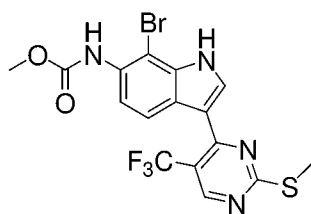
【0182】將6g(1eq)化合物4溶於30mL DMF中，加入鄰苯二甲醯亞胺鉀4g(1.2eq)，100℃反應過夜。加水，EA萃取乾燥，旋乾，過柱出5g。

【0183】（5）中間體4的合成

【0184】將5g(1eq)化合物5溶於100mL乙醇中，加入80%水合肼0.3g(2eq)，80℃反應15min。旋乾，加水，EA萃取乾燥，旋乾，出1.2g。LC-MS[M+1]：247.1。

【0185】中間體5的合成

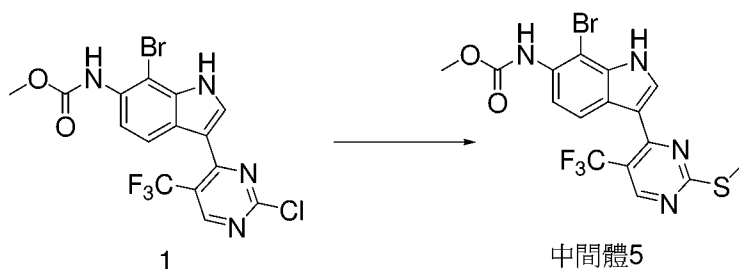
【0186】中間體5結構式如下：



中間體5

【0187】實驗過程如下：

【0188】合成路線如下：



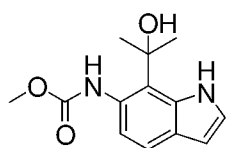
【0189】合成步驟：

【0190】（1）中間體5的合成

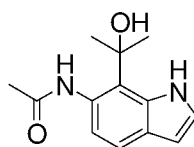
【0191】氮氣條件下，往1000 mL三口瓶中加入50 g化合物1，11 g 甲硫醇鈉(1.3 eq.)和800 mL 1,4-二氧六環溶劑，升溫至回流，保溫反應，TLC監測原料全部轉化後，停止加熱，冷卻至室溫，用EA和水萃取分液，有機相用無水硫酸鈉乾燥，將溶液旋蒸濃縮，EA重結晶，得到39 g的中間體5，產率71%。

【0192】中間體6和中間體7的合成

【0193】中間體6和中間體7的結構式如下：



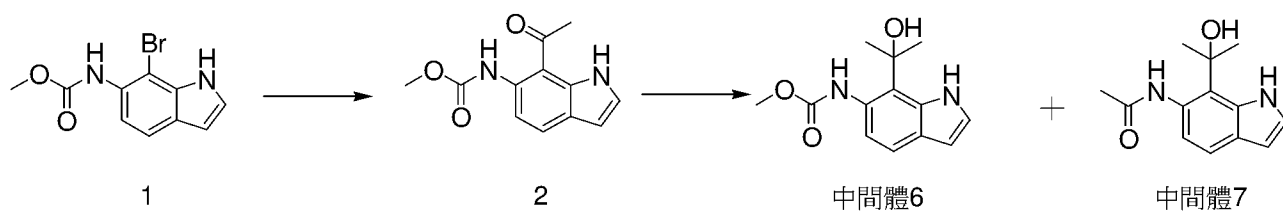
中間體6



中間體7

【0194】實驗過程如下：

【0195】合成路線如下：



【0196】合成步驟：

【0197】（1）化合物2的合成

【0198】在250mL三口燒瓶中加入27g(1 eq)化合物1溶解在250mL正丁醇攪拌溶解，依次加入27.6g(2eq)碳酸鉀，20g(2.0eq)乙烯丁基醚，2.3g(0.04eq)Xantphos，0.44g(0.02eq)醋酸鈹，氮氣置換3遍，95℃反應過夜。TLC監測反應至完全。加水，用乙酸乙酯萃取2遍，乙酸乙酯相轉移至250mL單口瓶中，加5mL(1.5eq)濃鹽酸室溫攪拌3h。TLC監測反應至完全。直接過柱純化得到13.4 g化合物2。

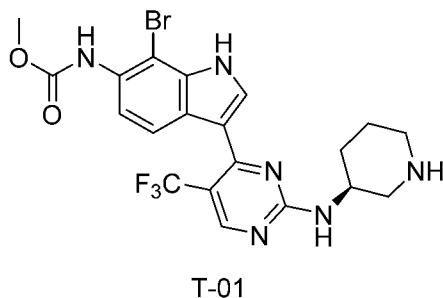
【0199】（2）中間體6和中間體7的合成

【0200】在50 mL單口瓶中加入50mg(1 eq)化合物1，加入1mL四氫呋攪拌溶解，-20℃下滴加1.4mL(3eq)DAST，升至室溫反應5h。TLC監測反應至完全。冰浴下加水，用乙酸乙酯萃取2遍，過柱純化得到10mg的中間體6和25mg中間體7。其中，中間體7的核磁如下：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.68 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.76

(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J = 3.2, 2.0$ Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.62 (s, 6H)。

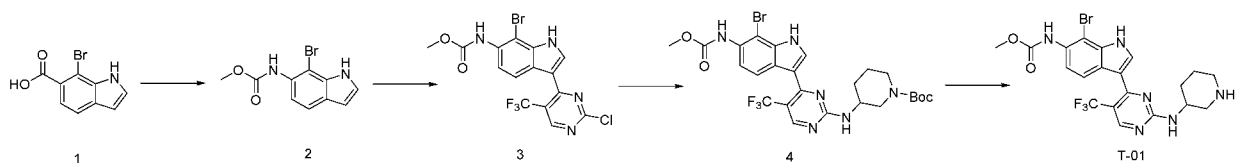
【0201】 實施例T-01

【0202】 本發明合成的化合物：



【0203】 實驗過程如下：

【0204】 合成路線如下：



【0205】 合成步驟：

【0206】 (1) 化合物2的合成

【0207】 在250mL三口燒瓶中加入11.5g (1.0eq) 化合物1，18.4g(1.4eq)DPPA，8.7g(1.8eq)三乙胺，100mL二氧六環，氮氣保護80℃反應1h，加入3.5mL(2.0eq) 甲醇，繼續反應3h。TLC監測反應至完全。加水，EA萃取，過柱純化得白色固體9.2g。

【0208】 (2) 化合物3的合成

【0209】 在500mL三口燒瓶中加入8g(1.0eq)化合物1，12.7g (2.0eq) 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶，6.8g(1.7eq)三氯化鋁，

400mL DCE，氮氣保護80℃反應過夜。TLC監測反應至完全。加水淬滅反應，分液後水相加EA萃取，合併有機層旋乾後加EA打漿，得紫紅色固體5g。

【0210】（3）化合物4的合成

【0211】在100mL圓底燒瓶中加入4.4g（1.0eq）化合物3，4.1g(2.1eq)(S)-1-Boc-3-胺基哌啶，50mL DMF，室溫反應過夜。TLC監測反應至完全。加水，EA萃取，過柱純化得白色固體4.8g。

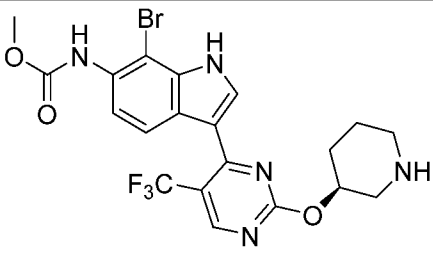
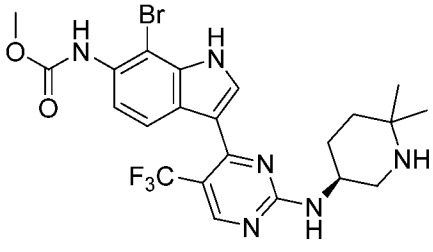
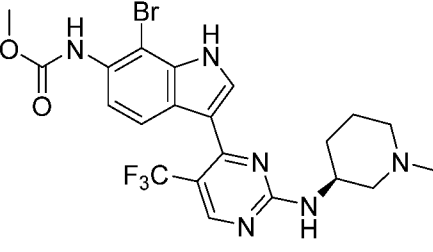
【0212】（4）化合物T-01的合成

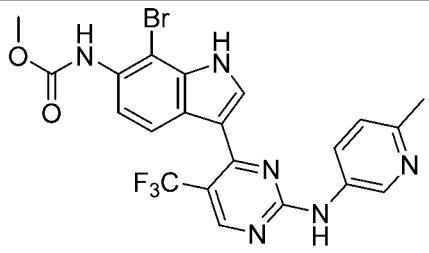
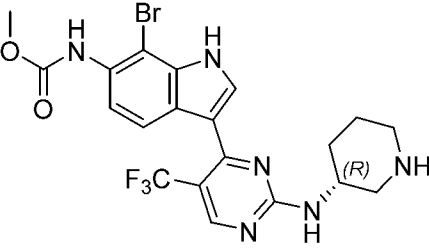
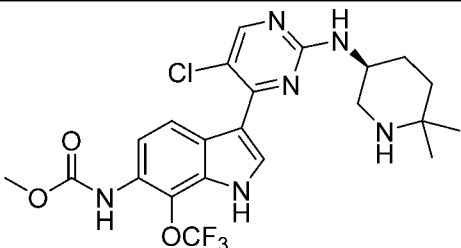
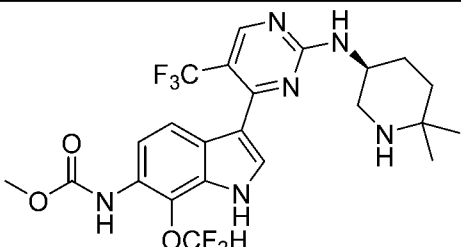
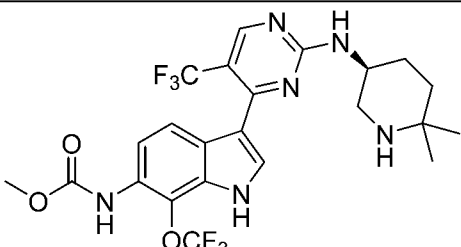
【0213】在25mL圓底燒瓶中加入2.0g化合物4，10mL EA，10mL 4M/L的鹽酸二氧六環，室溫反應4h。TLC監測反應至完全。抽濾得濾餅，甲基第三丁基迷洗滌後得1.1g化合物T-01的鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.07 (s, 1H), 9.20 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 2.89 – 2.69 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.89 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.62 (m, 2H)。

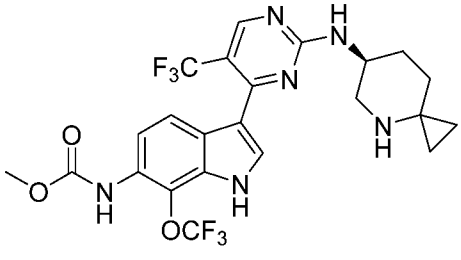
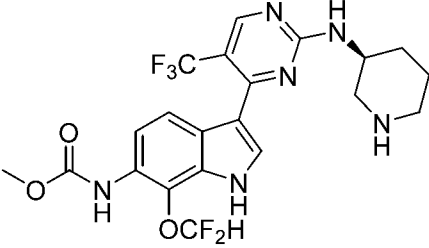
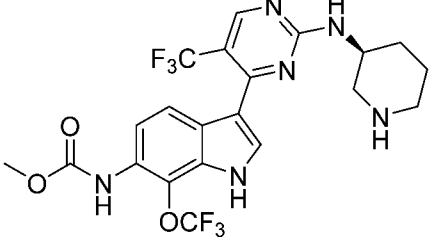
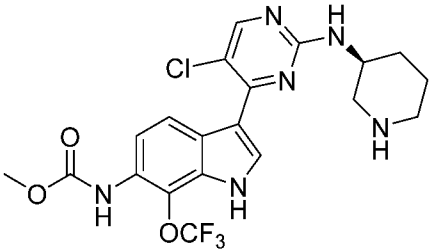
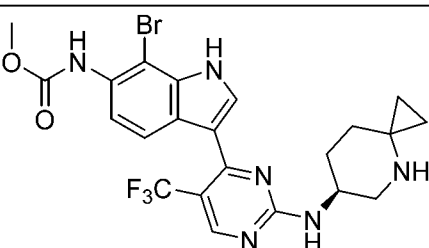
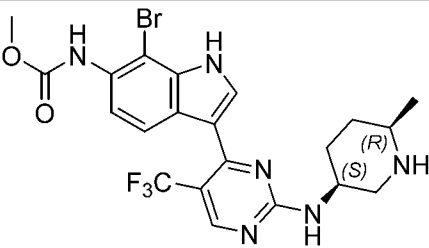
【0214】將化合物T-01的鹽酸鹽（50mg）加NaHCO₃水溶液至鹼性（pH=8.0），EA萃取乾燥，旋乾，得到化合物T-01。HPLC純度：98.9%。LC-MS[M+1]：513.0、515.0。

【0215】參照實施例T-01的方法，合成了如下化合物：

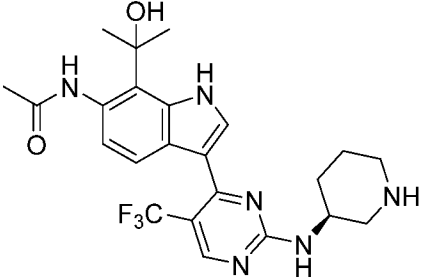
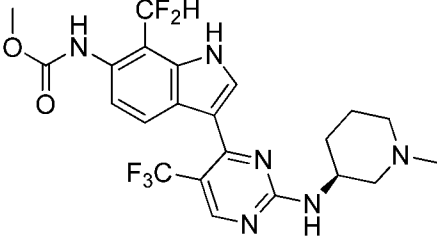
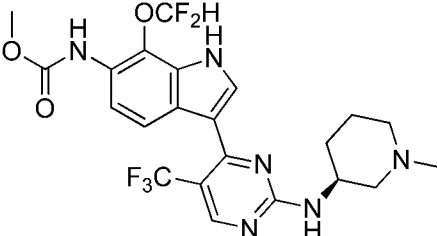
實施例	化合物結構	表徵數據
-----	-------	------

T-02	 T-02	LC-MS[M+1] : 514.0 、 516.0
T-36	 T-36	LC-MS[M+1] : 541.1 、 543.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.12 (s, 1H), 9.21 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.33 – 3.22 (m, 1H), 3.22 – 3.03 (m, 1H), 2.10 – 1.92 (m, 1H), 1.79 (m, 3H), 1.41 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H)
T-48	 T-48	LC-MS[M+1] : 527.0 、 529.0 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.97 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 9.11 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.91 – 7.70 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.01 – 2.81 (m, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.18 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.70 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 1.63 – 1.41 (m, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H)

T-73	 T-73	LC-MS[M+1] : 521.0 、 523.0 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.07 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.89 – 8.63 (m, 2H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)
T-74	 T-74	LC-MS[M+1] : 513.0 、 515.0
T-96	 T-96	LC-MS[M+1] : 513.1 、 515.1
T-108	 T-108	LC-MS[M+1] : 529.1
T-109	 T-109	LC-MS[M+1] : 547.1

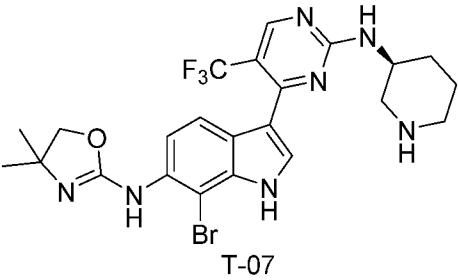
T-110	 T-110	LC-MS[M+1] : 545.1
T-121	 T-121	LC-MS[M+1] : 501.1
T-122	 T-122	LC-MS[M+1] : 519.1
T-123	 T-123	LC-MS[M+1] : 485.1 、 487.1
T-142	 T-142	LC-MS[M+1] : 539.1 、 541.1
T-143	 T-143	LC-MS[M+1] : 527.1 、 529.1

T-144	T-144	LC-MS[M+1]：527.1、 529.1
T-154	T-154	LC-MS[M+1]：527.2
T-155	T-155	LC-MS[M+1]：485.1
T-156	T-156	LC-MS[M+1]：511.2
T-157	T-157	LC-MS[M+1]：493.2

T-158	 T-158	LC-MS[M+1] : 477.2
T-169	 T-169	LC-MS[M+1] : 499.1
T-173	 T-173	LC-MS[M+1] : 515.1

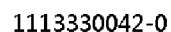
【0216】 實施例T-07

【0217】 本發明合成的化合物：



【0218】 實驗過程如下：

【0219】 合成路線如下：



【0226】將 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶 0.32g(3eq) 溶於 10mL 1,2-二氯乙烷 (DCE) 中，加入三氯化鋁 (AlCl₃) 0.1g(1.5eq)，N₂保護下，80℃反應30min。後加入化合物3，80℃反應過夜，待反應完畢，加水淬滅，分出DCE相，水相用EA萃取，合併DCE相和EA相，乾燥，旋乾，EA打漿，得到0.1g化合物4。

【0227】(4) 化合物5的合成

【0228】將 0.1g(1eq) 化合物4 溶於 1mL N,N-二甲基甲醯胺 (DMF) 中，後加入(S)-1-Boc-3-胺基哌啶0.1g(2eq)，N₂保護下，室溫反應過夜。加水淬滅，EA萃取乾燥，旋乾，過柱得到0.1g 化合物5。LC-MS[M+1]：652.1、654.1。

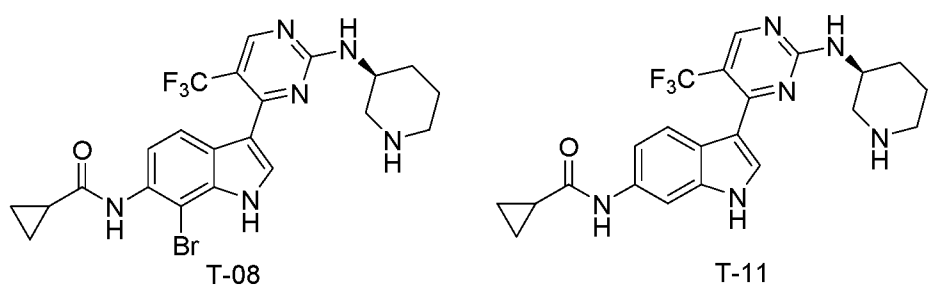
【0229】(5) T-07的合成

【0230】取 0.1g(1eq) 化合物5 加入 1mL 鹽酸二氧六環 (4.0 mol/L)，室溫反應至完畢。加NaHCO₃水溶液至鹼性，EA萃取乾燥，旋乾，製備板分離得到0.02g 化合物T-07。HPLC：89.8%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.59 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.06 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.49 – 2.36 (m, 2H), 2.07 – 1.80 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.57 – 1.34 (m, 4H), 1.25 (s, 6H).

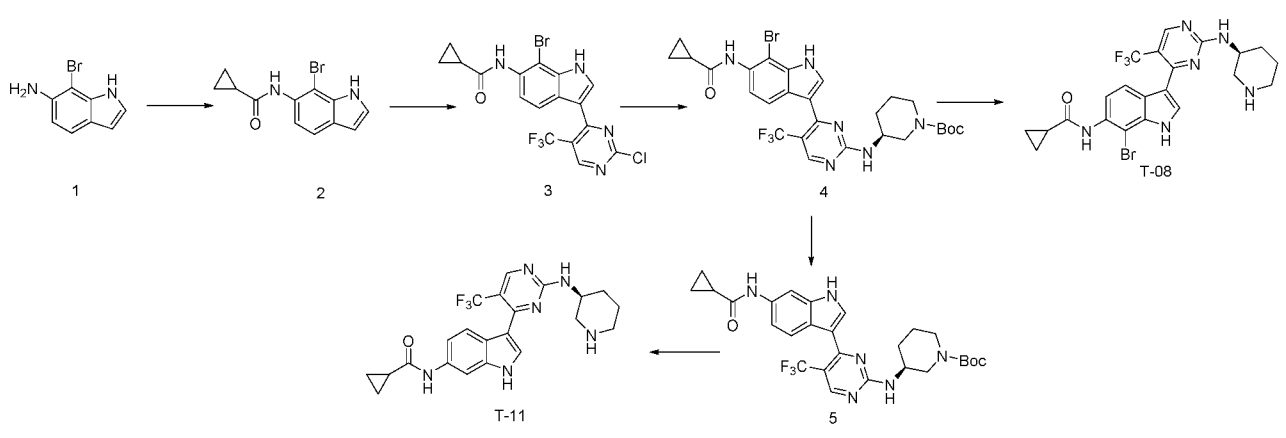
【0231】實施例T-08和T-11

【0232】本發明合成的化合物：



【0233】實驗過程如下：

【0234】合成路線如下：



【0235】合成步驟：

【0236】（1）化合物2的合成

【0237】取1.0g（1.0eq）環丙甲酸於50mL圓底燒瓶中，加入10mL N,N-二甲基甲醯胺（DMF），並在室溫下攪拌。隨後加入2.7g（1.5eq）2-(7-氮雜苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯（HATU）和1.2g（2.0eq）二異丙基乙胺（DIPEA），室溫反應5min後，加入化合物1（1.0eq），繼續在室溫下反應。待反應結束後，緩慢的加入100mL水，有固體析出，抽濾即得1.1g化合物2，產率85%。

【0238】（2）化合物3的合成

【0239】在50 mL圓底燒瓶中，加入1.4 g (3eq) 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶，30 mL二氯乙烷 (DCE) 和0.5 g (1.7eq) AlCl_3 升溫至80℃。N₂保護，反應30min後，加入0.6 g (1eq) 化合物2，繼續在N₂保護下，80℃反應。待反應結束後，加水，EA萃取，蒸乾有機層，並加入EA打漿得200mg 化合物3。

【0240】(3) 化合物4的合成

【0241】將0.2 g (1eq) 化合物3溶於6 mL DMF中，並加入0.18 g 的(S)-1-Boc-3-胺基哌啶 (2eq)，室溫攪拌下，反應過夜。反應結束後，加水，EA萃取乾燥，旋乾，得0.24 g 化合物4。

【0242】(4) 化合物5的合成

【0243】將110 mg (1eq) 化合物4溶於4 mL 甲醇 (MeOH) 中，加入30 mg 的Pd/C (2eq)，2滴Et₃N，在H₂的保護下，rt攪拌下，反應過夜。反應結束後，過濾溶液，濾液旋乾，得92 mg 化合物5。

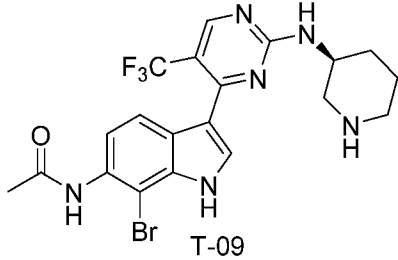
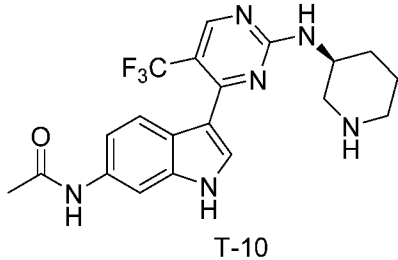
【0244】(5) 化合物T-08的合成：

【0245】取100 mg (1eq) 化合物4於3 mL 4M/L的鹽酸二氧六環中，室溫反應。反應結束後，加入NaHCO₃水溶液，調製溶液至鹼性，EA萃取乾燥，旋乾，製備得47 mg。HPLC：96.4%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.94 (s, 1H), 9.85 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.07 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.87 – 2.72 (m, 1H), 2.44 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.97 (m, 3H), 1.65 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 19.6 Hz, 3H), 0.86 (m, 3H).

【0246】（6）T-11的合成：

【0247】取80mg（1eq）化合物5於3mL 2M/L的鹽酸二氧六環中，室溫反應。反應結束後，加入NaHCO₃水溶液，調製溶液至鹼性，EA萃取乾燥，旋乾，製備得35mg化合物T-11。HPLC：96.7%。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.84 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 8.12 – 7.96 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.89 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.00 – 1.84 (m, 2H), 1.84 – 1.48 (m, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.97 – 0.81 (m, 3H)。

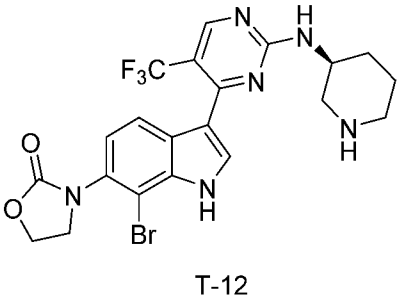
【0248】參照實施例T-08和T-11的方法，合成了如下化合物：

實施例	化合物結構	表徵數據
T-09		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.07 (s, 1H), 9.72 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.47 – 8.07 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.10 – 1.88 (m, 2H), 1.72 (dt, <i>J</i> = 24.5, 11.2 Hz, 2H).
T-10		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.79 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 19.6 Hz, 1H), 8.42 – 8.14 (m, 1H), 8.07 (s,

		1H), 7.84 – 7.62 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 3.90 (d, <i>J</i> = 35.2 Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.04 (d, <i>J</i> = 22.8 Hz, 5H), 1.62 (s, 2H), 1.44 (s, 2H).
--	--	---

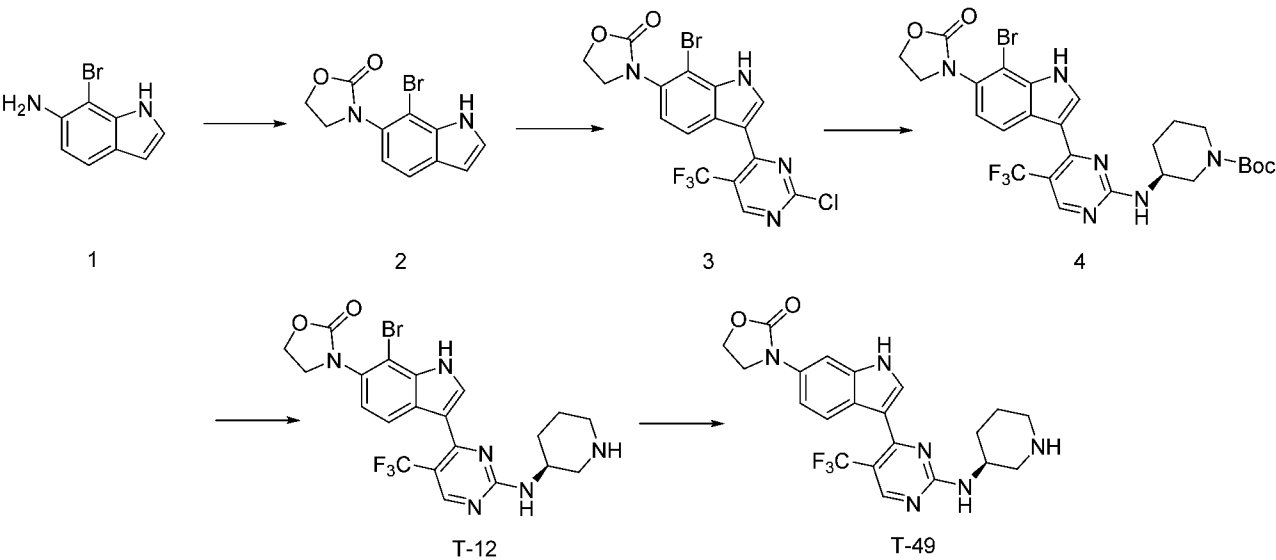
【0249】 實施例T-12

【0250】 本發明合成的化合物：



【0251】 實驗過程如下：

【0252】 合成路線如下：



【0253】 合成步驟：

【0254】 (1) 化合物2的合成

【0255】 0℃下將2g(1eq)化合物1溶於40mL THF中，加入三乙胺(TEA) 2.4g(2.5eq)後將氯甲酸氯乙酯滴入反應體系。點板待化合物1反應完畢，0℃再分批加入氫化鈉(NaH) 1.2g(5eq)後室溫反應，待反應完畢後加水淬滅，EA萃取乾燥，旋乾，過柱出1.2g化合物2。LC-MS[M+1]: 280.9、282.9。

【0256】 (2) 化合物3的合成

【0257】 將2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶2.78g(3eq)溶於60mL 1,2-二氯乙烷(DCE)中，加入三氯化鋁(AlCl₃) 0.85g(1.5eq)，N₂保護下，80℃反應30min。後加入化合物2，80℃反應過夜，待反應完畢，加水，分出DCE相，水相用EA萃取，合併DCE相和EA相，乾燥，旋乾，EA打漿，得到1.3g化合物3。LC-MS[M+1]: 460.9、462.9。

【0258】 (3) 化合物4的合成

【0259】 將0.3g(1eq)化合物3溶於3mL N,N-二甲基甲醯胺(DMF)中，後加入(S)-1-Boc-3-胺基哌啶0.24g(2eq)，N₂保護下，室溫反應過夜。加水淬滅，EA萃取乾燥，旋乾，過柱得到0.3g化合物4。LC-MS[M+1]: 625.1、627.1。

【0260】 (4) 化合物T-12鹽酸鹽的合成

【0261】 取0.1g(1eq)化合物4加入2mL乙酸乙酯(EA)和1mL

鹽酸二氧六環（4 mol/L），室溫反應至完畢。過濾，得到0.06g 化合物T-12的鹽酸鹽。HPLC純度：96.4%。

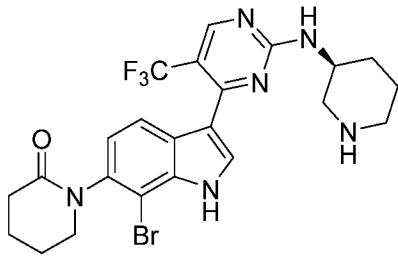
【0262】（5）化合物T-12的合成

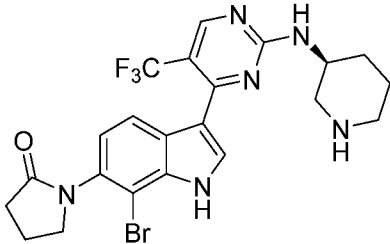
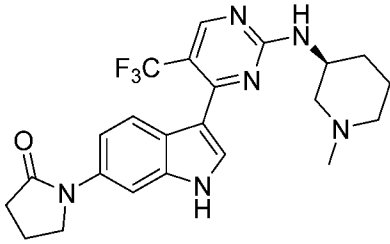
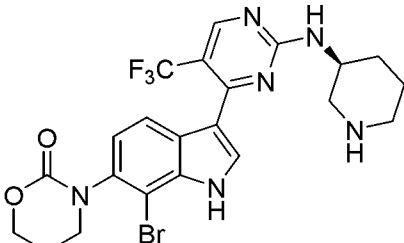
【0263】取 0.1g(1eq) 化合物 4 加入 2mL 鹽酸二氧六環（4 Mol/L），室溫反應至完畢。加NaHCO₃水溶液至鹼性（pH=8.0），EA萃取乾燥，旋乾，製備板分離得到0.03g 化合物T-12。HPLC純度：93.4%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.28 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.14 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 3.24 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.17 – 1.50 (m, 8H)。

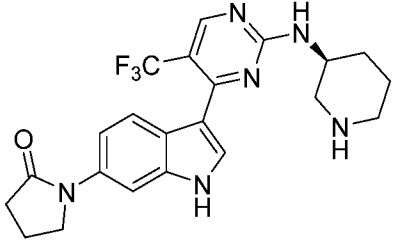
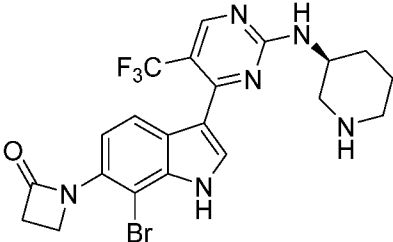
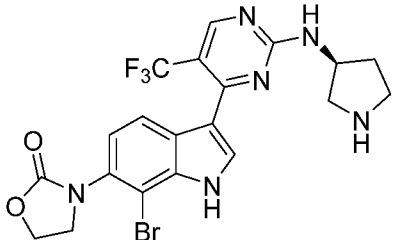
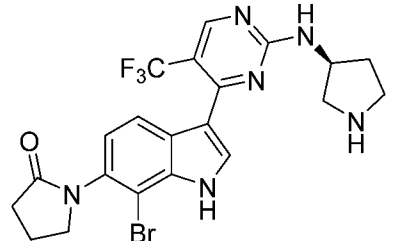
【0264】（6）化合物T-49的合成

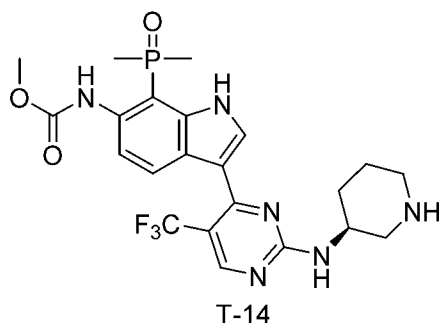
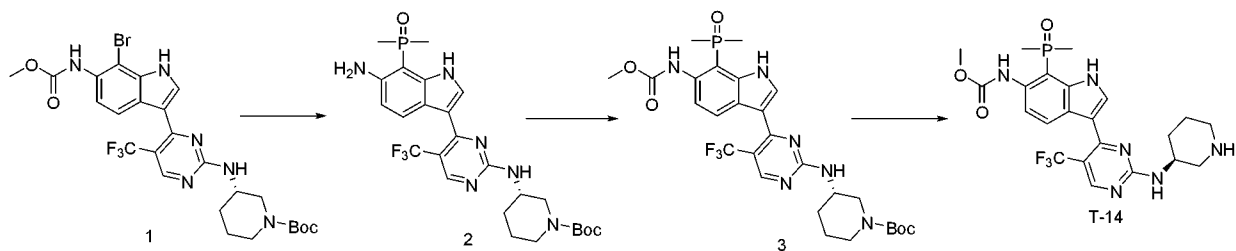
【0265】將0.15g(1eq) 化合物4溶於10mL 甲醇（CH₃OH）中，加入0.01g 鈀碳（Pd/C）和3滴TEA，在H₂下反應過夜，室溫反應至完畢。過濾乾燥，旋乾，得到0.1g 化合物T-49。

【0266】參照實施例T-12的方法，合成了如下化合物：

實施例	化合物結構	表徵數據
T-03	 T-03	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.88 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 20.4 Hz, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.92 – 7.68 (m, 2H), 7.21 – 6.97 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.66 – 3.45 (m, 3H), 3.07 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 2.81 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 2.49 – 2.36 (m, 3H), 1.97

		(m, 5H), 1.74 – 1.37 (m, 4H). LC-MS[M+1] : 537.1 、 539.1
T-04	 T-04	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.11 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 19.6 Hz, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.14 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.46 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.18 (m, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 1.98 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.45 (s, 2H). LC-MS[M+1] : 523.1 、 525.1
T-05	 T-05	LC-MS[M+1] : 459.2
T-06	 T-06	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.12 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 19.6 Hz, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.90 – 7.77 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 4.49 – 4.30 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.73 – 3.47 (m, 3H), 3.13 – 3.00 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.17 (s, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.66-1.47 (m, 3H). LC-MS[M+1] : 539.1 、 541.1

T-13	 T-13	¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.03 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.79 – 3.54 (m, 4H), 2.65 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.39 – 1.78 (m, 7H). LC-MS[M+1] : 445.1
T-18	 T-18	¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 8.60 (s, 1H), 8.26 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 5.84 (d, <i>J</i> = 10Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.34 – 1.69 (m, 4H). LC-MS[M+1] : 509.1 、 511.1
T-46	 T-46	¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.67 – 4.53 (m, 2H), 4.16 – 4.02 (m, 2H), 3.65 – 3.36 (m, 5H), 2.44 (m, 1H), 2.24 m, 1H). LC-MS[M+1] : 511.0 、 513.0
T-47	 T-47	¹H NMR (400 MHz, Methanol-<i>d</i>₄) δ 8.60 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.88 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.72 – 3.52 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.63 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.51 (s, 1H), 2.32 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H).

【0267】 實施例 T-14**【0268】** 本發明合成的化合物：**【0269】** 實驗過程如下：**【0270】** 合成路線如下：**【0271】** 合成步驟：**【0272】** (1) 化合物2的合成

【0273】 將230mg (1eq) 化合物1溶於6mL 乾燥DMF中，加入16mg (0.2eq) 醋酸鉍、84mg (0.4eq) Xantphos和226mg (8eq) 二甲基氧磷，N₂保護下，140℃反應。反應結束後加水，EA萃取乾燥，旋乾，得40mg 化合物5粗品。

【0274】 (2) 化合物3的合成

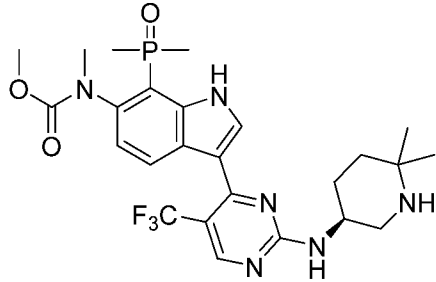
【0275】 將50mg (1eq) 化合物4溶於3ml 氯甲酸甲酯中，加入100mg Na₂CO₃，室溫下反應。反應結束後加水，EA萃取乾燥，旋

乾，得40mg 化合物5粗品。

【0276】（3）化合物T-14的合成

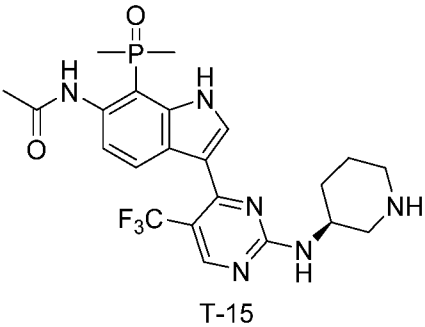
【0277】取40mg（1eq）化合物3於2mL 4M/L的鹽酸二氧六環中，室溫反應。反應結束後，加入NaHCO₃水溶液，調製溶液至鹼性，EA萃取乾燥，旋乾，刮板得10mg 化合物TY-2652。HPLC：88%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.75 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.50 – 8.04 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 3.01 – 2.82 (m, 2H), 1.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 6H), 1.83 – 1.47 (m, 4H), 1.40 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H).

【0278】參照實施例T-14的方法，合成了如下化合物：

實施例	化合物結構	表徵數據
T-103	 T-103	LC-MS[M+1]：553.2

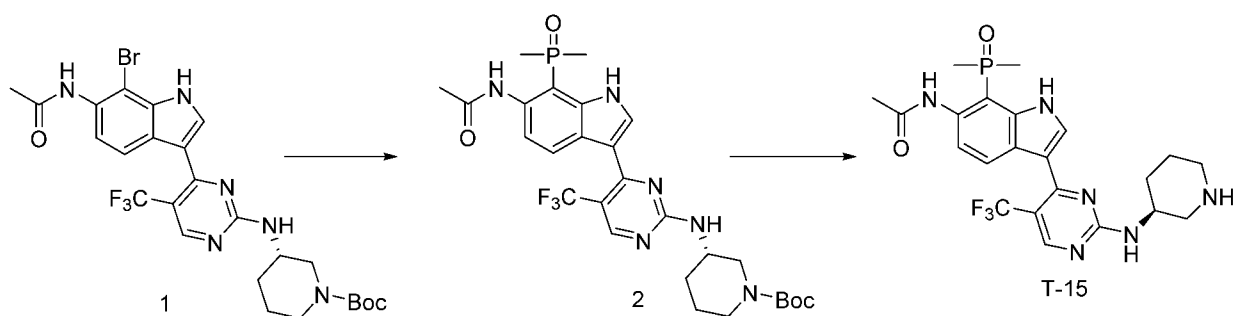
【0279】實施例T-15

【0280】本發明合成的化合物：



【0281】實驗過程如下：

【0282】 合成路線如下：



【0283】 合成步驟：

【0284】 (1) 化合物2的合成

【0285】 將250mg (1eq) 化合物1溶於6mL乾燥DMF中，加入19mg (0.2eq) 醋酸鉍、97mg (0.4eq) Xantphos和262mg (8eq) 二甲基氧磷，N₂保護下，140℃反應1.5h。加水，EA萃取乾燥，旋乾，得150mg化合物6粗品。

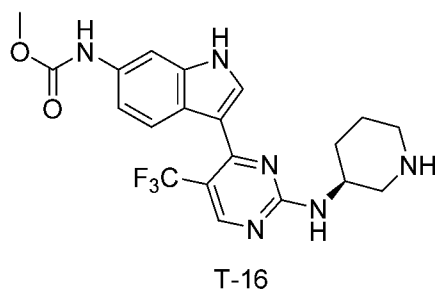
【0286】 (2) 化合物T-15的合成：

【0287】 取150mg (1eq) 化合物2於4mL 4M/L的鹽酸二氧六環中，rt反應。反應結束後，加入NaHCO₃水溶液，調製溶液至鹼性，EA萃取乾燥，旋乾，製備得10mg化合物T-15。HPLC：96.7%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.73 (s, 1H), 10.36 (d, *J* = 30.0 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 193.2 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 – 7.03 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.87 (d, *J* = 16.9 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.90 (m, 6H), 1.68 (s, 2H), 1.47 (s, 2H).

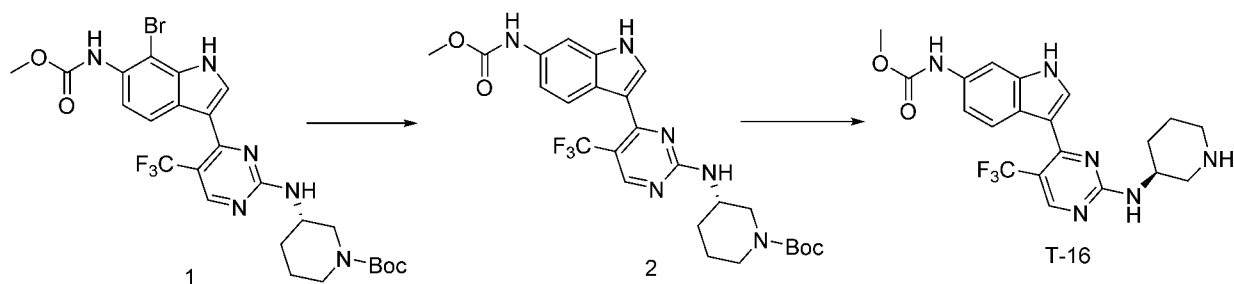
【0288】 實施例T-16

【0289】 本發明合成的化合物：



【0290】實驗過程如下：

【0291】合成路線如下：



【0292】合成步驟：

【0293】（1）化合物2的合成

【0294】將220mg (1eq) 化合物1溶於6mL MeOH中，加入50mg的Pd/C，3滴Et₃N，在H₂的保護下，室溫攪拌下，反應過夜。反應結束後，過濾溶液，濾液旋乾，得200mg 化合物5。

【0295】（2）化合物T-16的合成

【0296】取200mg (1eq) 化合物2於3mL 4M/L的鹽酸二氧六環中，室溫反應。反應結束後，加入NaHCO₃水溶液，調節溶液至鹼性，EA萃取乾燥，旋乾，製備得10mg 化合物T-16。HPLC：92.6%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.78 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 3.90 (d, *J* = 31.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.16 – 2.97 (m, 1H), 2.88 – 2.70 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.12 – 1.86 (m, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.45 (m,

第 90 頁，共 177 頁(發明說明書)

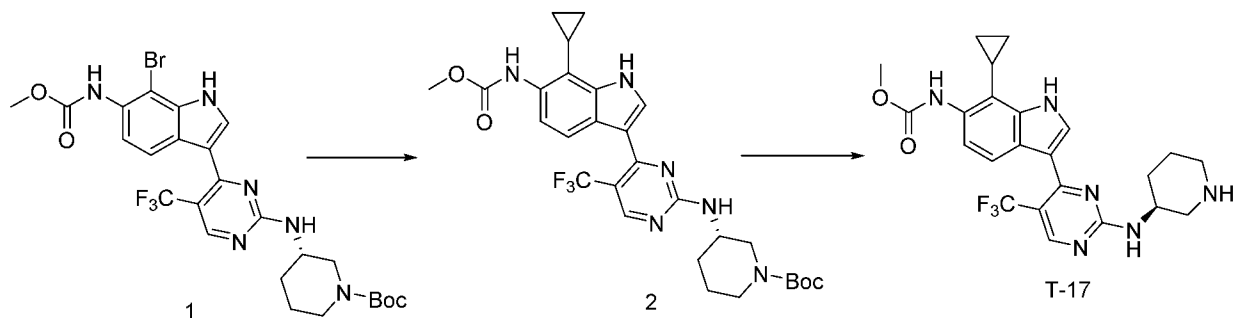
【0297】實施例 T-17

Chemical structure of T-17:

COC(=O)Nc1ccc(cc1C2=CN=C(C=C2C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)NC4CCNCC4)C5=CC=C(C=C5)C(F)(F)F

T-17

【0300】合成路線如下：



【0301】合成步驟：

【0302】 (1) 化合物2的合成

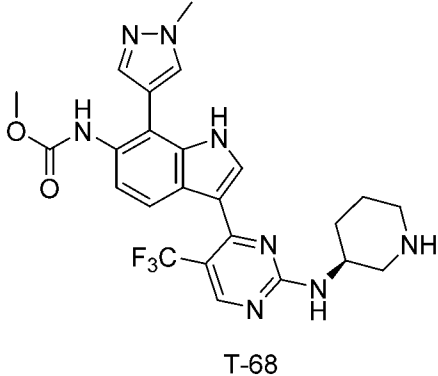
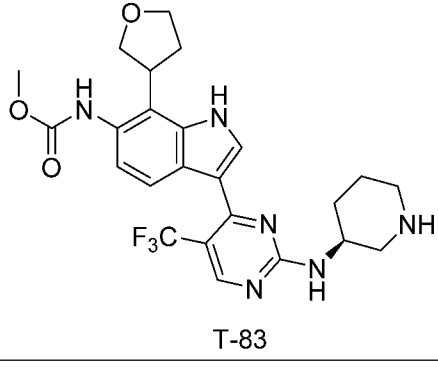
【0304】 (2) 化合物T-17的合成

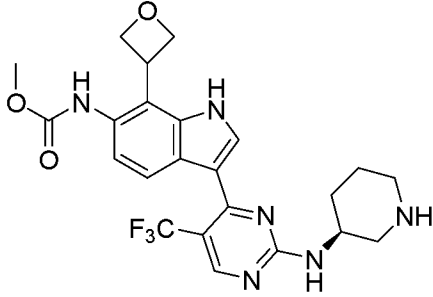
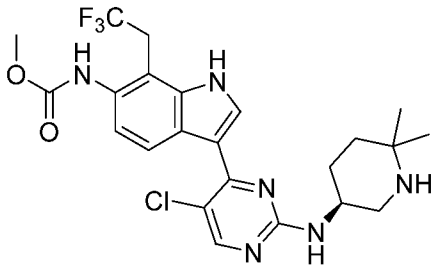
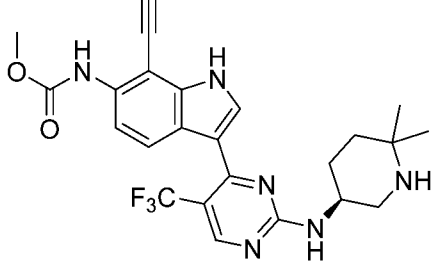
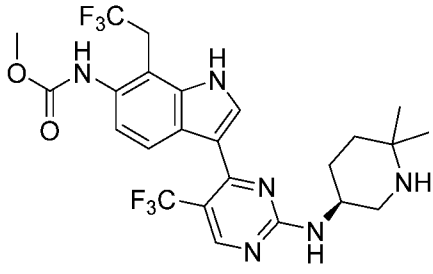
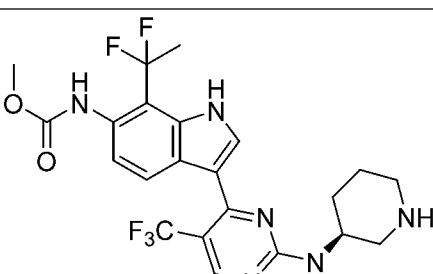
【0305】取200mg (1eq) 化合物3，室溫下，加入到4mL 4M/L

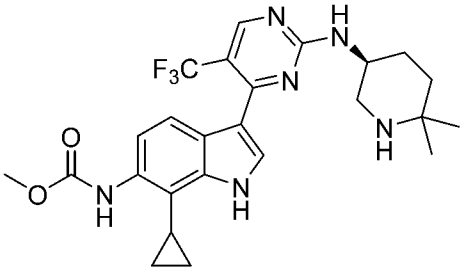
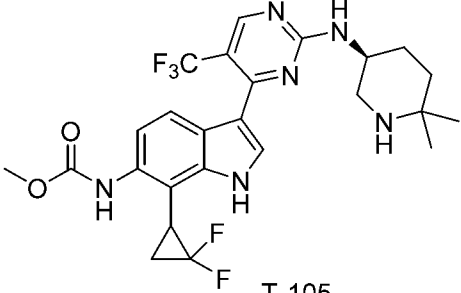
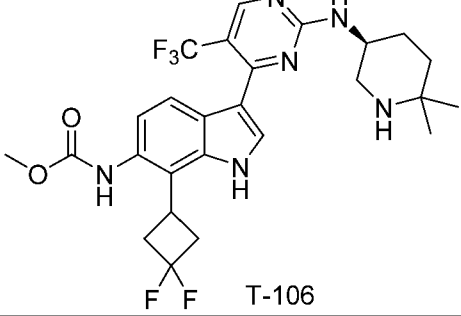
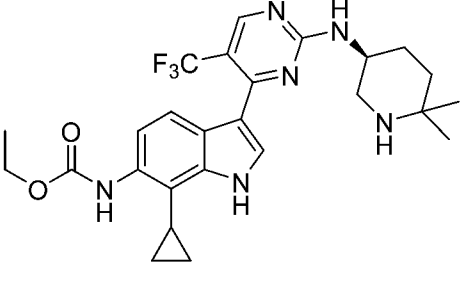
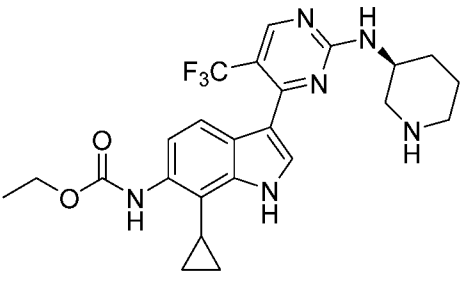
鹽酸二氧六環溶液和3mL EA中，室溫下反應。反應結束後，抽濾，
濾餅用甲基第三丁基醚洗滌，得175mg 化合物T-17的鹽酸鹽。

HPLC：93.9%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.47 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.82 – 7.58 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.05 – 1.82 (m, 2H), 1.64 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 18.8 Hz, 2H), 1.23 (s, 1H), 1.08 – 0.92 (m, 2H), 0.53 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H).

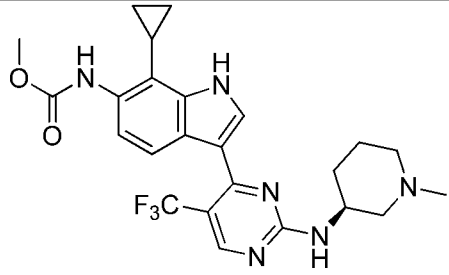
【0306】參照實施例T-17的方法，合成了如下化合物：

實施例	化合物結構	表徵數據
T-68	 T-68	LC-MS[M+1]：515.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.49 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.75 – 8.25 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.57 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 3H), 3.38 (s, 1H), 3.03 – 2.77 (m, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 1.83 – 1.50 (m, 2H), 1.32 – 1.13 (m, 1H).
T-83	 T-83	LC-MS[M+1]：505.2

T-84	 T-84	LC-MS[M+1]：491.1
T-86	 T-86	LC-MS[M+1]：511.1、 513.1
T-90	 T-90	LC-MS[M+1]：487.1
T-97	 T-97	LC-MS[M+1]：545.2
T-99	 T-99	LC-MS[M+1]：499.1

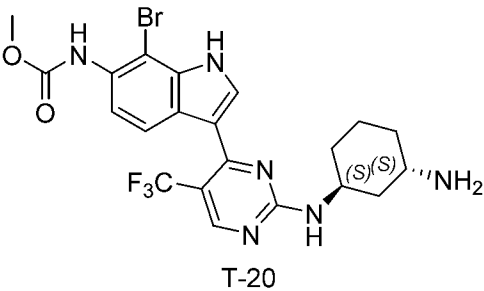
T-104	 T-104	LC-MS[M+1] : 503.2
T-105	 T-105	LC-MS[M+1] : 539.1
T-106	 T-106	LC-MS[M+1] : 553.2
T-114	 T-114	LC-MS[M+1] : 517.2
T-127	 T-127	LC-MS[M+1] : 489.2

T-128	T-128	LC-MS[M+1]：501.2
T-129	T-129	LC-MS[M+1]：489.2
T-130	T-130	LC-MS[M+1]：489.2
T-131	T-131	LC-MS[M+1]：489.2
T-171	T-171	LC-MS[M+1]：513.2

T-174	 T-174	LC-MS[M+1]：489.2
-------	--	------------------

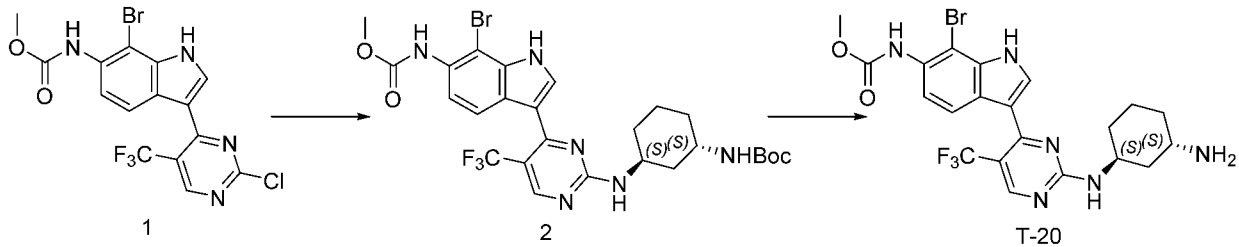
【0307】 實施例T-20

【0308】 本發明合成的化合物：



【0309】 實驗過程如下：

【0310】 合成路線如下：



【0311】 合成步驟：

【0312】 （1）化合物2的合成

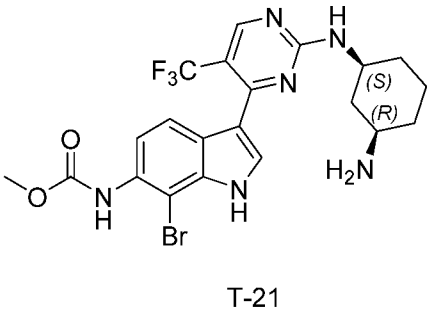
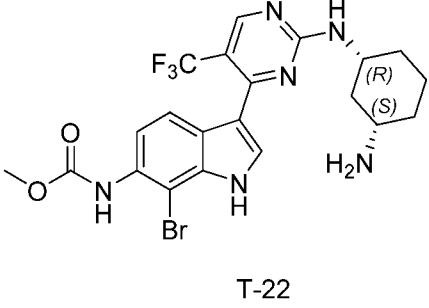
【0313】 將0.25g(1eq)化合物1溶於3mL（N,N-二甲基甲醯胺）DMF中，加入（1S，3S）-3-胺基環己基胺基甲酸第三丁酯（CAS：1788036-28-1）0.14g(1.1eq)，室溫反應過夜。加水，EA萃取乾燥，旋乾，過柱得到0.2g化合物2。LC-MS[M+1]：627.1、629.1。

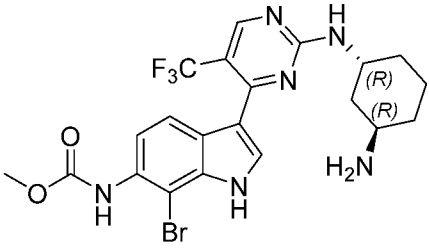
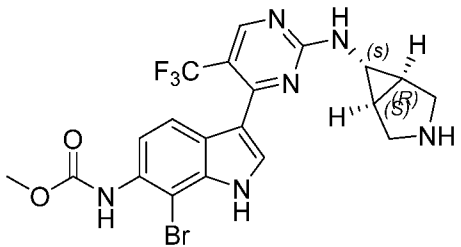
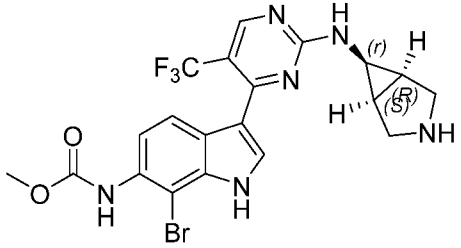
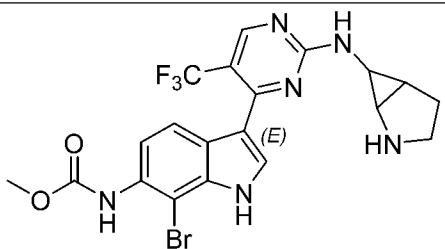
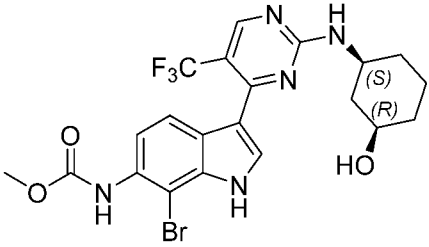
【0314】（2）T-20鹽酸鹽和T-20的合成

【0315】將0.2g(1eq)化合物2溶于5mL乙酸乙酯（EA）中，加入2mL鹽酸二氧六環（4.0Mol/L），室溫反應至完畢。過濾，得到0.13g化合物T-20鹽酸鹽。HPLC：98.7%。¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.61 – 3.44 (m, 1H), 2.52 – 1.39 (m, 9H).

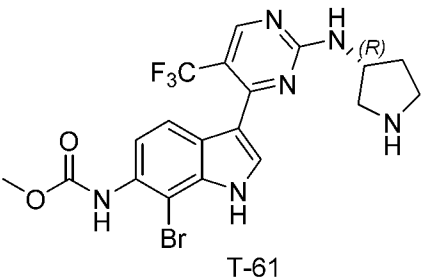
【0316】將化合物T-20鹽酸鹽（50mg）加NaHCO₃水溶液至鹼性（pH=8.0），EA萃取乾燥，旋乾，得到化合物T-20。HPLC純度：98.4%。LC-MS[M+1]：527.1、529.1。

【0317】參照實施例T-20的方法，合成了如下化合物：

實施例	化合物結構	表徵數據
T-21	 T-21	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.58 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.42 (s, 1H), 2.17 (m, 4H), 1.72 – 1.24 (m, 5H).
T-22	 T-22	LC-MS[M+1]：527.1、529.1

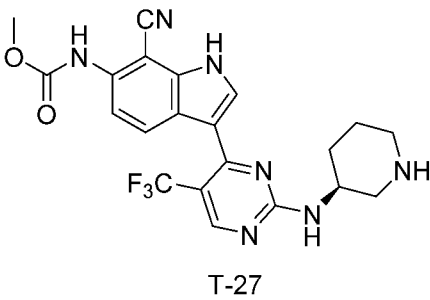
T-23	 T-23	LC-MS[M+1] : 527.1 、 529.1
T-24	 T-24	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.11 (s, 1H), 9.35 m, 2H), 9.10 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.01 (s, 2H).
T-25	 T-25	LC-MS[M+1] : 511.0 、 513.0
T-26	 T-26	LC-MS[M+1] : 511.0 、 513.0
T-29	 T-29	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.48 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (s, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.10 – 1.77 (m, 3H), 1.47 – 1.21 (m, 4H).

T-30	T-30	LC-MS[M+1] : 528.1 、 530.1
T-39	T-39	LC-MS[M+1] : 499.0 、 501.0
T-53	T-53	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 2.85 – 2.70 (m, 1H), 2.36 – 1.73 (m, 6H).
T-54	T-54	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.49 – 2.29 (m, 4H), 1.97 – 1.63 (m, 3H).
T-55	T-55	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.35 – 1.76 (m, 6H).
T-56	T-56	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.52 – 2.14 (m, 4H), 2.01 – 1.63 (m,

		3H).
T-61		LC-MS[M+1]: 499.0、 501.0

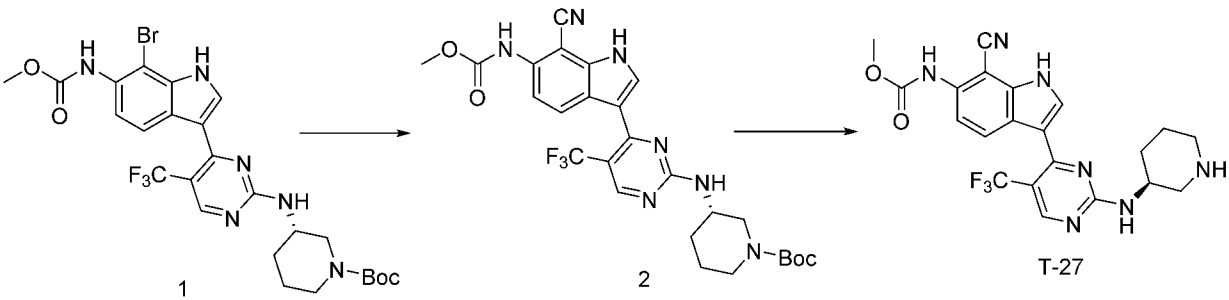
【0318】 實施例T-27

【0319】 本發明合成的化合物：



【0320】 實驗過程如下：

【0321】 合成路線如下：



【0322】 合成步驟：

【0323】 (1) 化合物2的合成

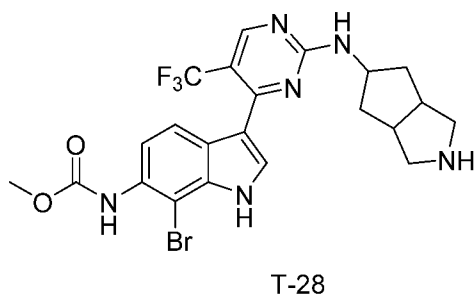
【0324】 將0.5 g(1.0eq)化合物1溶於6mL DMF中，並加入0.22 g (3eq)的CuCN，100℃下反應過夜。反應結束後，加入氨水和水，EA萃取乾燥，旋乾，得0.13 g化合物2粗品。LC-MS[M+1]: 560.2。

【0325】 (2) 化合物T-27的合成

【0326】 取130mg (1eq) 化合物2於4mL 4M/L的鹽酸二氧六環和4mL EA中，室溫下反應。反應結束後，加入NaHCO₃水溶液，調製溶液至鹼性，EA萃取乾燥，旋乾，製備板分離得40mg 化合物T-27。HPLC:95.1%。LC-MS[M+1]:460.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.81 (s, 1H), 8.67 – 8.52 (m, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.90 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.07 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.44 (s, 2H), 1.97 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.46 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H)。

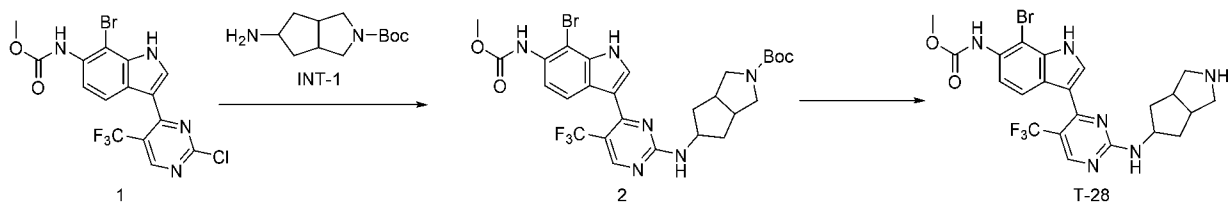
【0327】 實施例T-28

【0328】 本發明合成的化合物：



【0329】 實驗過程如下：

【0330】 合成路線如下：



【0331】 合成步驟：

【0332】 (1) 化合物2的合成

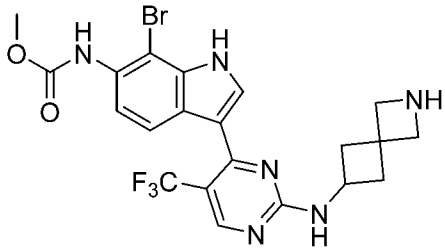
【0333】 往100 mL三口燒瓶中加入200 mg 化合物**1**，INT-1 (2.0 e.q.)，15 mL DMF作溶劑，室溫氮氣條件下反應，反應結束後，旋蒸除去DMF溶劑，經矽膠柱層析分離提純，得到220 mg 化合物**2**，產率為77.5%，LC-MS[M+1]：639.1、641.1。

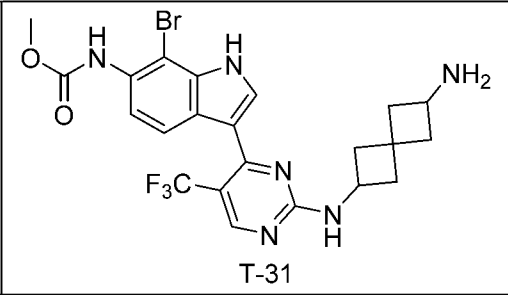
【0334】 (2) T-28鹽酸鹽和T-28的合成

【0335】 往50 mL三口燒瓶中加入220 mg 化合物**2**，用10 mL 乙酸乙酯溶清，再加入3 mL 1M的鹽酸二氧六環溶液，室溫氮氣攪拌反應1小時，反應結束後，抽濾，固體依次用適量的乙酸乙酯和乙醚洗滌，得到100 mg 黃色固體T-28鹽酸鹽，產率為50.5%，LC-MS[M+1]：539.1、541.1，HPLC純度為99.0%。

【0336】 將化合物T-28鹽酸鹽（50mg）加NaHCO₃水溶液至鹼性（pH=8.0），EA萃取乾燥，旋乾，得到化合物T-28。HPLC純度：98.8%。LC-MS[M+1]：539.1、541.1。

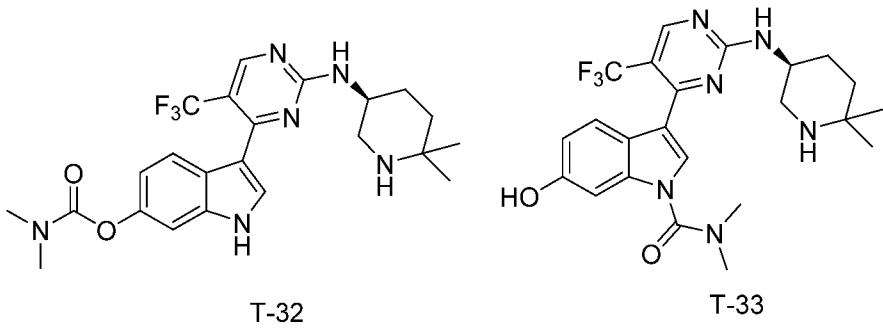
【0337】 參照實施例T-28的方法，合成了如下化合物：

實施例	化合物結構	表徵數據
T-19	 T-19	LC-MS[M+1]：525.1、527.1

T-31		LC-MS[M+1] : 539.1、 541.1
------	---	------------------------------

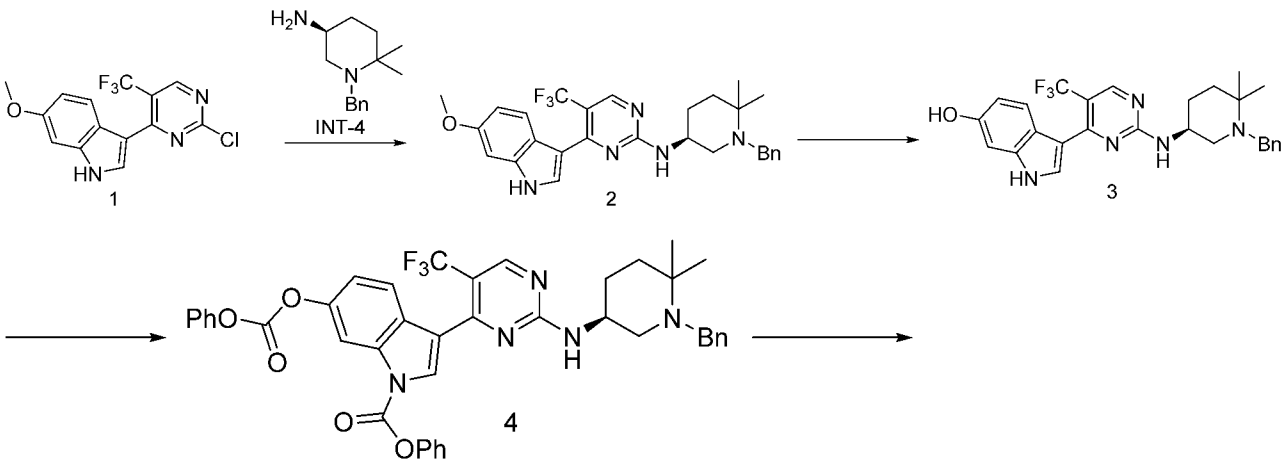
【0338】 實施例T-32和T-33

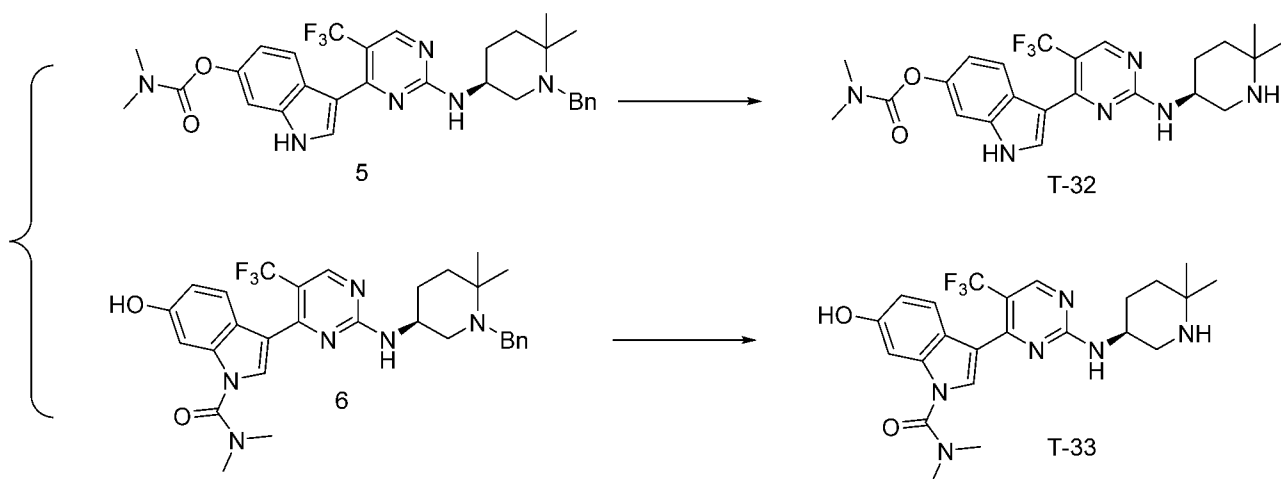
【0339】 本發明合成的化合物：



【0340】 實驗過程如下：

【0341】 合成路線如下：





【0342】 合成步驟：

【0343】 (1) 化合物2的合成

【0344】 將0.2g(300mg, 1eq)化合物1溶於5mL DMF中，然後加入INT-4(146mg, 1.1eq)與DIPEA(118.3mg, 1.5eq), N₂保護下，rt反應過夜。反應完畢後，向體系中加水，EA萃取乾燥，旋乾，過柱得到化合物2(470mg)。

【0345】 (2) 化合物3的合成

【0346】 將化合物2(200mg, 1.0eq)溶於DCM(5mL)，氮氣保護，降溫至-45℃，然後滴加三溴化硼(151.4mg, 1.5eq)的DCM(1.0mL)溶液，滴畢，升溫至-30℃，反應10min，之後自然升溫至室溫反應2h。反應完畢後，加碳酸氫鈉水溶液淬滅，用DCM萃取，分液乾燥得到化合物3(130mg)。

【0347】 (3) 化合物4的合成

【0348】 將化合物3(130mg, 1.0eq)加入至DCM(5mL)，不溶，然後加入氯甲酸苯酯(42mg, 1.0eq)，溶解，然後加入

TEA (27 mg, 1.0 eq), 室溫反應2h。反應完畢後，向體系中加水，然後加DCM萃取，分液乾燥過濾刮板得到化合物4 (112 mg)。

【0349】 (4) 化合物5與化合物6的合成：

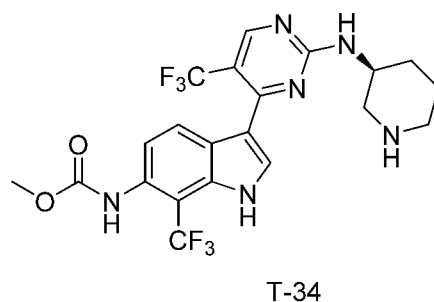
【0350】 將化合物4 (112 mg, 1.0 eq) 溶於THF (5 mL)，然後加入二甲胺水溶液 (6 mL)，過夜，反應完成後向體系中加水，然後加入EA萃取，分液乾燥刮板得到化合物5 (23 mg) 與化合物6 (31 mg)。

【0351】 (5) 化合物T-32和T-33的合成

【0352】 將化合物5 (23 mg) 與化合物6 (31 mg) 分別溶於甲醇，然後分別加入Pd/C，通入H₂過夜，反應完成後過濾，旋乾得到終產物化合物T-32 (12 mg)，HPLC純度95.6%，LC-MS[M+1]：477.2。化合物T-33 (8 mg)，HPLC純度94.2%。LC-MS[M+1]：477.2。

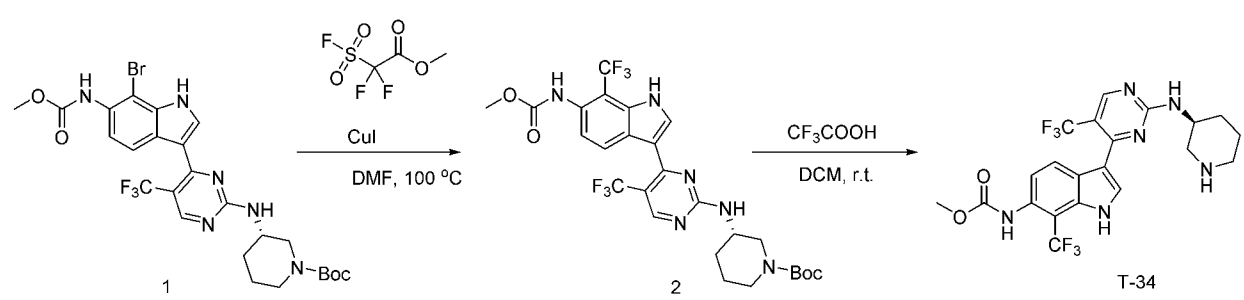
【0353】 實施例T-34

【0354】 本發明合成的化合物：



【0355】 實驗過程如下：

【0356】 合成路線如下：



【0357】 合成步驟：

【0358】（1）化合物2的合成

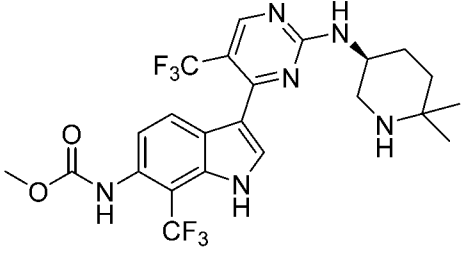
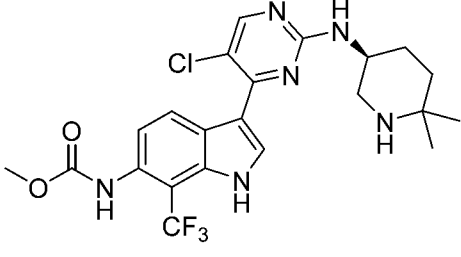
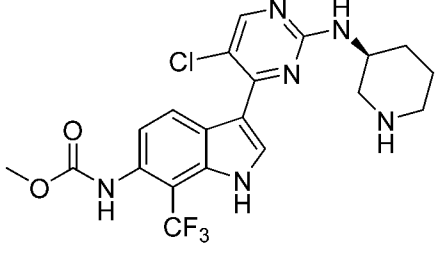
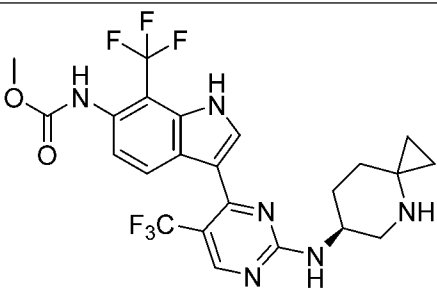
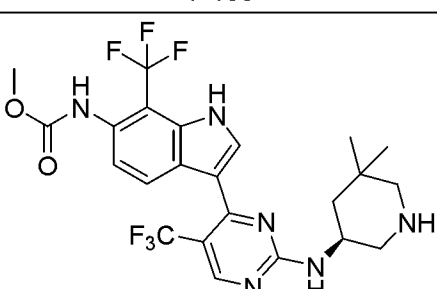
【0359】 無水無氧條件下，往10mL反應支管中加入300 mg 化合物**1**，氟磺醯基二氟乙酸甲酯（5.0 e.q.），CuI（5.0 e.q.），升溫至100℃保溫反應，反應結束後，冷卻至室溫，加入1M稀鹽酸若干毫升，用水和EA萃取分液，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮有機相，經矽膠柱層析分離提純，得到110 mg 化合物**2**，產率為37.3%，LC-MS[M+1]：603.2。

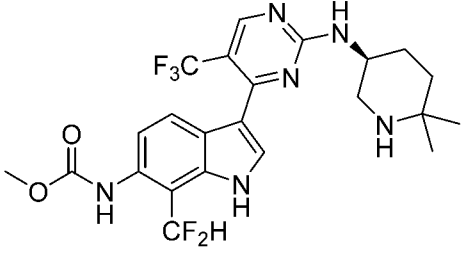
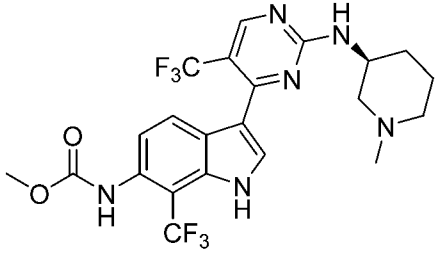
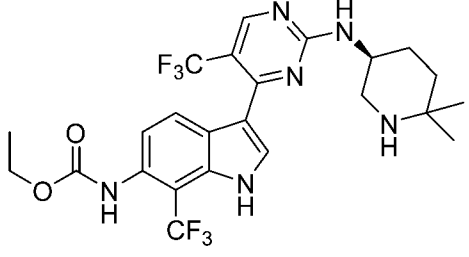
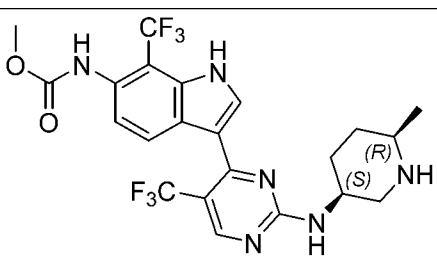
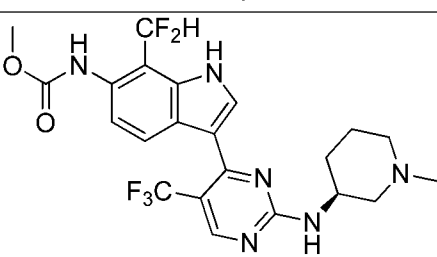
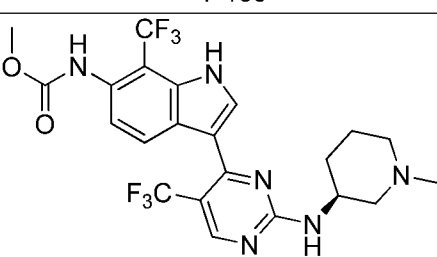
【0360】（2）化合物T-34的合成

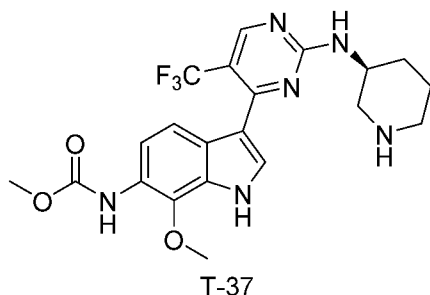
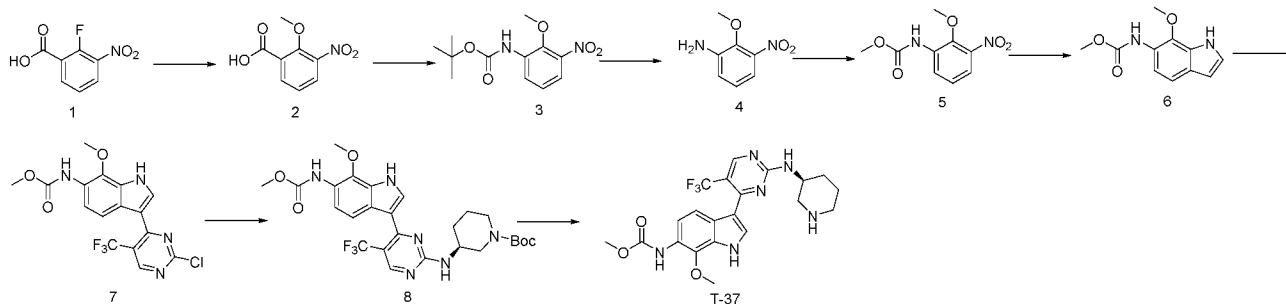
【0361】 往50mL三口燒瓶中加入110mg 化合物**2**，加入6mL 二氯甲烷，溶清後再加入2mL 三氟乙酸，室溫攪拌反應半小時，反應結束後，濃縮除去多餘溶劑，然後調pH值至鹼性，EA萃取，旋乾，經中壓製備反向柱分離提純得到60mg 化合物T-34，產率為65.2%，HPLC純度95.0%，LC-MS[M+1]：503.1。

【0362】 參照實施例T-34的方法，合成了如下化合物：

實施例	化合物結構	表徵數據
-----	-------	------

T-35	 T-35	LC-MS[M+1] : 531.2
T-87	 T-87	LC-MS[M+1] : 497.1
T-88	 T-88	LC-MS[M+1] : 469.1
T-100	 T-100	LC-MS[M+1] : 529.1
T-101	 T-101	LC-MS[M+1] : 531.2

T-107	 T-107	LC-MS[M+1] : 513.1
T-111	 T-111	LC-MS[M+1] : 517.1
T-113	 T-113	LC-MS[M+1] : 545.2
T-149	 T-149	LC-MS[M+1] : 517.2
T-169	 T-169	LC-MS[M+1] : 499.1
T-172	 T-172	LC-MS[M+1] : 517.2

【0363】 實施例 T-37**【0364】** 本發明合成的化合物：**【0365】** 實驗過程如下：**【0366】** 合成路線如下：**【0367】** 合成步驟：**【0368】** (1) 化合物2的合成

【0369】 在 0℃ 下，將化合物 1 (10.0g ， 1.0eq) 溶於甲醇 (100ml)，然後加入甲醇鈉 (6.9g ， 2.0eq)，加畢，升溫至 65℃ 反應 3h。TLC 監控反應完全，降溫後，旋乾溶劑後加少量甲醇打漿，過濾，收集濾餅，得到化合物 2 (10.06g)。

【0370】 (2) 化合物3的合成**【0371】** 將化合物 2 (3.0g ， 1.0eq) 溶於第三丁醇 (15mL)，

然後加入疊氮磷酸二苯酯（DPPA）（5.86g，1.4eq）與三乙胺（2.77g，1.8eq），氮氣保護下升溫至80℃反應2h，TLC監控反應完畢，降溫後向體系中加水，然後加EA萃取，收集EA相，加無水硫酸鈉乾燥，過濾旋乾過柱後得到化合物3（2.2g）。

【0372】（3）化合物4的合成

【0373】向化合物3（2.2g）中加入HCl/二氧六環（10mL），室溫攪拌1.5h後，點板監控原料反應完全，旋乾溶劑後加入石油醚打漿，過濾，得到化合物4（1.2g）。

【0374】（4）化合物5的合成

【0375】向化合物4（1.2g，1.0eq）中加入氯甲酸甲酯（10mL），降溫至0℃，分批加入碳酸鈉（3.0g，4.0eq），加畢，自然升至室溫反應過夜。TLC監控反應完全，向體系中加水，然後加EA萃取，收集EA相，加無水硫酸鈉乾燥，過濾旋乾過柱得到化合物5（1.3g）。

【0376】（5）化合物6的合成

【0377】將化合物5（1.0g，1.0eq）溶於乾燥的THF（10mL）中，抽空換氮，然後降溫至-78℃，滴加1mol/L的乙烯基溴化鎂（26.5ml，6.0eq），滴畢，自然升至室溫，攪拌過夜。TLC監控，原料反應完全，降溫，向體系中加入氯化銨水溶液（20mL），攪拌0.5h，然後加入EA萃取，分液，收集EA相加入無水硫酸鈉乾燥，

過濾旋乾過柱得到化合物6 (0.3 g)。

【0378】 (6) 化合物7的合成

【0379】 將2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶0.58 g(3.0eq)溶於6 mL 二氯乙烷 (DCE) 中，加入三氯化鋁 (AlCl₃) 0.18 g(1.5eq)，N₂ 保護下，80℃反應30min。後加入化合物6 (0.2 g，1.0eq)，80℃反應過夜，待反應完畢，加水，分出DCE相，水相用EA萃取，合併DCE相和EA相，乾燥，旋乾，EA打漿，過濾得到化合物7(60mg)。

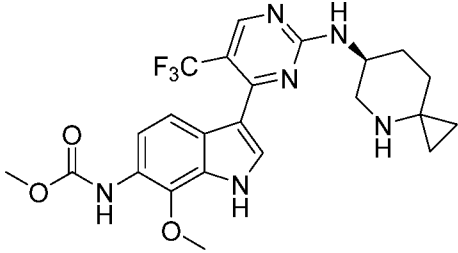
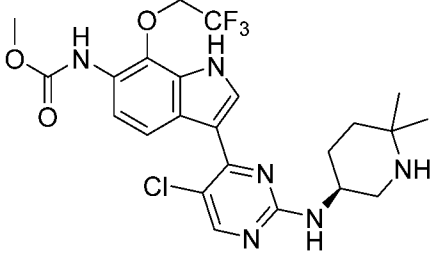
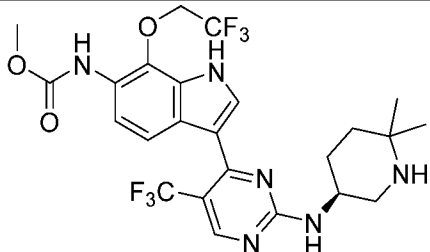
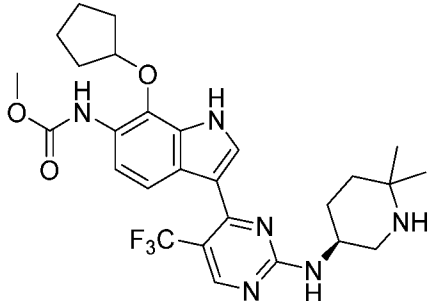
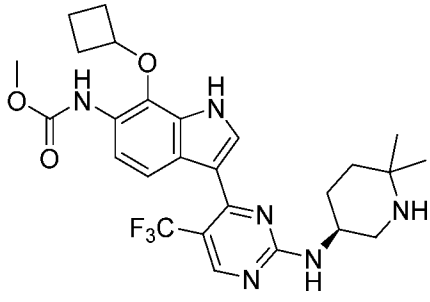
【0380】 (7) 化合物8的合成

【0381】 將60mg(1.0eq)化合物7溶於1mL DMF中，然後加入(S)-1-Boc-3-胺基哌啶(60mg,2eq),N₂保護下，室溫反應過夜。反應完畢後，向體系中加水，EA萃取乾燥，旋乾，過柱得到化合物8(70mg)。

【0382】 (8) 化合物T-37鹽酸鹽的合成：

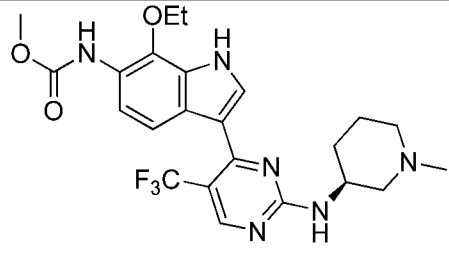
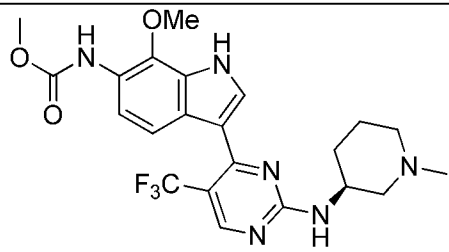
【0383】 向化合物8 (70mg) 中加入HCl/二氧六環 (5mL)，室溫攪拌1.5h後，點板監控原料反應完全，旋乾溶劑後加入石油醚打漿，過濾，得到T-37 (43mg，純度97.2%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.12 – 11.93 (m, 1H), 9.17 – 8.78 (m, 3H), 8.03 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.19 (s, 1H), 2.95 – 2.77 (m, 2H), 1.95 (d, *J* = 32.2 Hz, 2H), 1.72 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.31 – 1.13 (m, 2H)。

【0384】 參照實施例T-37的方法，合成了如下化合物：

實施例	化合物結構	表徵數據
T-38	 T-38	LC-MS[M+1]：491.2
T-85	 T-85	LC-MS[M+1]： 527.1,529.1
T-91	 T-91	LC-MS[M+1]：561.1
T-92	 T-92	LC-MS[M+1]：547.2
T-93	 T-93	LC-MS[M+1]：533.2

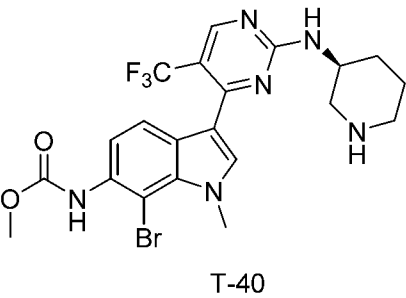
T-94	T-94	LC-MS[M+1] : 521.2
T-95	T-95	LC-MS[M+1] : 507.2
T-132	T-132	LC-MS[M+1] : 493.2
T-133	T-133	LC-MS[M+1] : 477.1
T-138	T-138	LC-MS[M+1] : 479.1
T-139	T-139	LC-MS[M+1] : 533.1

T-140	T-140	LC-MS[M+1] : 479.2
T-141	T-141	LC-MS[M+1] : 479.2
T-150	T-150	LC-MS[M+1] : 559.1
T-151	T-151	LC-MS[M+1] : 547.1
T-152	T-152	LC-MS[M+1] : 547.1
T-160	T-160	LC-MS[M+1] : 505.2

T-161	 T-161	LC-MS[M+1] : 493.2
T-167	 T-167	LC-MS[M+1] : 479.2

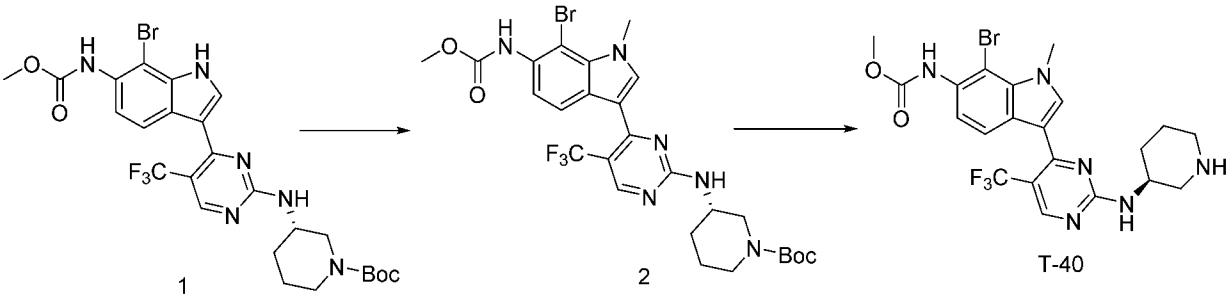
【0385】 實施例 T-40

【0386】 本發明合成的化合物：



【0387】 實驗過程如下：

【0388】 合成路線如下：



【0389】 合成步驟：

【0390】 (1) 化合物 2 的合成

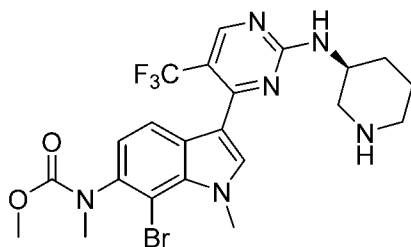
【0391】 將350mg (1eq) 化合物1溶於4mL DMF中，加入200mg (2.5eq) 的 K_2CO_3 ，410mg (5eq) 碘甲烷(CH_3I)，室溫反應。反應結束後，加入40mL水，EA萃取乾燥，旋乾，得250mg 化合物2粗品。

【0392】 (2) 化合物T-40的合成

【0393】 取上步250mg (1eq) 化合物5 (粗品) 於4mL 4M/L的鹽酸二氧六環中，室溫反應。反應結束後，加入 $NaHCO_3$ 水溶液，調節溶液至鹼性，EA萃取乾燥，旋乾，製備層析分離得40mg 化合物T-40。HPLC: 96.2%。LC-MS[M+1]: 527.0、529.0。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.10 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.89 – 7.72 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.88 – 2.68 (m, 1H), 2.45 – 2.33 (m, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.70 – 1.57 (m, 1H), 1.44 (m, 2H)。

【0394】 實施例T-41

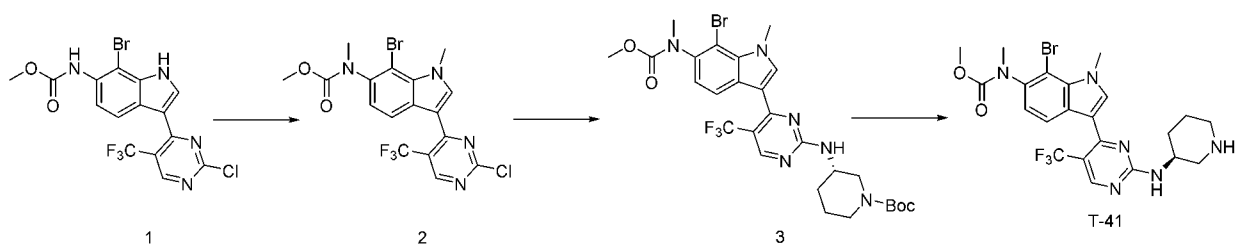
【0395】 本發明合成的化合物：



T-41

【0396】 實驗過程如下：

【0397】 合成路線如下：



【0398】 合成步驟：

【0399】 (1) 化合物2的合成

【0400】 將500mg (1eq) 化合物1溶於6mL THF中，在鹽冰浴下加入267mg (6eq) 的NaH，並攪拌5min，後加入1.39g (5eq) CH₃I，並室溫反應。反應結束後，加入40mL水，EA萃取乾燥，旋乾，得500mg 化合物2粗品。LC-MS[M+1]：477.0、479.0。

【0401】 (2) 化合物3的合成

【0402】 將0.5g (1.0eq) 化合物2溶於6mL DMF中，並加入0.46g (2.2eq) 的(S)-1-Boc-3-胺基哌啶，室溫攪拌下，反應過夜。反應結束後，加水，EA萃取乾燥，旋乾，過柱得0.21g 化合物3。LC-MS[M+1]：641.1、643.1。

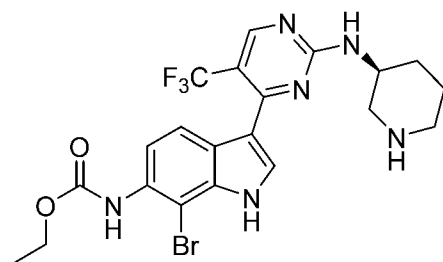
【0403】 (3) 化合物T-41的合成

【0404】 取150mg (1eq) 化合物5於3mL 4M/L的鹽酸二氧六環中，室溫反應。反應結束後，加入NaHCO₃水溶液，調製溶液至鹼性，EA萃取乾燥，旋乾，製備分離得25mg 化合物T-41。HPLC：94.1%。LC-MS[M+1]：541.1、543.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.65 – 8.52 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.85 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.18 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.89 (s,

1H), 3.70 (s, 1H), 3.52 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 3.16 (d, $J = 11.5$ Hz, 3H), 3.04 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.97 – 2.72 (m, 2H), 2.44 (s, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.84 – 1.61 (m, 1H), 1.61 – 1.42 (m, 2H)。

【0405】 實施例T-42

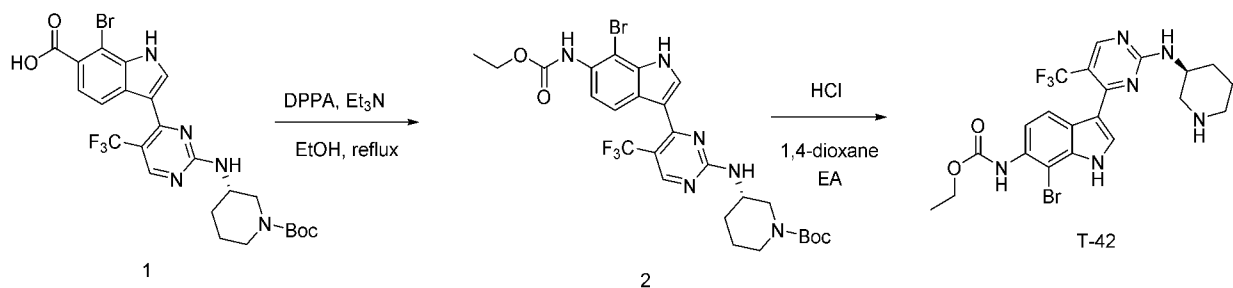
【0406】 本發明合成的化合物：



T-42

【0407】 實驗過程如下：

【0408】 合成路線如下：



【0409】 合成步驟：

【0410】 (1) 化合物2的合成

【0411】 氮氣條件下，往10mL反應支管依次加入250mg化合物1和5mL無水乙醇，溶清後，又分別加入DPPA(10.0e.q.)和Et₃N(5.0e.q.)，升溫至回流反應兩小時，反應結束後，冷卻至室溫，加水淬滅，經EA和水萃取分液，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經矽膠柱層析分離提純，得到116 mg化合物2，產率為

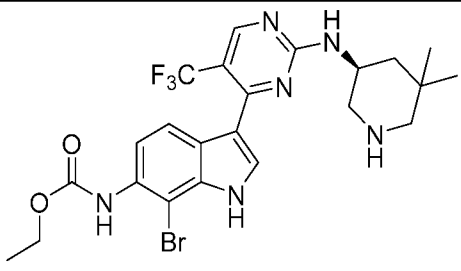
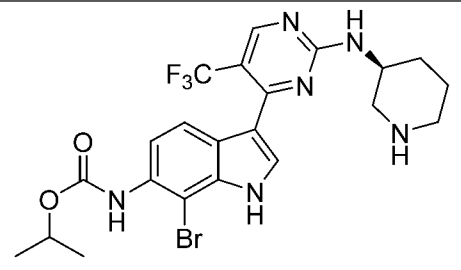
43.2 %， HPLC純度為95.1 %。

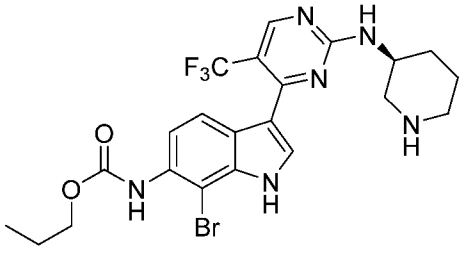
【0412】（2）化合物T-42鹽酸鹽和T-42的合成

【0413】往50mL三口燒瓶中加入156 mg 化合物**2**，用5mL 乙酸乙酯溶清，再加入2mL 1M的鹽酸二氧六環溶液，室溫氮氣攪拌反應1小時，反應結束後，抽濾，固體依次用適量的乙酸乙酯和乙醚洗滌，得到116mg 黃色固體 T-42 鹽酸鹽，產率為82.8 %，LC-MS[M+1]：527.1、529.1，HPLC純度為95.3 %。

【0414】將化合物T-42鹽酸鹽（40mg）加NaHCO₃水溶液至鹼性（pH=8.0），EA萃取乾燥，旋乾，得到化合物T-42。HPLC純度：95.3 %。LC-MS[M+1]：527.1、529.1。

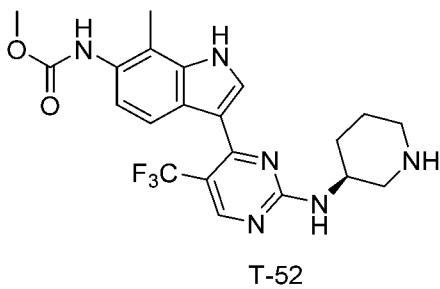
【0415】參照實施例T-42的方法，合成了如下化合物：

實施例	化合物結構	表徵數據
T-43	 T-43	LC-MS[M+1]：555.1
T-44	 T-44	LC-MS[M+1]：541.1

T-45	 T-45	LC-MS[M+1] : 541.1
------	---	--------------------

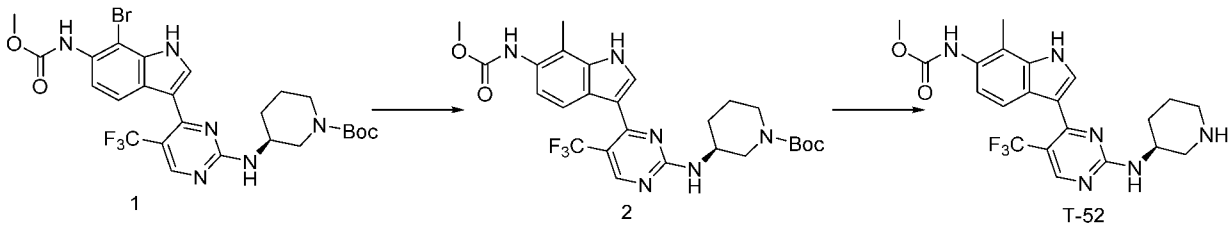
【0416】 實施例T-52

【0417】 本發明合成的化合物：



【0418】 實驗過程如下：

【0419】 合成路線如下：



【0420】 合成步驟：

【0421】 （1）化合物2的合成

【0422】 將274mg(1.0eq)化合物1加入二氧六環（4mL）和水（0.4mL）的混合溶劑中，然後加入甲基硼酸150mg(5.0eq)、207mg Pd(dppf)Cl₂(0.2eq)和碳酸鉀207mg(3.0eq)，N₂保護下100℃反應至反應完畢。加水，EA萃取乾燥，旋乾，過柱得到化合

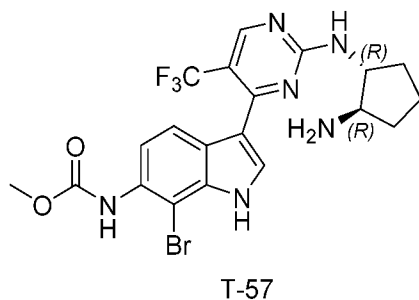
物2 (121mg)。

【0423】 (2) 化合物T-52的合成：

【0424】 將100mg 化合物3、1mL TFA、4mL DCM加入至反應體系中，室溫，5h後TLC檢測反應結束，由製備液相純化得到T-52共58mg，純度98.7%。LC-MS[M+1]: 449.1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.76 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 19.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 51.7, 8.6 Hz, 1H), 7.81 – 7.60 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 21.7 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.06 (dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.48 – 2.38 (m, 2H), 2.35 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 1.99 (s, 2H), 1.69 – 1.56 (m, 1H), 1.52 – 1.39 (m, 2H), 1.23 (s, 1H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H)。

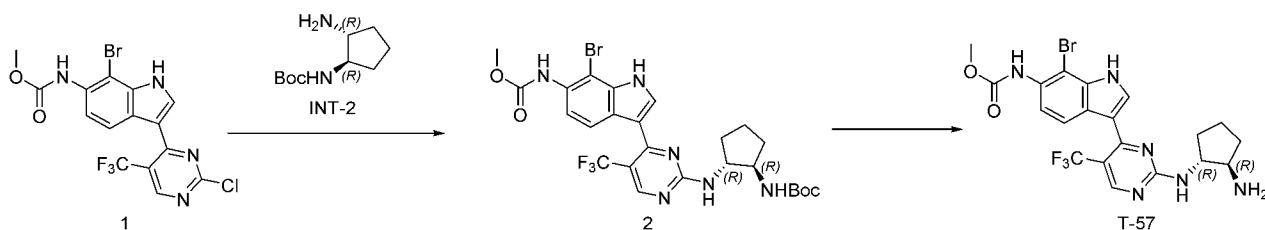
【0425】 實施例T-57

【0426】 本發明合成的化合物：



【0427】 實驗過程如下：

【0428】 合成路線如下：



【0429】 合成步驟：

【0430】（1）化合物2的合成

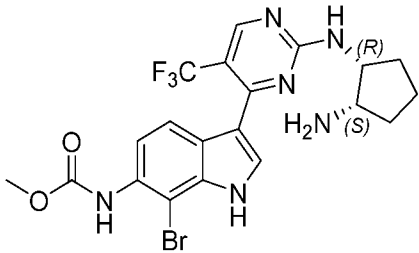
【0431】往100mL三口燒瓶中加入379mg化合物1，INT-2(2.0 eq.)，15mL DMF作溶劑，室溫氮氣條件下反應，反應結束後，旋蒸除去DMF溶劑，經矽膠柱層析分離提純，得到386mg化合物2，產率為74.7%，LC-MS[M+1]：613.1、615.1。

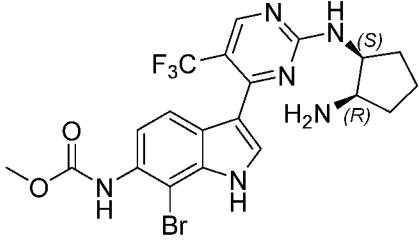
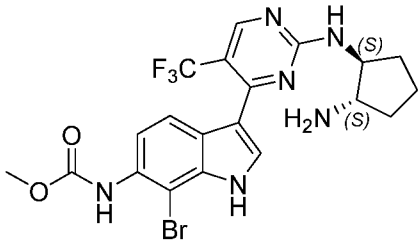
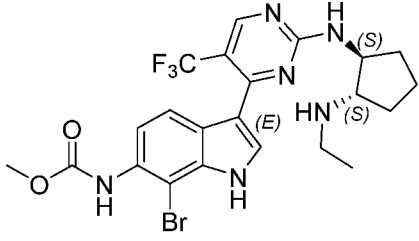
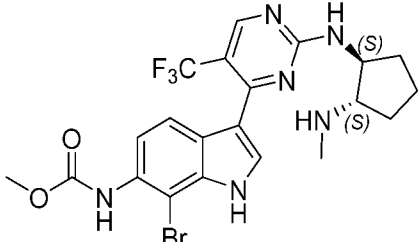
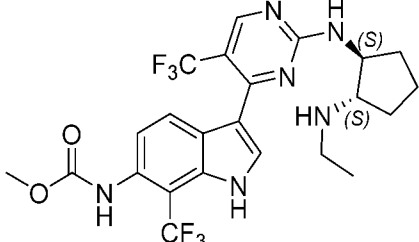
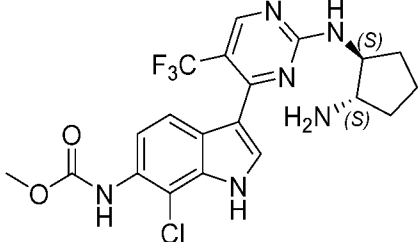
【0432】（2）T-57鹽酸鹽和T-57的合成

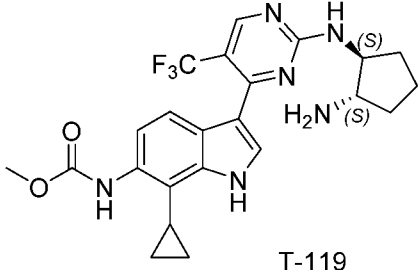
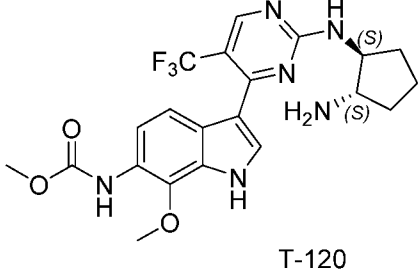
【0433】往50mL三口燒瓶中加入253mg化合物2，用10mL乙酸乙酯溶清，再加入3mL 4M的鹽酸二氧六環溶液，室溫氮氣攪拌反應1小時，反應結束後，抽濾，固體依次用適量的乙酸乙酯和乙醚洗滌，得到190mg黃色固體T-57鹽酸鹽，產率為83.7%，LC-MS[M+1]：513.1、515.1，HPLC純度為95.7%。

【0434】將化合物T-57鹽酸鹽（60mg）加NaHCO₃水溶液至鹼性（pH=8.0），EA萃取乾燥，旋乾，得到化合物T-57。HPLC純度：95.7%。LC-MS[M+1]：513.1、515.1。

【0435】參照實施例T-57的方法，合成了如下化合物：

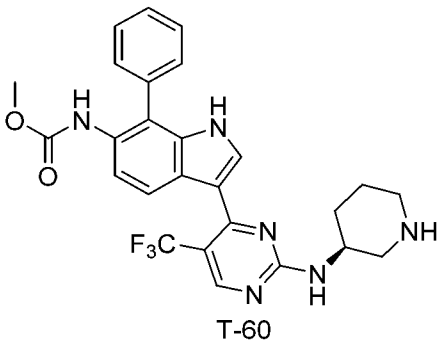
實施例	化合物結構	表徵數據
T-58	 T-58	LC-MS[M+1]：513.1、515.1

T-59	 T-59	LC-MS[M+1] : 513.1 、 515.1
T-67	 T-67	LC-MS[M+1] : 513.1 、 515.1
T-115	 T-115	LC-MS[M+1] : 541.1 、 543.1
T-116	 T-116	LC-MS[M+1] : 527.0 、 529.0
T-117	 T-117	LC-MS[M+1] : 531.1
T-118	 T-118	LC-MS[M+1] : 469.1 、 471.1

T-119	 T-119	LC-MS[M+1]：475.1
T-120	 T-120	LC-MS[M+1]：465.1

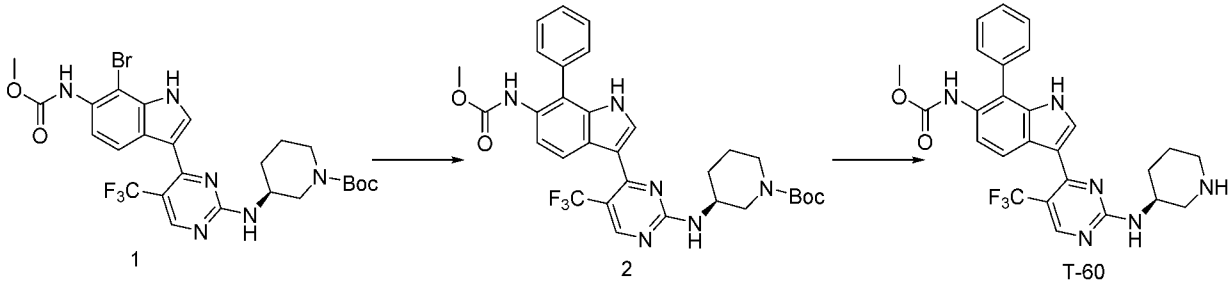
【0436】 實施例T-60

【0437】 本發明合成的化合物：



【0438】 實驗過程如下：

【0439】 合成路線如下：



【0440】 合成步驟：

【0441】 （1）化合物2的合成

【0442】 將0.2 g(1eq)化合物1加入二氧六環4 mL和水0.4 mL的

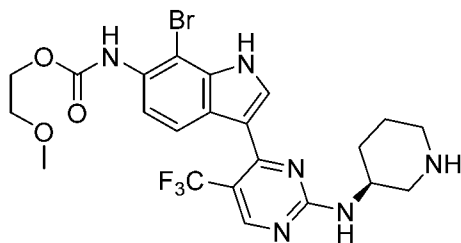
混合溶劑中，然後加入苯硼酸 0.2g(5eq)、Pd(dppf)Cl₂ 0.05g(0.2eq)和碳酸鉀0.14g(3eq)，N₂保護下100℃反應至反應完畢。加水淬滅，EA萃取乾燥，旋乾，過柱得到0.2g化合物2。

【0443】 (2) T-60的合成

【0444】 將0.2g(1eq)化合物2溶入5mL EA中，加入2mL鹽酸二氧六環，室溫反應至完畢。過濾，得到0.17g化合物T-60鹽酸鹽。
HPLC：95.4%。¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.60 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.57 m, 6H), 3.62 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.41 – 1.74 (m, 5H)。

【0445】 實施例T-62

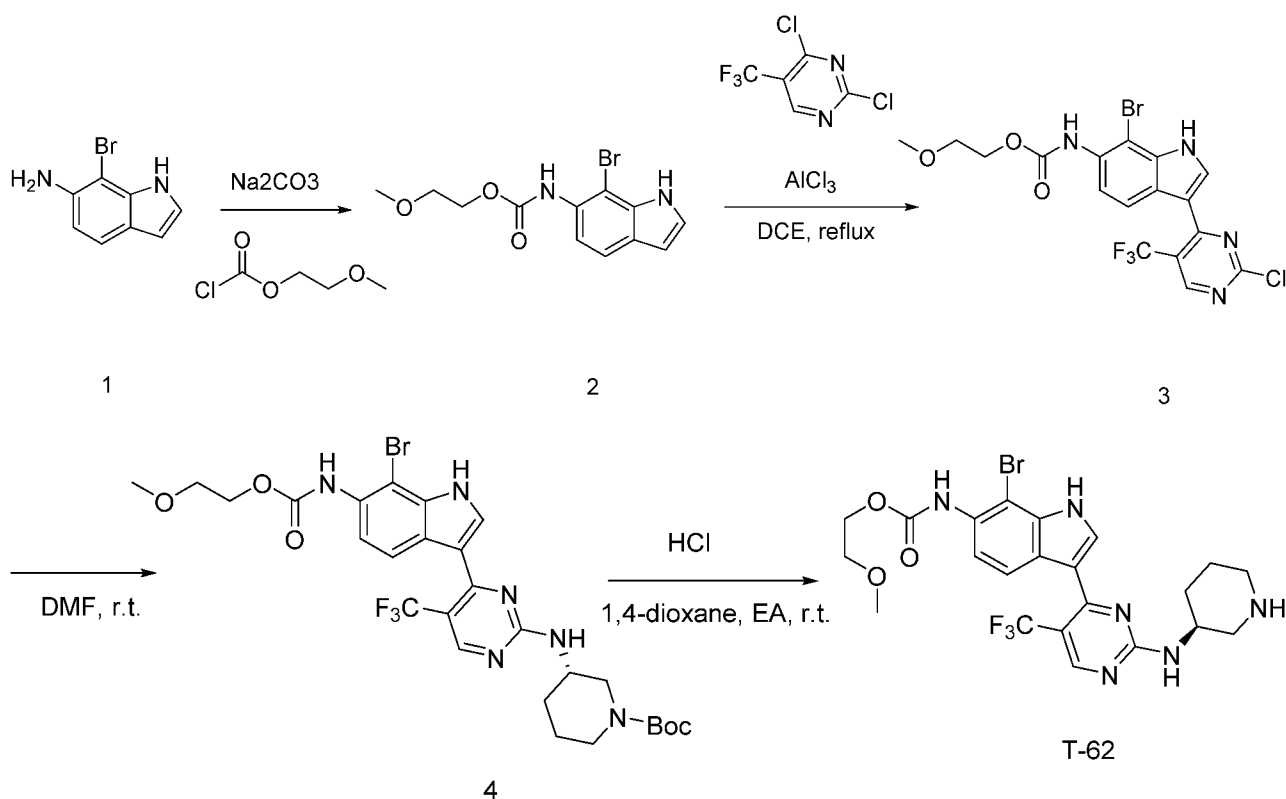
【0446】 本發明合成的化合物：



T-62

【0447】 實驗過程如下：

【0448】 合成路線如下：



【0449】 合成步驟：

【0450】 (1) 化合物2的合成

【0451】 無水無氧冰水浴條件下，往25 mL三口燒瓶中依次加入5 mL氯甲酸-2-甲氧基乙基酯，碳酸鈉(2.0 e.q.)，保溫攪拌反應半小時後加入500 mg化合物1，逐漸升溫至室溫，繼續反應，反應結束後，加水淬滅，經水和EA萃取分液，有機層用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後經矽膠柱層析分離提純，得到597 mg化合物2，產率為80.5%。

【0452】 (2) 化合物3的合成

【0453】 氮氣條件下，往裝有150 mL二氯乙烷的三口燒瓶中加入2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶(1.5 e.q.)和三氯化鋁(2.0 e.q.)，升溫至

回流，反應半小時後加入2.34g化合物**2**，保溫過夜反應，反應結束後，加入冰水淬滅，DCM和水萃取分液，濃縮除去大部分DCM，用EA重結晶，抽濾得到1.5g固體化合物**3**，產率為40.8%。

【0454】（3）化合物**4**的合成

【0455】往100mL三口燒瓶中加入500mg化合物**3**，(S)-1-Boc-3-胺基哌啶(2.0 e.q.)，15mL DMF作溶劑，室溫氮氣條件下反應，反應結束後，旋蒸除去DMF溶劑，經矽膠柱層析分離提純，得到430mg化合物**4**，產率為64.6%。LC-MS[M+1]：657.1、659.1。

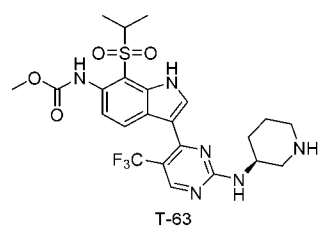
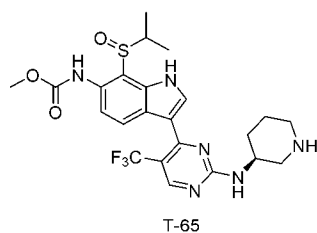
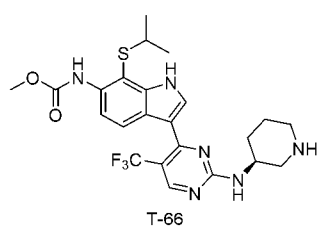
【0456】（4）化合物T-62鹽酸鹽和T-62的合成

【0457】往50mL三口燒瓶中加入420mg化合物**4**，用10mL乙酸乙酯溶清，再加入3mL 1M的鹽酸二氧六環溶液，室溫氮氣攪拌反應1小時，反應結束後，抽濾，固體依次用適量的乙酸乙酯和乙醚洗滌，得到320mg黃色固體化合物T-62鹽酸鹽，產率為84.4%，LC-MS[M+1]：557.1、559.1，HPLC純度為97.9%。

【0458】將化合物T-62鹽酸鹽（100mg）加NaHCO₃水溶液至鹼性（pH=8.0），EA萃取乾燥，旋乾，得到化合物T-62。HPLC純度：97.7%。LC-MS[M+1]：557.1、559.1。

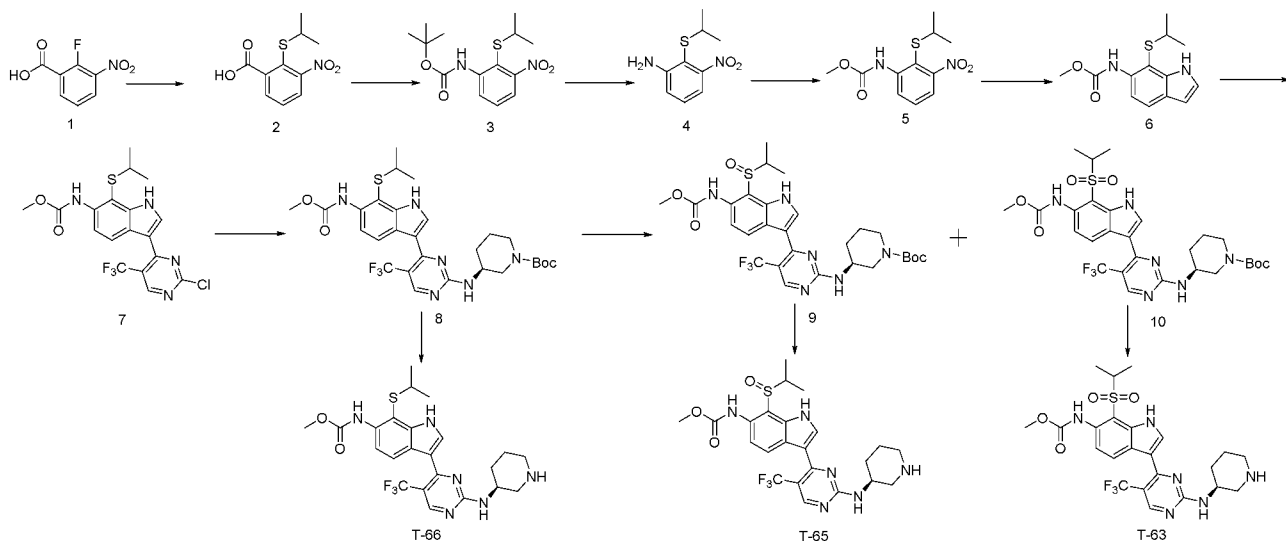
【0459】實施例T-63、T-65和T-66

【0460】本發明合成的化合物：



【0461】實驗過程如下：

【0462】合成路線如下：



【0463】合成步驟：

【0464】（1）化合物2的合成

【0465】將化合物1（7.4g，1.0eq）溶解到N,N-二甲基甲醯胺（80mL）中，然後加入異丙硫醇鈉（8.0g，2.5eq），然後升溫到50℃反應2小時。TLC監測反應完全，冷卻到室溫，然後加入80mL冰水，用2mol/L的鹽酸調節pH到5，然後用乙酸乙酯萃取，合併有機相，乾燥，旋乾得到11.5g的化合物2的粗品。

【0466】（2）化合物3的合成

【0467】氮氣條件下，將化合物2（9.64g，1.0eq）溶解到第三丁

醇（100mL）中，然後再加入三乙胺（10mL, 1.8eq）和疊氮磷酸二苯酯（13.2g, 1.2eq）。然後緩慢加熱到80℃（控制升溫速度，由於會放出大量氣體，防止噴料），反應12個小時。TLC監控反應完全。將反應液冷卻到室溫，然後加入100mL水，用乙酸乙酯萃取，有機相乾燥，旋乾過柱得到8.5g的化合物3，收率68%。

【0468】（3）化合物4的合成

【0469】將化合物3（8.5g, 1.0eq）加入到120mL的4mol/L的鹽酸二氧六環溶液中，室溫反應過夜。TLC監控反應完全，過濾，收集濾餅，乾燥得到6.7g的化合物4，收率100%。

【0470】（4）化合物5的合成

【0471】將化合物4（6.7g, 1.0eq）加入到氯甲酸甲酯（90mL）中，然後0℃下，分批加入碳酸鈉（17.4g, 4.0eq），加畢，自然升溫到室溫，反應過夜。TLC監控反應完全，過濾，濾餅用120mL乙酸乙酯洗滌，收集有機相，直接旋乾得到8g化合物5的粗品。產率為94%。

【0472】（5）化合物6的合成

【0473】氮氣下，將化合物5（4.0g, 1.0eq）加入到80mL四氫呋喃中，然後降溫到-78℃，緩慢滴加乙烯基溴化鎂（113mL, 6.0eq），加畢，在此溫度下反應1小時，然後緩慢升溫到室溫反應1小時，TLC監控反應完全。將體系降溫到-10℃，然後加入氯化銨

水溶液淬滅反應，乙酸乙酯萃取，合併有機相，旋乾過柱得到1.2g的化合物6，產率30%。

【0474】（6）化合物7的合成

【0475】 氮氣條件下，往裝有50mL二氯乙烷的三口燒瓶中加入2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶(1.72g, 3.0eq)和三氯化鋁(0.706g, 2.0eq)，升溫至回流，反應半小時後加入0.7g化合物6，保溫過夜反應，反應結束後，加入冰水淬滅，DCM和水萃取分液，濃縮，過柱得到0.4g的體化合物7，產率為34%。

【0476】（7）化合物8的合成

【0477】 往50mL三口燒瓶中加入175mg化合物7，(S)-1-Boc-3-胺基哌啶(158mg, 2.0eq)，2mL DMF和2mL乙腈作溶劑，室溫氮氣條件下反應14小時，反應結束後，旋蒸除去乙腈溶劑，然後將剩餘反應液倒入10mL水中，收集濾餅，然後將濾餅過柱得到72mg化合物8，產率為30%。

【0478】（8）化合物9的合成

【0479】 將化合物8（100mg, 1.0eq）加入到二氯甲烷（2mL）中，然後-10℃下加入間氯過氧苯甲酸（45.2mg, 0.99eq），在此溫度下反應2小時，然後升溫到室溫反應過夜。TLC監測反應完全。過濾，濾液用10%的氫氧化鈉溶液洗滌，然後有機相旋乾過柱得到80mg的化合物9，收率77%。

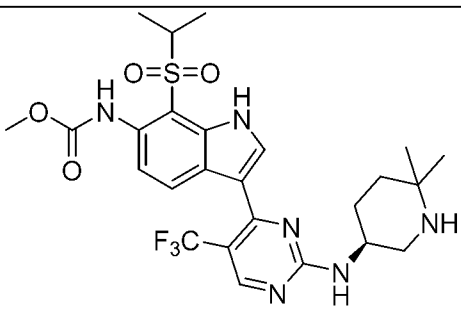
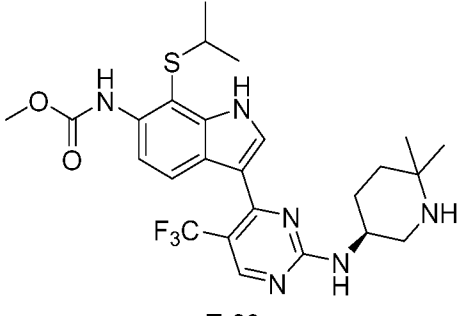
【0480】（9）化合物10的合成

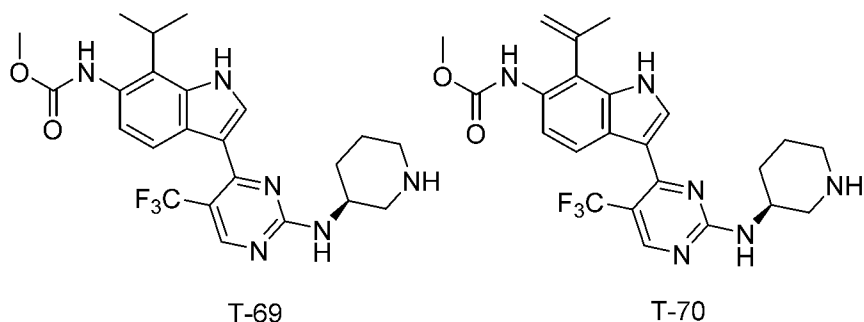
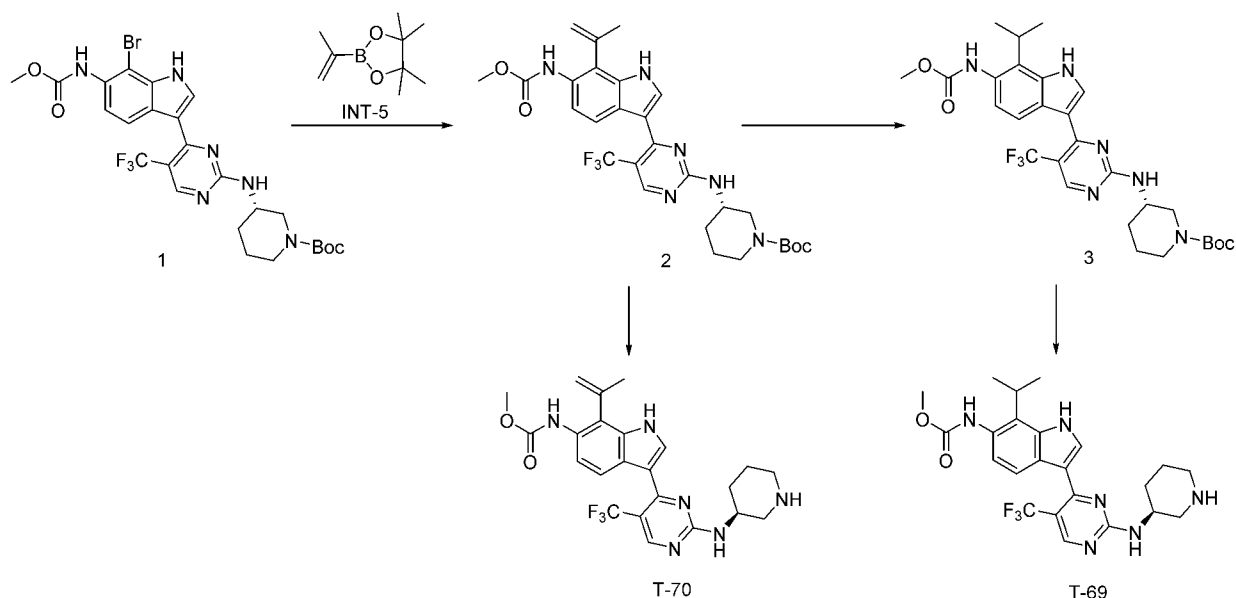
【0481】將化合物8（100mg，1.0eq）加入到2mL的二氯甲烷中，然後室溫下加入間氯過氧苯甲酸（114mg，2.5eq），反應過夜。TLC監測反應完全。過濾，濾液用10%的氫氧化鈉水溶液洗滌，有機相旋乾過柱得到90mg的化合物10，收率86%。

【0482】（10）化合物T-63、65和66鹽酸鹽的合成

【0483】往三個25 mL三口燒瓶中分別加入100mg 化合物8、化合物9和化合物10，然後分別各加入3 mL的鹽酸二氧六環溶液，室溫氮氣攪拌反應1小時，反應結束後，抽濾，固體依次用適量的乙醚洗滌，得到50mg的化合物T-63鹽酸鹽，69mg的化合物T-65鹽酸鹽以及48mg 化合物T-66鹽酸鹽。

【0484】參照實施例T-63的方法，合成了如下化合物：

實施例	化合物結構	表徵數據
T-64	 T-64	LC-MS[M+1]：569.2
T-89	 T-89	LC-MS[M+1]：537.2

【0485】 實施例T-69和T-70**【0486】** 本發明合成的化合物：**【0487】** 實驗過程如下：**【0488】** 合成路線如下：**【0489】** 合成步驟：**【0490】** (1) 化合物2的合成

【0491】 將原料化合物1 1.0g (1.0eq)、異丙烯硼酸酯1.37g (5.0eq)、Pd(dppf)Cl₂ 0.24g (0.2eq)、碳酸鉀0.67g (3.0eq)，溶劑二氧六環20mL，水2mL混合均勻，用氮氣置換三次後，氮氣保護，油浴升溫至100℃，反應18h。TLC顯示無原料剩餘，加入

水和EA萃取乾燥，拌樣過柱，得到0.7g。收率75%。

【0492】（2）化合物3的合成

【0493】 將200mg(1eq)化合物2，3mL甲醇和10mgPd/C依次加入反應體系中，H₂置換空氣後氫氣球閉壓反應過夜。36h反應完畢後，矽藻土墊濾除去多餘鈀碳，母液旋乾後得到150mg粗品3。

【0494】（3）化合物T-69的合成

【0495】 150mg化合物3、2mL 4M HCl/二氧六環溶液和4mL EA加入至反應體系中，室溫，5h後TLC檢測反應結束，抽濾得到粗品的目標產物。HPLC純度84%，用飽和碳酸氫鈉溶液游離，EA萃取後爬大板純化得到T-69 38mg，純度93.8%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.50 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.06 – 7.86 (m, 1H), 7.80 – 7.63 (m, 1H), 6.95 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.08 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 20.8, 11.1 Hz, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.23 (s, 2H).

【0496】（4）化合物T-70的合成

【0497】 將400mg(1eq)化合物2，3mL 4M鹽酸/二氧六環溶液和5mL EA依次加入反應體系中，室溫反應過夜。反應完畢後，用飽和碳酸氫鈉溶液游離，萃取旋乾。由製備液相分離得到T-70 53mg。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.51 (s, 1H), 8.65 – 8.48 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.51 – 5.38 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.35 (s, 8H), 3.06 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.72 – 1.53 (m, 1H), 1.52 – 1.36 (m, 1H), 1.23 (s, 1H).

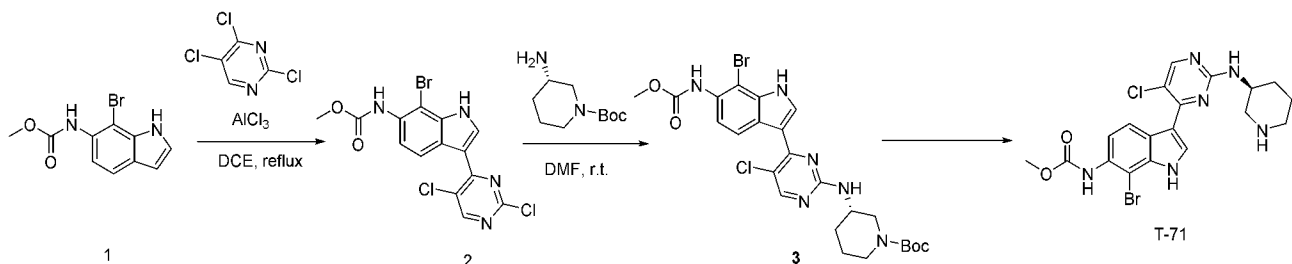
【0499】本發明合成的化合物：

COC(=O)Nc1cc(Br)c2c(c1)c(c[nH]2)c3cc(Cl)c4nnc(NC5CCNCC5)c4

T-71

【0500】實驗過程如下：

【0501】合成路線如下：



【0502】合成步驟：

【0503】 (1) 化合物2的合成

【0504】氮氣條件下，往裝有100mL二氯乙烷的三口燒瓶中加入2,4,5-三氯嘧啶(1.5e.q.)和三氯化鋁(2.0e.q.)，升溫至回流，反應半小時後加入2.78g化合物**1**，保溫過夜反應，反應結束後，加入冰水淬滅，DCM和水萃取分液，濃縮除去大部分DCM，用EA重結晶，抽濾得到1.16g固體化合物**2**，產率為27.2%。

【0505】 (2) 化合物3的合成

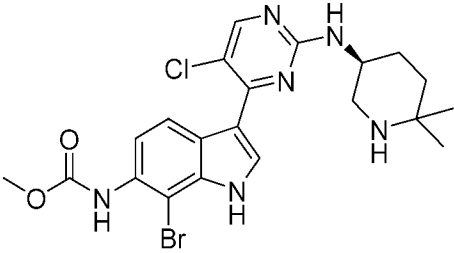
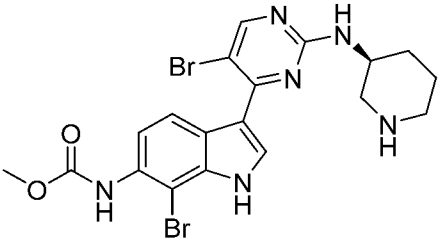
【0506】往 100mL 三口燒瓶中加入 400mg 化合物 **2**，

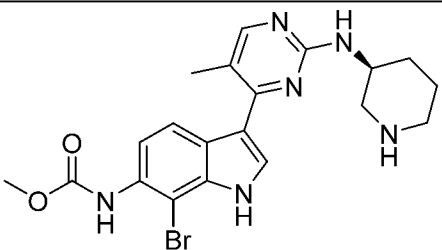
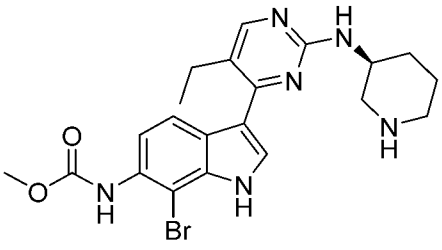
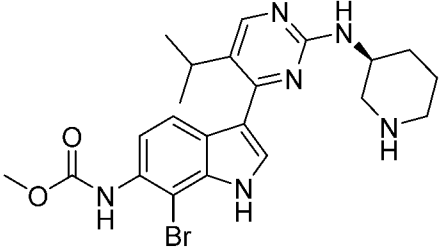
(S)-1-Boc-3-胺基哌啶(2.0e.q.)，DIPEA(5.0e.q.)，15mL NMP作溶劑，室溫氮氣條件下反應，反應結束後，EA和水萃取分液，有機相用無水硫酸鈉乾燥，經矽膠柱層析分離提純，得到230mg 化合物**3**，產率為41.3%。

【0507】（3）化合物T-71的合成

【0508】往50mL三口燒瓶中加入100mg 化合物**3**，加入5mL 二氯甲烷，溶清後再加入2mL 三氟乙酸，室溫攪拌反應半小時，反應結束後，濃縮除去多餘溶劑，調pH值至鹼性，萃取旋乾，經中壓製備反向柱分離提純得到40mg 化合物**4**，產率為48.4%，HPLC純度為96.6%，LC-MS[M+1]：479.0、481.0。

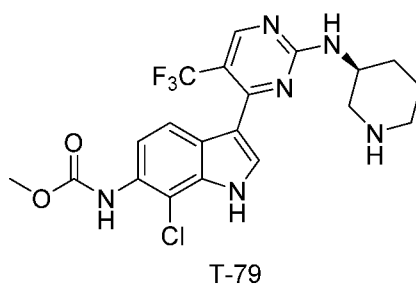
【0509】參照實施例T-01和T-71的方法，合成了如下化合物：

實施例	化合物結構	表徵數據
T-72	 T-72	LC-MS[M+1]：507.0、509.0
T-75	 T-75	LC-MS[M+1]：524.9、526.9

T-76	 T-76	LC-MS[M+1] : 459.1 、 461.1
T-77	 T-77	LC-MS[M+1] : 473.1 、 475.1
T-78	 T-78	LC-MS[M+1] : 487.1 、 489.1

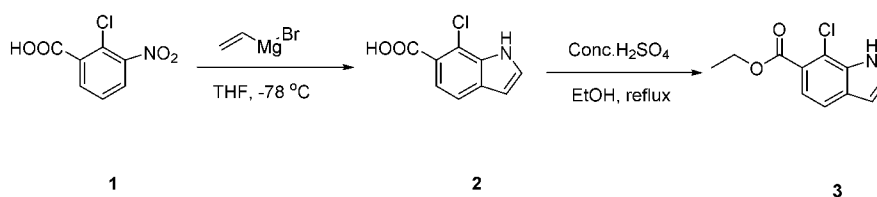
【0510】實施例T-79

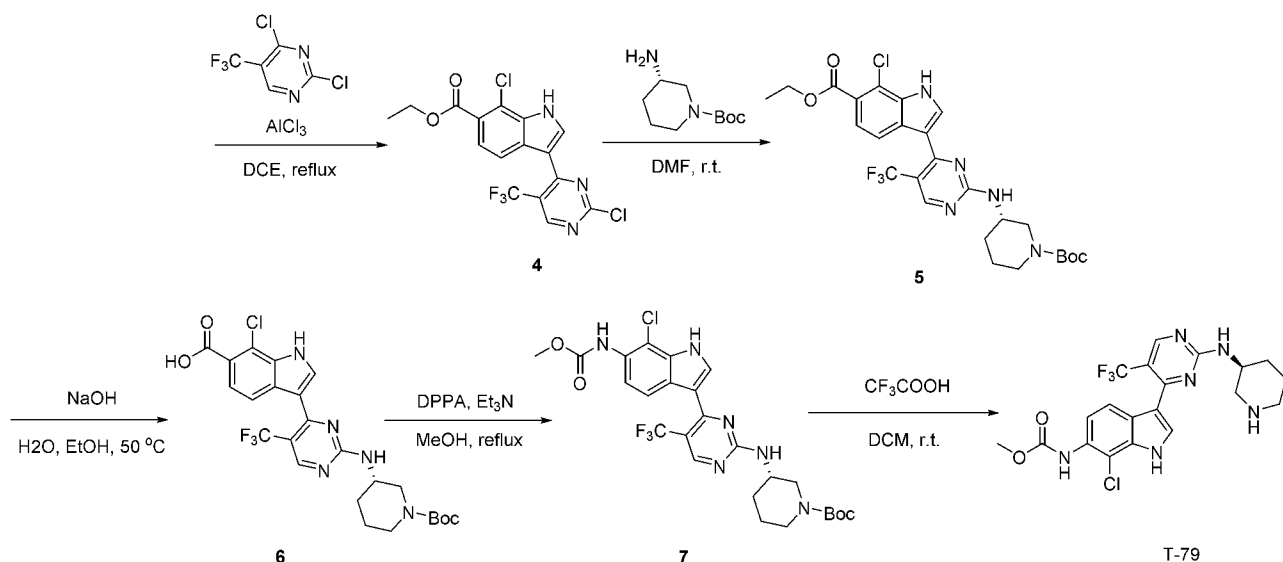
【0511】本發明合成的化合物：



【0512】實驗過程如下：

【0513】合成路線如下：





【0514】 合成步驟：

【0515】 (1) 化合物2的合成

【0516】 氮氣條件下，往500mL的三口燒瓶中分別加入20g化合物1和200mL無水四氫呋喃，降至 -78°C ，滴加乙烯基溴化鎂(10e.q.)的THF溶液，控溫反應，反應結束後，加入水淬滅，EA和水萃取，有機相經無水硫酸鈉乾燥後，濃縮，矽膠柱層析分離提純，得到3.56g化合物2。

【0517】 (2) 化合物3的合成

【0518】 往150mL三口燒瓶中分別加入3.56g化合物2，35mL無水乙醇，以濃硫酸(1.0e.q.)作催化劑，氮氣條件下回流過夜反應，反應結束後，冷卻至室溫，濃縮除去多餘溶劑，經矽膠柱層析分離提純得到1.6 g化合物3。

【0519】 (3) 化合物4的合成

【0520】 氮氣條件下，往裝有50mL二氯乙烷的三口燒瓶中加入

2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶(2.0e.q.)和三氯化鋁(3.0e.q.)，升溫至回流，反應半小時後加入1.7g化合物**3**，保溫過夜反應，反應結束後，加入冰水淬滅，DCM和水萃取分液，濃縮除去大部分DCM，用EA重結晶，抽濾得到500mg固體化合物**4**，產率16.3%，LC-MS[M+1]：404.0、406.0。

【0521】（4）化合物**5**的合成

【0522】往100mL三口燒瓶中加入500mg化合物**4**，(S)-1-Boc-3-胺基哌啶(2.0e.q.)，10mL DMF作溶劑，室溫氮氣條件下反應，反應結束後，旋蒸除去DMF溶劑，經矽膠柱層析分離提純，得到384mg化合物**5**，產率為54.6%，LC-MS[M+1]：568.1、570.1。

【0523】（5）化合物**6**的合成

【0524】往50mL三口燒瓶中加入384mg化合物**5**，用10mL乙醇溶清，然後滴加5M的氫氧化鈉水溶液(5.0e.q.)，50℃條件下保溫反應過夜，得到353.1mg水解產物**6**，產率為97.0%。

【0525】（6）化合物**7**的合成

【0526】氮氣條件下，往10mL反應支管中先後加入150mg化合物**6**和5mL無水甲醇，溶清後，又分別加入DPPA(10.0e.q.)和Et₃N(5.0e.q.)，升溫至回流反應兩小時，反應結束後，冷卻至室溫，加水淬滅，經EA和水萃取分液，有機相用無水硫酸鈉乾燥，

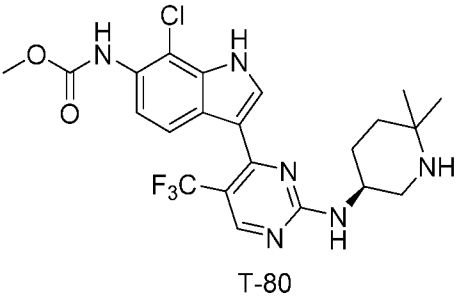
濃縮，經矽膠柱層析分離提純，得到100mg 化合物7，產率為63.3%，LC-MS[M+1]：569.2、571.2。

【0527】（7）化合物T-79的合成

【0528】氮氣條件下，往50mL三口燒瓶中分別加入100mg 化合物7，6mL二氯甲烷和2mL三氟乙酸，室溫攪拌反應，反應結束後，濃縮，調pH值至8，然後萃取，乾燥旋乾，過柱得到40mg 化合物T-79，產率為48.8%，HPLC純度93%，LC-MS[M+1]：469.1、471.1。

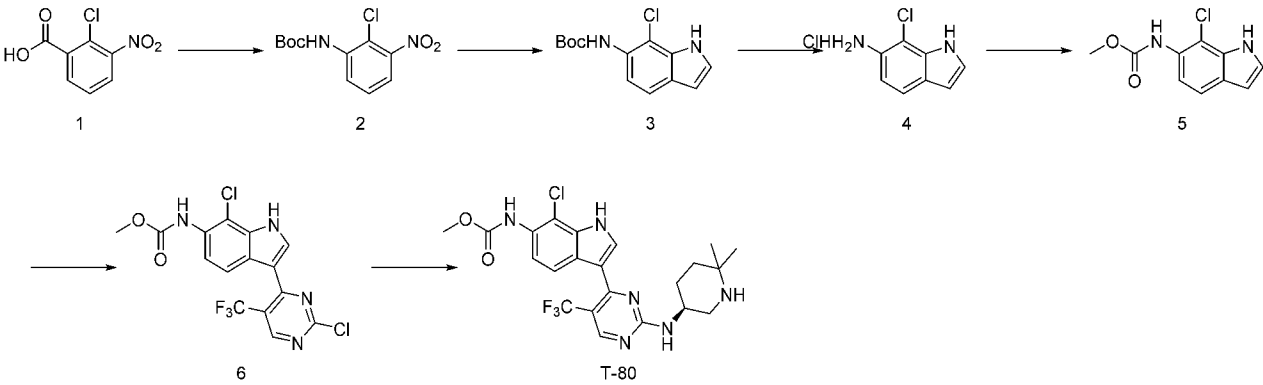
【0529】實施例T-80

【0530】本發明合成的化合物：



【0531】實驗過程如下：

【0532】合成路線如下：



【0533】 合成步驟：**【0534】 (1) 化合物2的合成**

【0535】 將20g化合物1溶於第三丁醇(300mL)中，常溫攪拌，將三乙胺(20.2g, 0.2mol)加入反應液中，溶液由澄清黃色變成澄清紅棕色，氮氣保護，緩慢滴加DPPA(41.3g, 0.15mol)，控制好反應溫度，防止噴料。溫度計監視溫度穩定在80℃，反應3-5小時。加氯化銨水溶液淬滅反應，然後EA萃取，萃取完後，合併有機相，用飽和氯化鈉洗一遍，無水硫酸鈉乾燥，旋乾過柱子，純EA/PE=10:1即得26g化合物2。

【0536】 (2) 化合物3的合成

【0537】 氮氣保護，將乙烯基溴化鎂(670mL, 1mol/L, 0.67mol)加入到反應瓶中，在液氮浴下攪拌，直到溫度降到-70℃到-80℃，然後將化合物2(26g)溶於THF(100mL)中，氮氣保護下，緩慢滴加到反應液中，加畢，然後自然升溫到室溫，過夜反應。冰浴下用飽和氯化銨淬滅，開始時有大量氣泡產生，溫度升溫很快，注意滴加速度，防止噴料，用飽和氯化銨淬滅後，有大量固體析出，然後加入EA萃取，不溶的固體可以用水使其溶解，萃取完後，合併有機相用飽和氯化鈉洗一遍，無水硫酸鈉乾燥，旋乾過柱PE:EA=5:1即可得13g化合物3。

【0538】 (3) 化合物4的合成

【0539】將化合物3（13g）在冰浴下加入到反應瓶中，然後加入50mL的1,4-二氧六環，然後攪拌下滴加4mol/L的鹽酸/1,4-二氧六環溶液（80mL），然後反應5小時。反應結束後，有大量的固體產，過濾得12g化合物4。

【0540】（4）化合物5的合成

【0541】氮氣保護下，冰浴下將化合物4（12g）加入反應瓶中，然後加入100mL二氯甲烷，然後再加碳酸鈉（40.7g, 0.3mol），最後，緩慢滴加氯甲酸甲酯（11.3g, 0.12mol），加完後，冰浴保持3h。然後加入冰水淬滅反應，然後用EA萃取，萃取完後，有機相用飽和氯化鈉洗一遍，無水硫酸鈉乾燥旋乾，用PE:EA=2：1過柱即可得到4g 化合物5。

【0542】（5）化合物6的合成

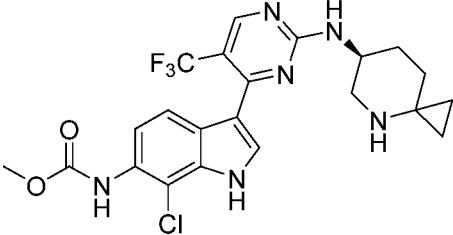
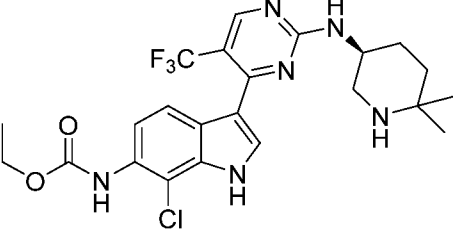
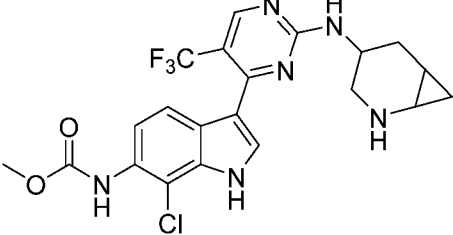
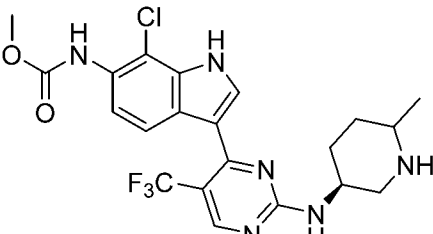
【0543】氮氣條件下，將三氯化鋁（0.03mol）加入到2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶（0.034mol）在DCE（150mL）的溶液中，然後升溫到80℃反應30min後，緩慢加入4g化合物5，繼續在80℃反應過夜。用水淬滅反應，然後用二氯甲烷萃取，萃取完後，有機相用飽和氯化鈉洗一遍，無水硫酸鈉乾燥，旋蒸完畢後，固體用EA（50mL）打漿得到3g化合物6。

【0544】（6）化合物T-80的合成

【0545】往100mL三口燒瓶中加入400mg化合物2，(S)-6,6二甲

基-3-胺基吡啶鹽酸鹽(2.0 e.q.)，DIPEA(5.0 e.q.)，15 mLNMP
作溶劑，室溫氮氣條件下反應，反應結束後，EA和水萃取分液，
有機相用無水硫酸鈉乾燥，經矽膠柱層析分離提純，得到130mg
化合物**T-80**，產率為26.1%。

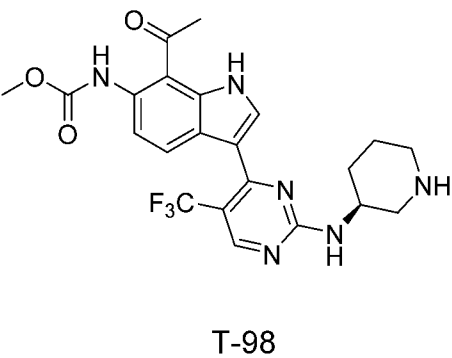
【0546】參照實施例T-79和T-80的方法，合成了如下化合物：

實施例	化合物結構	表徵數據
T-81	 T-81	LC-MS[M+1]：495.1、 497.1
T-82	 T-82	LC-MS[M+1]：511.1、 513.1
T-126	 T-126	LC-MS[M+1]：481.1、 483.1
T-145	 T-145	LC-MS[M+1]：483.1、 485.1

T-146	T-146	LC-MS[M+1]：483.1、 485.1
T-147	T-147	LC-MS[M+1]：483.1、 485.1
T-148	T-148	LC-MS[M+1]：481.1、 483.1
T-168	T-168	LC-MS[M+1]：483.1、 485.1

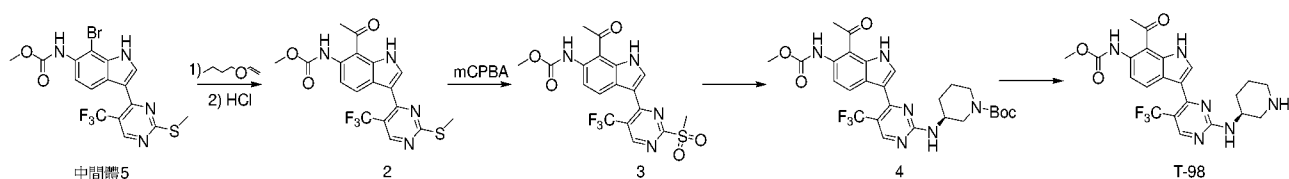
【0547】 實施例T-98

【0548】 本發明合成的化合物：



【0549】 實驗過程如下：

【0550】合成路線如下：



【0551】合成步驟：

【0552】（1）化合物2的合成

【0553】在 250mL 三口燒瓶中加入 17g(1eq) 中間體 5 溶解在 170mL 正丁醇攪拌溶解，依次加入 10.1g (2eq) 碳酸鉀，7.4g (2.0eq) 乙烯丁基醚，3.3g (0.4eq) Xantphos，1.6g (0.2eq) 醋酸鉀，氮氣置換3遍，95℃反應過夜。TLC監測反應至完全。加水，用乙酸乙酯萃取2遍，乙酸乙酯相轉移至250mL單口瓶中，加 5mL (1.5eq) 濃鹽酸室溫攪拌3h。TLC監測反應至完全。直接過柱純化得到 13.4 g 化合物 2。

【0554】（2）化合物3的合成

【0555】在 250mL 單口瓶中將 8g 化合物 2 溶解在 160mL 的 DCM 中，冰浴降溫至 0℃，攪拌下加入 9.7g(3eq) m-CPBA，室溫反應 3h 後，析出大量固體，TLC監測反應至完全。直接抽濾，DCM 潤洗，乾燥後得 5.4g 化合物 3。

【0556】（3）化合物4的合成

【0557】在 50mL 單口瓶中將 500mg 化合物 3 溶於 5mL DMF 中，加入 440mg (2eq) (S)-1-Boc-3-胺基哌啶，0.28g (2eq) 二

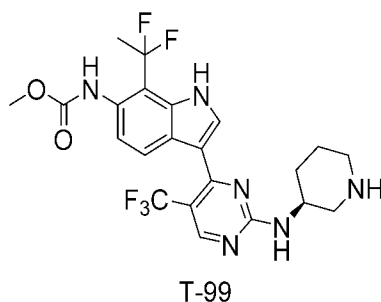
異丙基乙胺，室溫反應5h，TLC監測反應至完全。加水，乙酸乙酯萃取，飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，旋乾，柱層析分離，得300mg化合物4。

【0558】 (4) T-98的合成

【0559】 在50mL圓底燒瓶中加入300mg化合物4，10mL 4M/L的鹽酸二氧六環，室溫反應3h，TLC監測反應至完全。加入飽和碳酸氫鈉溶液，乙酸乙酯萃取，無水硫酸鈉乾燥後，旋乾。爬大板純化，得100mg化合物T-98。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.59 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.55 – 8.37 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.96 – 3.81 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.15 – 3.00 (m, 1H), 2.84 – 2.77 (m, 1H), 2.53 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.99 (s, 1H), 1.70 – 1.60 (m, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 0.89 – 0.79 (m, 2H)。

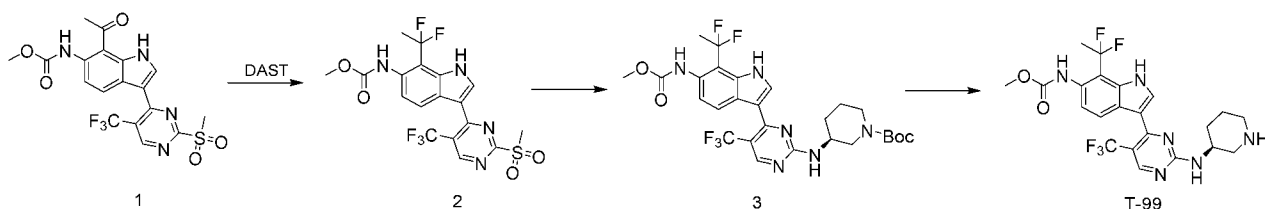
【0560】 實施例T-99

【0561】 本發明合成的化合物：



【0562】 實驗過程如下：

【0563】 合成路線如下：



【0564】 合成步驟：

【0565】 (1) 化合物2的合成

【0566】 在50 mL單口瓶中加入1 g (1 eq) 化合物1，加入20 mL 四氫呋攪拌溶解，冰浴下滴加3 mL (3 eq) DAST，室溫反應過夜。TLC監測反應至完全。冰浴下加水，用乙酸乙酯萃取2遍，過柱純化得到150 mg 化合物2。

【0567】 (2) 化合物3的合成：

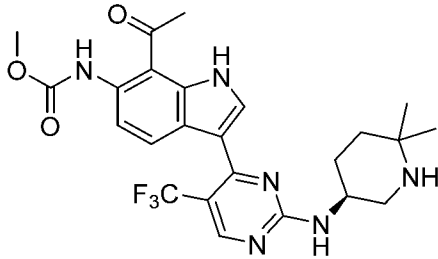
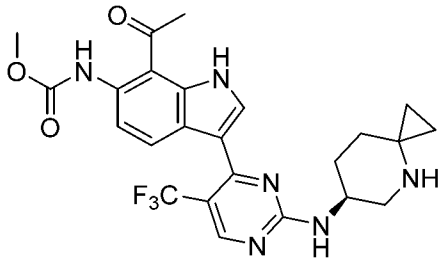
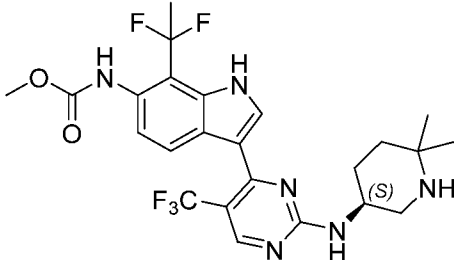
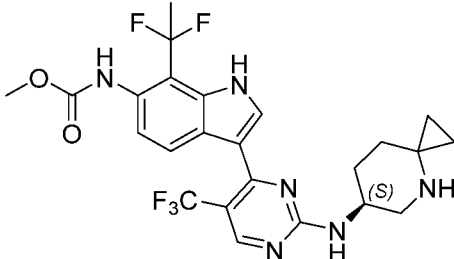
【0568】 在25 mL單口瓶中將150 mg 化合物2溶於2 mL 四氫呋中，加入125 mg (2 eq) (S)-1-Boc-3-胺基哌啶，81 mg (2 eq) 二異丙基乙胺，室溫反應3 h，TLC監測反應至完全。加水，乙酸乙酯萃取，飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，旋乾，柱層析分離，得100 mg 化合物3。

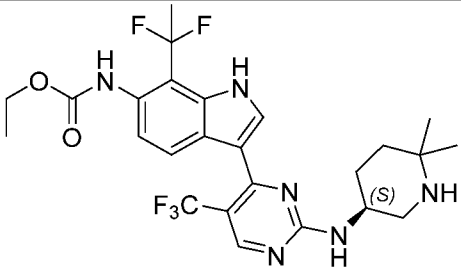
【0569】 (3) T-99的合成：

【0570】 在25 mL圓底燒瓶中加入100 mg 化合物3，3 mL 4 M/L的鹽酸二氧六環，室溫反應3 h，TLC監測反應至完全。加入飽和碳酸氫鈉溶液，乙酸乙酯萃取，無水硫酸鈉乾燥後，旋乾。爬大板純化，得40 mg 化合物T-99。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.54 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.46

(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.15 (s, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.08 (t, $J = 19.2$ Hz, 3H), 1.89 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.64 (s, 2H), 1.24 (s, 1H), 0.99 – 0.74 (m, 2H).

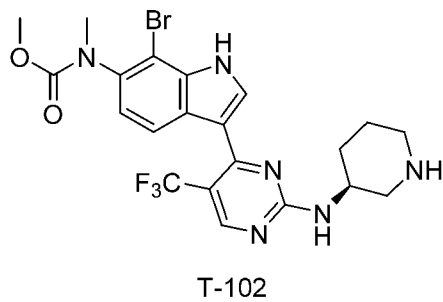
【0571】 參照實施例T-98和實施例T-99的方法，合成了如下化合物：

實施例	化合物結構	表徵數據
T-134	 T-134	LC-MS[M+1] : 505.2
T-135	 T-135	LC-MS[M+1] : 503.2
T-136	 T-136	LC-MS[M+1] : 527.2
T-137	 T-137	LC-MS[M+1] : 525.2

T-153	 T-153	LC-MS[M+1] : 541.2
-------	--	--------------------

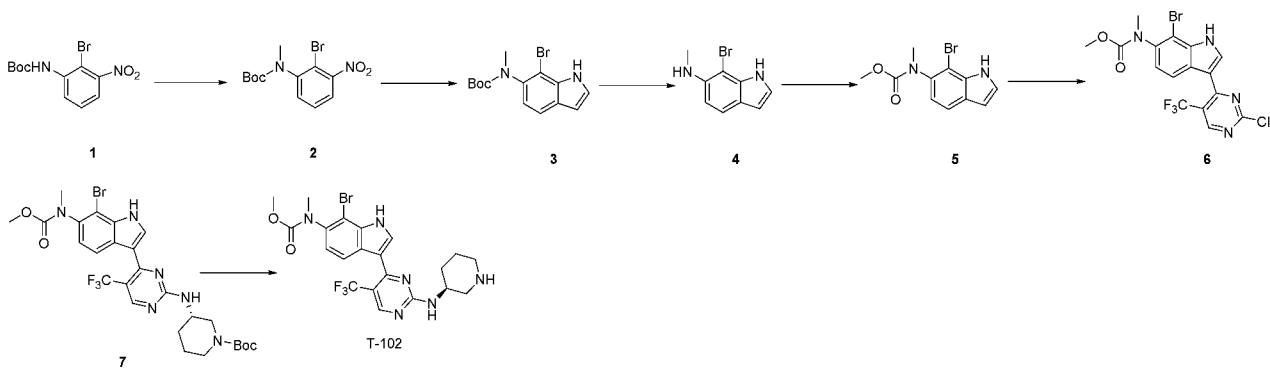
【0572】 實施例T-102

【0573】 本發明合成的化合物：



【0574】 實驗過程如下：

【0575】 合成路線如下：



【0576】 合成步驟：

【0577】 (1) 化合物2的合成

【0578】 將4.7 g (1eq) 化合物1溶於10mL THF中，在鹽冰浴下加入1.8 g (6eq) 的NaH，並攪拌5min，後加入1.6 g (5eq) CH₃I，並室溫反應。反應結束後，加入50mL水，EA萃取乾燥，旋乾，得

4.9 g 化合物2粗品。

【0579】 (2) 化合物3的合成

【0580】 將4.9 g (1eq) 化合物1溶於40 mL THF中，在-78℃和N₂保護的條件下，緩慢的滴加入乙烯基溴化鎂(6eq)中，待滴加結束後升至室溫反應。反應結束後，加入50 mL水，EA萃取乾燥，旋乾，過柱得1.5 g 化合物3。

【0581】 (3) 化合物4的合成

【0582】 取1.5 g (1eq) 化合物5於10 mL 4 M/L的鹽酸二氧六環中，室溫反應。反應結束後，加入NaHCO₃水溶液，調製溶液至鹼性，EA萃取乾燥，旋乾，製備分離得1.0 g 化合物4。LC-MS[M+1]: 224.9、226.9。

【0583】 (4) 化合物5的合成

【0584】 將1.0 g (1eq) 化合物4溶於6 mL 氯甲酸甲酯中，加入300 mg Na₂CO₃，室溫下反應。反應結束後加水，EA萃取乾燥，旋乾，得0.86 g 化合物5粗品。

【0585】 (5) 化合物6的合成

【0586】 在50 mL 圓底燒瓶中，加入1.5 g (3eq) 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶，25 mL DCE和0.5 g (1.7eq) AlCl₃升溫至80℃。N₂保護，反應30 min後，加入0.5 g (1eq) 化合物2，繼續在N₂保護下，80℃反應。待反應結束後，加水，EA萃取，蒸乾有機層，

並加入EA打漿得0.3 g 化合物6。LC-MS[M+1]：462.9、464.9。

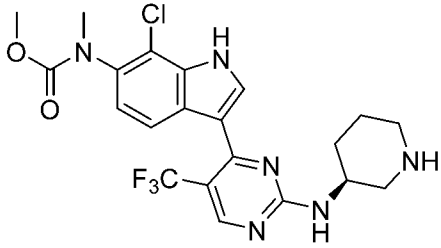
【0587】（6）化合物7的合成

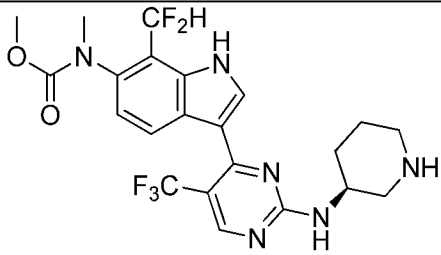
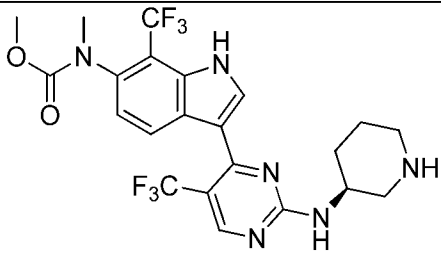
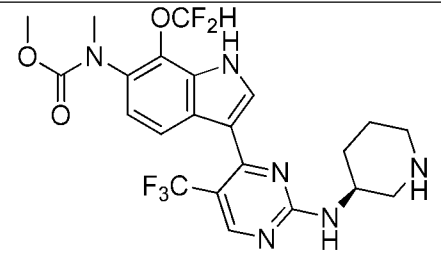
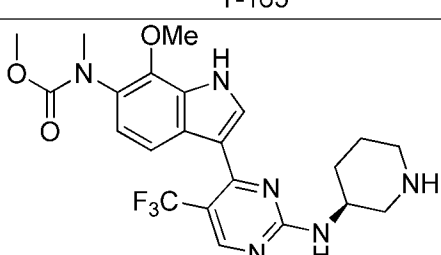
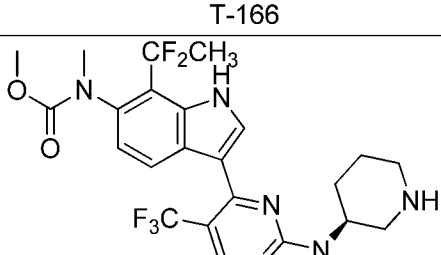
【0588】將0.3 g（1.0eq）化合物3溶於6 mL DMF中，並加入0.3 g（2.2eq）的(S)-1-Boc-3-胺基哌啶，室溫攪拌下，反應過夜。反應結束後，加水，EA萃取乾燥，旋乾，過柱得0.3 g 化合物7。

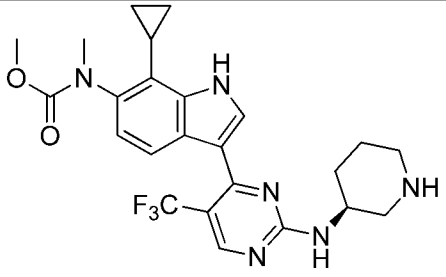
【0589】（7）化合物T-102的合成

【0590】取250 mg（1eq）化合物7於6 mL 4M/L的鹽酸二氧六環和4 mL EA中，室溫反應。反應結束後，抽濾，濾餅用甲基第三丁基醚洗滌，得200 mg 化合物T-102。HPLC：97.4%。
LC-MS[M+1]：527.0、529.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.40 – 12.06 (m, 1H), 8.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.27 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.34 – 6.92 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.55 (d, *J* = 18.3 Hz, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.00 – 2.72 (m, 2H), 1.95 (d, *J* = 36.9 Hz, 2H), 1.67 (d, *J* = 61.6 Hz, 2H)。

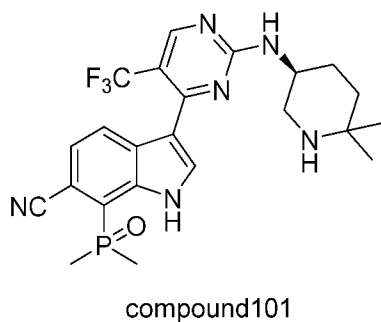
【0591】參照實施例T-102的方法，合成了如下化合物：

實施例	化合物結構	表徵數據
T-162	 T-162	LC-MS[M+1]： 483.1, 485.1

T-163	 T-163	LC-MS[M+1] : 499.2
T-164	 T-164	LC-MS[M+1] : 517.1
T-165	 T-165	LC-MS[M+1] : 515.1
T-166	 T-166	LC-MS[M+1] : 479.2
T-170	 T-170	LC-MS[M+1] : 513.2

T-175	 T-175	LC-MS[M+1] : 489.2
-------	--	--------------------

【0592】參照專利 WO2020093006A1 合成其專利中的化合物 compound101，作為與本發明的對比例，結構式如下：



【0593】試驗例1 酶活性試驗

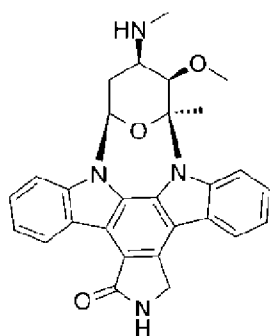
【0594】下面上述實施例部分化合物及對比例進行生物活性測試實驗。

【0595】生物活性測試實驗過程如下：

【0596】受試化合物CDK7激酶IC₅₀值檢測（在無錫佰翱得公司檢測）。

【0597】1、化合物配製：

【0598】將化合物粉末溶解在100%DMSO中，配製成10mM儲存液，將儲存液進一步稀釋成0.5mM作為起始濃度，並連續3倍稀釋，從而獲得10個不同濃度的化合物溶液，使用複孔檢測，化合物和酶預孵育時間分別為0分鐘和60分鐘。以Staurosporine化合物



(結構式為)作為陽性對照，使用 Mobility shift assay 的方法，檢測該化合物在 CDK7、CDK9、CDK12 和 CDK2 等 CDK 激酶上的活性。

【0599】 2、激酶反應過程：

(1) 化合物溶液及陽性對照用雙蒸水稀釋 8.3 倍後加至 384 孔板，每個濃度 2 μ L/孔；

(2) 在化合物孔和陽性對照孔分別加 6 nM CDK7/Cyclin H/MAT1 激酶溶液；

(3) 室溫孵育 0 和 60 分鐘；

(4) 加入 2 mM ATP 和 2 pM 5-FAM-CDK7 肽受質

(5-FAM-YSPTSPSYSPTSPSYSPTSPSKKKK) 溶液

(CDK9 抑制反應使用 8 nM CDK9/Cyclin T1 聚合物及 2 pM 5-FAM GSRTPMY-NH₂ 肽受質； CDK12 抑制反應使用 50 nM CDK12 (aa686-1082)/Cyclin K 聚合物及 2 pM 5-FAM GSRTPMY-NH₂ 肽受質； CDK2 抑制反應使用 0.5 nM CDK2/Cyclin E1 聚合物及 2 pM 5-FAM-YSPTSPSYSPTSPSYSPTSPSKKKK 肽受質)；

- (5)將384孔板25℃ 孵育30分鐘；
- (6)加入4μL 120 mM EDTA停止激酶反應；
- (7)用Caliper/LabChip EZ Reader (Perkin Elmer)讀取轉化率；
- (8)通過GraphPad Prism 8 軟件進行曲線擬合得到 IC₅₀ 數值。

【0600】通過上述檢測，得到受試樣品對CDK7激酶的抑制活性 IC₅₀(nM) 值如表 1 所示，其中 A≤50nM； 50nM<B<500nM； C≥500nM。

【0601】表 1

化合物	CDK7 激酶 IC ₅₀ (nM)	CDK2 激酶 IC ₅₀ (nM)	CDK9 激酶 IC ₅₀ (nM)	CDK12 激酶 IC ₅₀ (nM)
星形孢菌素 (Staurosporine)	C	A	B	C
T-01	A	C	C	C
T-02	B	C	C	C
T-03	A	C	C	C
T-04	A	C	C	C
T-05	A	C	C	C
T-06	A	C	C	C
T-07	A	C	C	C
T-08	A	C	C	C
T-09	A	C	C	C
T-10	A	C	C	C
T-11	A	C	C	C
T-12	A	C	C	C
T-13	A	C	C	C
T-14	A	C	C	C

T-15	A	C	C	C
T-16	A	C	C	C
T-17	A	C	C	C
T-18	A	C	C	C
T-19	A	C	C	C
T-20	B	C	C	C
T-21	B	C	C	C
T-22	B	C	C	C
T-23	B	C	C	C
T-24	A	C	C	C
T-25	B	C	C	C
T-26	B	C	C	C
T-27	A	C	C	C
T-28	B	C	C	C
T-29	C	C	C	C
T-30	C	NT	NT	NT
T-31	A	C	C	C
T-32	B	NT	NT	NT
T-33	B	NT	NT	NT
T-34	A	C	C	C
T-35	A	C	C	C
T-36	A	C	C	C
T-37	A	B	C	C
T-38	A	NT	NT	NT
T-39	B	NT	NT	NT
T-40	B	NT	NT	NT
T-41	B	NT	NT	NT
T-42	A	C	C	C
T-43	A	C	C	C
T-44	A	C	C	C
T-45	B	NT	NT	NT
T-46	B	NT	NT	NT
T-47	B	NT	NT	NT
T-48	A	C	C	C
T-49	A	NT	NT	NT

T-50	C	NT	NT	NT
T-51	C	NT	NT	NT
T-52	A	C	C	C
T-53	C	NT	NT	NT
T-54	B	NT	NT	NT
T-55	C	NT	NT	NT
T-56	B	NT	NT	NT
T-57	B	NT	NT	NT
T-58	B	NT	NT	NT
T-59	B	NT	NT	NT
T-60	A	C	C	C
T-61	B	NT	NT	NT
T-62	A	C	C	C
T-63	A	C	C	C
T-64	A	C	C	C
T-65	A	C	C	C
T-66	A	C	C	C
T-67	A	C	C	C
T-68	A	C	C	C
T-69	A	C	C	C
T-70	A	C	C	C
T-71	A	NT	NT	NT
T-72	A	NT	NT	NT
T-73	C	NT	NT	NT
T-74	C	NT	NT	NT
T-75	A	C	C	C
T-76	A	NT	NT	NT
T-77	A	NT	NT	NT
T-78	B	NT	NT	NT
T-79	A	C	C	C
T-80	A	C	C	C
T-81	A	C	C	C
T-82	A	C	C	C
T-83	A	NT	NT	NT
T-84	A	C	C	C

T-85	A	C	C	C
T-86	A	C	C	C
T-87	A	NT	NT	NT
T-88	A	C	C	C
T-89	A	NT	NT	NT
T-90	A	NT	NT	NT
T-91	A	NT	NT	NT
T-92	B	NT	NT	NT
T-93	A	NT	NT	NT
T-94	A	NT	NT	NT
T-95	A	NT	NT	NT
T-96	A	C	C	C
T-97	A	NT	NT	NT
T-99	A	NT	NT	NT
T-100	A	C	C	C
T-101	A	NT	NT	NT
T-102	A	C	C	C
T-102	A	C	C	C
T-103	A	NT	NT	NT
T-105	A	C	C	C
T-106	A	C	C	C
T-107	A	C	C	C
T-108	A	C	C	C
T-109	A	C	C	C
T-110	A	NT	NT	NT
T-111	A	NT	NT	NT
T-115	A	NT	NT	NT
T-117	A	NT	NT	NT
T-121	A	NT	NT	NT
T-122	A	NT	NT	NT
T-123	A	NT	NT	NT
T-126	A	NT	NT	NT
T-126	B	NT	NT	NT
T-127	A	C	C	C
T-128	A	C	C	C

T-129	B	C	C	C
T-130	B	C	C	C
T-131	B	C	C	C
T-132	A	C	C	C
T-133	B	NT	NT	NT
T-134	A	C	C	C
T-135	A	C	C	C
T-136	A	C	C	C
T-137	A	C	C	C
T-138	A	C	C	C
T-139	A	C	C	C
T-140	B	C	C	C
T-141	B	NT	NT	NT
T-142	A	C	C	C
T-143	B	C	C	C
T-144	B	NT	NT	NT
T-145	B	NT	NT	NT
T-146	B	C	C	C
T-147	B	NT	NT	NT
T-148	B	NT	NT	NT
T-149	B	C	C	C
T-150	A	C	C	C
T-151	B	C	C	C
T-152	B	NT	NT	NT
T-153	A	C	C	C
T-154	A	C	C	C
T-155	A	C	C	C
T-156	A	C	C	C
T-157	A	NT	NT	NT
T-158	A	NT	NT	NT
T-160	A	C	C	C
T-161	A	C	C	C
T-162	A	C	C	C
T-163	A	C	C	C
T-164	A	C	C	C

T-165	A	C	C	C
T-166	A	NT	NT	NT
T-167	A	NT	NT	NT
T-168	A	C	C	C
T-169	A	C	C	C
T-170	A	NT	NT	NT
T-171	A	NT	NT	NT
T-172	A	NT	NT	NT
T-173	A	NT	NT	NT
T-174	A	NT	NT	NT
T-175	A	NT	NT	NT
注：NT 代表沒有測試				

【0602】從上表可知，通過體外生物活性篩選，以星形孢菌素 (Staurosporine)為對照品，本申請所合成的化合物對CDK7激酶均有很好的抑制能力，且有很好的選擇性，有望進一步開發成為用於調節CDK7激酶活性或治療CDK7相關疾病方面的藥物。

【0603】試驗例2 細胞抗增殖實驗

【0604】一、實驗材料和設備：

【0605】人乳腺癌細胞 MDA-MB 231、MDA-MB453、卵巢癌細胞OVCAR3和A2780，結直腸癌細胞HCT-116和WiDr以及肺癌細胞Calu-6購於北京北納創聯生物科技有限公司。DMEM培養基 (Bio-Channel)，DMSO(二甲基亞砒)、MTT（噻唑藍）、0.25% EDTA-Tripsin（胰酶消化液）、1xPBS（磷酸鹽緩衝液，pH7.2），96孔板（Corning），胎牛血清（FBS），10,000U/mL青黴素-G/鏈黴素，高速冷凍離心機（EPPENDORF 5810R），酶聯免疫檢

測儀 (Tecan Spark) 。

【0606】二、實驗準備：

【0607】1、細胞鋪板

【0608】A) 腫瘤細胞在37℃，5% CO₂及飽和濕度的條件下，在DMEM (高糖，含10% FBS和100U/mL青黴素-G/鏈黴素) 中培養至80-90%密集度。

【0609】B) 去除10cm培養皿中的培養基；

【0610】C) 用10 mL 1xPBS潤洗細胞一遍；

【0611】D) 加4 mL 0.25% EDTA-Trypsin放入37℃，5% CO₂培養箱胰酶消化5分鐘，轉移到15mL 離心管，200g離心5分鐘，棄上清得到細胞沉澱；

【0612】E) 用4mL DMEM培養基重懸，計數並調整到50,000細胞/mL。

【0613】F) 將細胞懸液加入96孔板每孔體積100μL，在37℃ 5% CO₂培養箱中培養過夜。

【0614】2、化合物處理

【0615】化合物稀釋

A) 配製受測化合物梯度稀釋溶液：將測試化合物分別配成10mM和1mM的儲液。先用1μL和0.5μL的10mM儲液分別溶解於1mL無DMSO培養液中，得到10和5μM濃度的稀釋化合物。然後

用1.5 μ L的1mM儲液溶解於1.5mL的無DMSO培養液中，得到1 μ M濃度的稀釋化合物，再以0.025%DMSO培養液進行3倍連續梯度稀釋，共7個濃度。上述所有稀釋後的10個化合物濃度如下：

10 μ M、5 μ M、1 μ M、333.33nM、111.11nM、37.03nM、12.35nM、4.15nM、1.37nM、0.46nM

B) 充分混勻後分別取100 μ L培養化合物溶液替代細胞培養板中的培養液，每個濃度4個複孔；

C) 將細胞轉移至培養箱孵育3天。

【0616】 3、MTT檢測

A) 取出細胞培養板在生物安全櫃中加入5mg/mL MTT 10 μ L；

B) 把細胞培養板放回培養箱繼續孵育3小時；

C) 取出細胞培養板去除培養液，加入異丙醇（含0.4mM HCl，0.1% NP-40）100 μ L，室溫搖床30分鐘；

D) 在TECAN 酶聯免疫檢測儀上選擇570nm波長測定吸光度值。

【0617】 4、數據分析

【0618】 使用如下公式計算存率(% Cell Viability)：

【0619】 %Cell Viability = $100\% \times (\text{Lum_Sample} - \text{Lum_LC}) / (\text{Lum_HC} - \text{Lum_LC})$

【0620】 Lum_HC: 0.1%DMSO對照組細胞讀數

【0621】 Lum_Sample: 加入化合物的細胞讀數

【0622】 Lum_LC：空白培養基讀數

【0623】 通過GraphPad Prism 8 軟件進行曲線擬合得到 IC50 數值。

【0624】 如表2所示。

【0625】 表 2

化合物	MDA-M B 231 (nM)	MDA-M B453 (nM)	OVCA R3 (nM)	A2780 (nM)	HCT-11 6 (nM)	WiDr (nM)	Calu-6 (nM)
T-01	144.9	51.87	41.79	7.97	62.45	12.21	68.89
T-17	NT	NT	NT	4.76	NT	26.77	NT
T-34	573	120.2	215	8.73	NT	NT	NT
T-36	470.8	115.9	197.4	NT	NT	NT	208.8
T-37	52.67	10.84	25.15	7.65	47.81	13.76	40.09
T-42	181.1	77.88	98.37	12.31	136.8	22.22	109.8
T-52	119.3	17.73	51.06	16.15	89.18	28.34	106.8
T-62	75.5	23.76	38.76	12.5	55.43	6.35	57.01
T-70	NT	NT	NT	4.47	NT	45.49	NT
T-79	144.1	53.14	69.77	14.18	35.3	16.34	113.8
T-81	NT	NT	55.5	1.26	NT	NT	NT
T-91	NT	NT	80.2	8.75	NT	NT	NT
T-98	NT	NT	127.0	5.55	NT	NT	NT
T-99	NT	NT	53.4	1.54	NT	NT	NT
T-122	NT	NT	NT	0.54	NT	NT	NT
T-128	NT	NT	9.08	8.68	NT	NT	NT
T-132	NT	NT	100.3	4.52	NT	NT	NT
T-135	NT	NT	161.4	4.61	NT	NT	NT
T-142	NT	NT	120.1	5.05	NT	NT	NT
T-150	NT	NT	160.7	13.5	NT	NT	NT
T-156	NT	NT	NT	1.23	NT	NT	NT
Compound 101	1662	112.5	245.8	8.76	88.8	11.17	207.4
注：NT 代表未測試							

【0626】 由表 2 可以看出，本發明化合物對人乳腺癌細胞 MDA-MB 231、MDA-MB453、卵巢癌OVCAR3和A2780，結直

腸癌細胞HCT-116和WiDr，以及肺癌細胞Calu-6均有非常好的抑制作用，且比專利WO2020093006A1中最好的化合物compound101的活性要好。

【0627】試驗例3 化合物藥代動力學實驗

【0628】本發明化合物T-01與對照化合物（專利WO2020093006A1中化合物compound101）做的口服投藥的頭對頭的藥代動力學對比。

【0629】大鼠藥代動力學實驗方案

（1）所需動物：健康成年SD大鼠，雄性，3隻，6-8週齡；體重200-300克。

（2）所需設備：分析天平、動物體重秤、磁力攪拌器、冷凍離心機、單道手動移液器等。

（3）所需試劑：EDTA-Na2抗凝劑等。稱取EDTA-Na2 11.2 g，置於試劑瓶中，加入生理鹽水100mL，振盪使完全溶解。配製完成後分裝入1.5mL離心管中，每支20μL，用於全血樣品採集。

（3）精密稱量約10mg的待測樣品，加入換算後5%的DMSO溶解，再加入百分之30的PEG400和65%的（10%Hp-β-CD in PBS）超聲，渦旋混勻，獲得濃度為1mg/mL的溶液；臨用前新鮮配製。

（4）吸取0.1mL樣品於1.5mL離心管中，於-80℃保存，用於

投藥溶液濃度分析。

(5) 動物飼養於大鼠籠中，開試驗前一天開始禁食(不少於10h)不禁水；試驗當天分別稱重、並於尾部標記。投藥前分別採集空白血。採血方式採用尾靜脈取血。

(6) 投藥途徑：灌胃(p.o.)；投藥劑量：10mg/kg；投藥體積：10mL/kg。

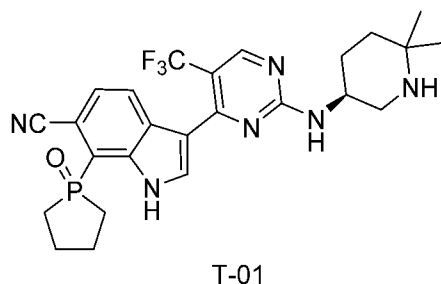
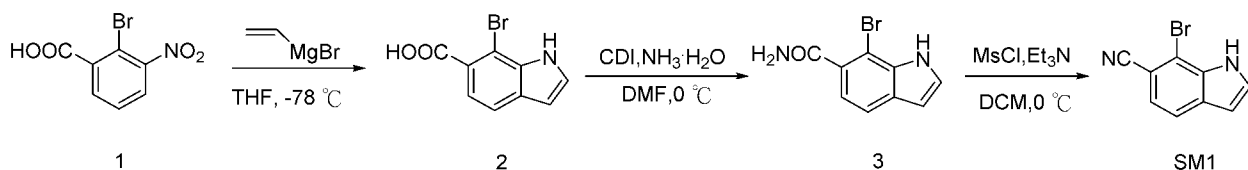
(7) 操作流程：用帶防咬手套的左手將大鼠捉拿，使其直立，將16號灌胃針從口中喉嚨處伸入，試探能感受到無明顯阻力的情況下進針，再將藥物注射入胃中即可。

(8) 受試動物分別於投藥前及投藥後0.5h、1h、2h、4h、6h、8h、12h、24h採集全血0.2mL於EDTA-Na₂抗凝管中，上下顛倒3-4次混勻，於4℃ 10000g離心5 min分離血漿，於-80℃保存待測。採血方式採用尾靜脈取血。

(9) 建立LC-MS/MS法測定血漿中的原形藥物濃度，繪製血藥濃度-時間曲線，並採用非房室模型計算主要藥動學參數。

(10) T-01與參照化合物的藥代動力學參數具體如圖1所示(其中，縱坐標為藥物在血漿中的濃度)。

【0630】從圖1可以看出，本發明的化合物比參照化合物(compound101)有更好的藥代動力學參數，無論是從血藥濃度C_{max}還是在AUC上都比參照化合物要好5倍左右。

【0631】 製備實施例1**【0632】** 本發明合成的化合物：**【0633】** 實驗過程如下：**【0634】** 一、中間體SM1的合成**【0635】** 合成路線如下：**【0636】** 1、化合物2的合成

【0637】 在2L三口燒瓶中氮氣保護下加入730mL(6eq)乙烯基溴化鎂，液氮-乙醇降溫至-78℃，將30g化合物1溶解在700mL無水四氫呋喃中，並攪拌下緩慢滴加入反應瓶，保持溫度不高於-70℃，滴加完畢後緩慢升至室溫，攪拌過夜。TLC顯示無原料，目標產物點為主點。加氯化銨水溶液淬滅，稀鹽酸調pH至2，乙酸乙酯萃取，無水硫酸鈉乾燥，減壓旋至有大量固體析出時，減壓抽濾，得濾餅16g化合物2。LC-MS[M+1]：240、242。

【0638】 2、化合物3的合成

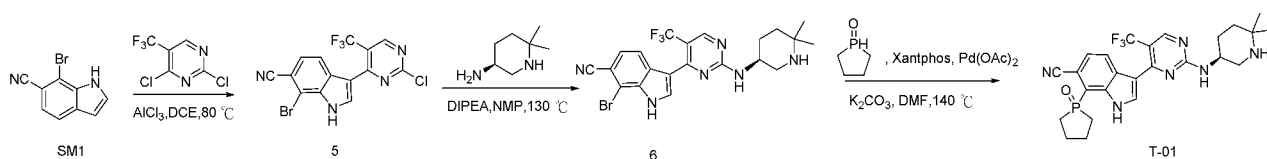
【0639】在100mL三口燒瓶中將8g化合物2溶解在15mL的DMF中，冰浴降溫至0℃，攪拌下緩慢加入11g(2eq) CDI，攪拌反應1h後，冰浴下緩慢加入50mL氨水(10eq)，TLC監測反應至完全。加水，乙酸乙酯萃取，無水硫酸鈉乾燥，旋乾，柱層析得6g化合物3。LC-MS[M+1]：239、241。

【0640】3、中間體SM1的合成

【0641】在100mL三口燒瓶中將6g化合物3和25.5g(10eq)三乙胺溶於DCM中，冰浴降溫至0℃，攪拌下加入23g(8eq)甲磺醯氯，室溫過夜，TLC監測反應至完全。乙酸乙酯萃取，無水硫酸鈉乾燥，旋乾，柱層析分離，得3.3g化合物4。LC-MS[M+1]：221、223。

【0642】二、化合物01的合成

【0643】合成路線如下：



【0644】1、化合物5的合成

【0645】在100mL圓底燒瓶中將9g(3eq)2,4-二氯-5三氟甲基嘧啶溶於150mL DCE中，攪拌下加入3g(1.5eq)無水三氯化鋁，氮氣保護下升溫至80℃，攪拌半小時。降至室溫，加入3g化合物SM1，升溫至80℃，TLC監測反應至完全。該反應產物有兩種位

置異構體存在，含量比接近為3：1。加水，乙酸乙酯萃取，減壓旋至有大量固體析出，減壓抽濾得單一構型化合物5的濾餅1.2g，濾液通過柱層析分離得1.6g兩種構型混合的化合物5。LC-MS[M+1]：401、403。

【0646】2、化合物6的合成

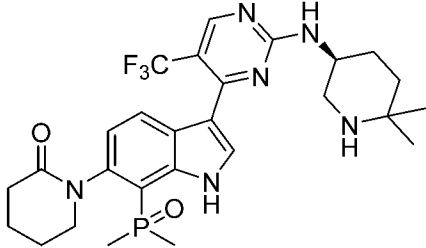
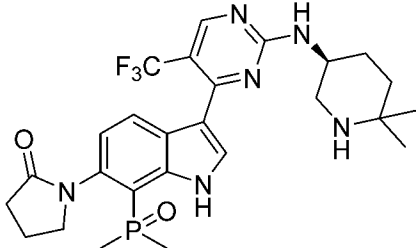
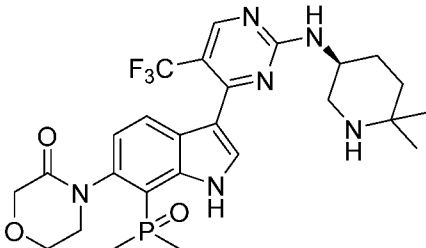
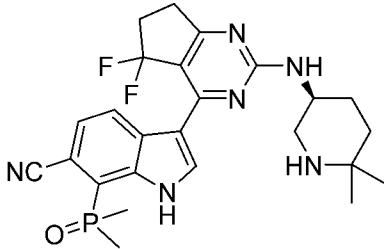
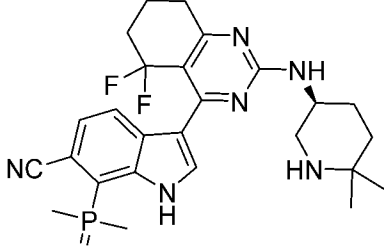
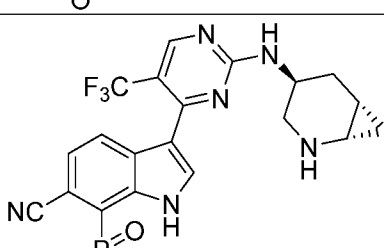
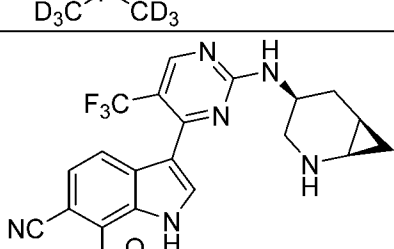
【0647】在100mL圓底燒瓶中加入1.2g化合物5，1g(1.2eq)(S)-6,6-二甲基哌啶-3-胺，1.5g(4eq)DIPEA，6mL N-甲基吡咯烷酮，氮氣保護下，攪拌升溫至130℃反應3h，TLC監測反應至完全。加水，乙酸乙酯萃取，無水硫酸鈉乾燥有機相，柱層析分離得1.2g化合物6。LC-MS[M+1]：493、495。

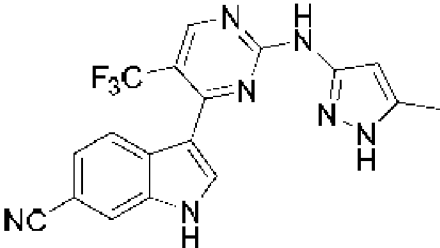
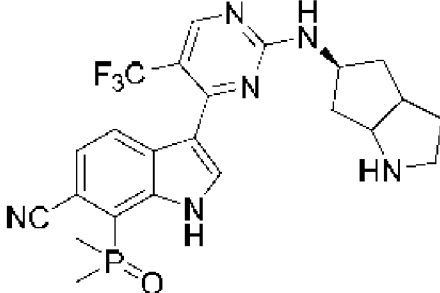
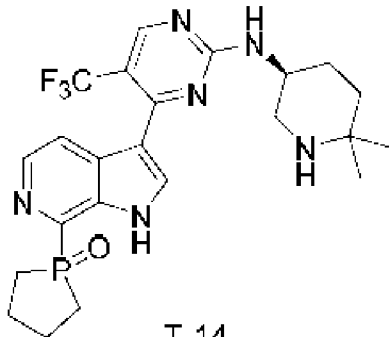
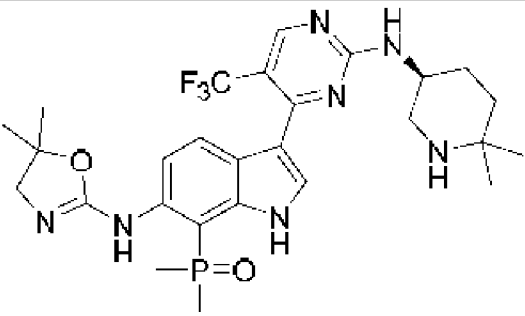
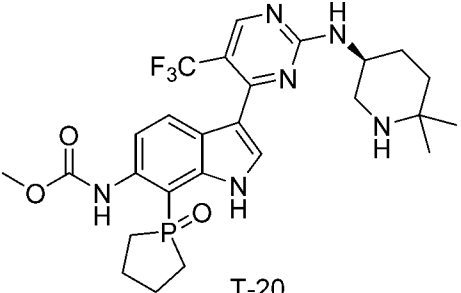
【0648】3、化合物01的合成

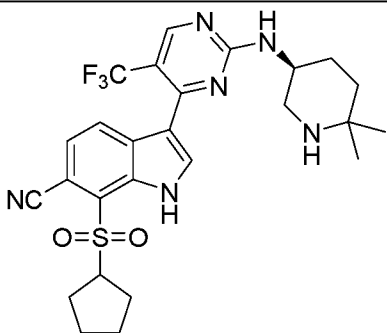
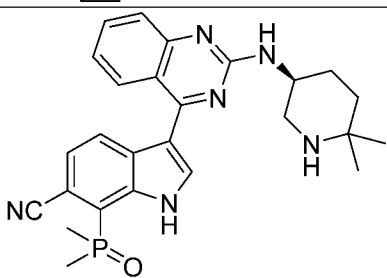
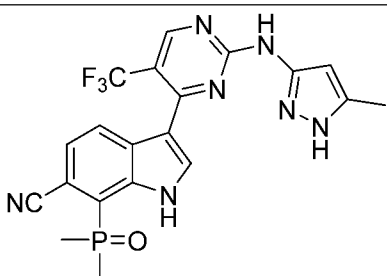
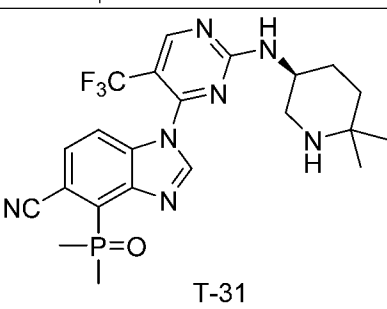
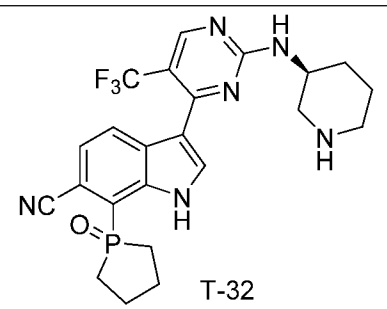
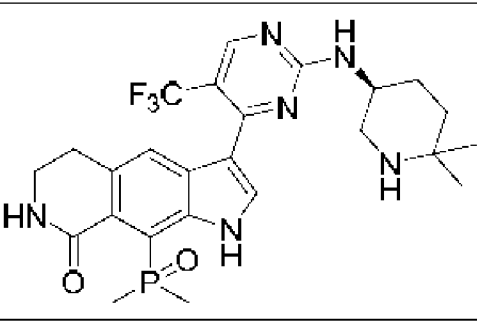
【0649】在100mL三口燒瓶中加入0.1g化合物6，0.02g(1.2eq)二甲基氧磷，0.03g(0.2eq)Xantphos，0.09g(2eq)磷酸三鉀，0.005g(0.1eq)醋酸鈮，1mL DMF，氮氣保護，升溫至140℃，TLC監測反應至完全。加入水和乙酸乙酯萃取，無水硫酸鈉乾燥有機相，柱層析分離，得5mg化合物01。LC-MS[M+1]：517。

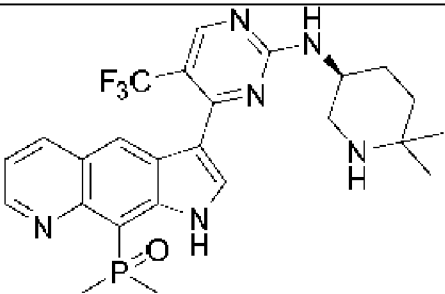
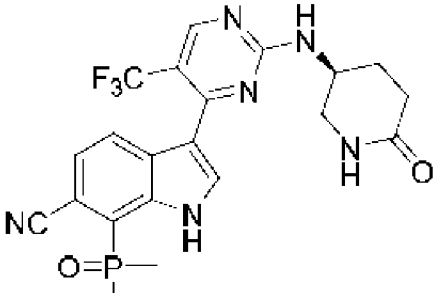
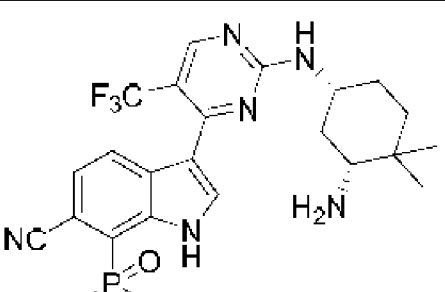
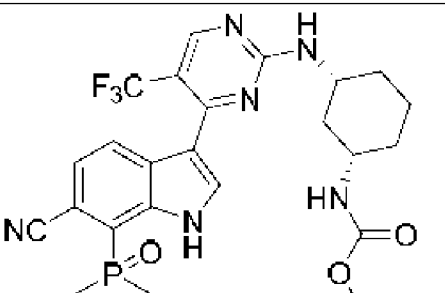
【0650】參照製備實施例1的方法一的方法或參照方法二，合成了如下化合物：

化合物編號	化合物結構	表徵數據
-------	-------	------

02		LC-MS[M+1]：563
03		LC-MS[M+1]：549
04		LC-MS[M+1]：565
08		LC-MS[M+1]：499
09		LC-MS[M+1]：513
10		LC-MS[M+1]：481
11		LC-MS[M+1]：481

12		LC-MS[M+1] : 384
13		LC-MS[M+1] : 489
14	 T-14	LC-MS[M+1] : 493
18		LC-MS[M+1] : 578
20	 T-20	LC-MS[M+1] : 565

23		LC-MS[M+1] : 547
24		LC-MS[M+1] : 473
28		LC-MS[M+1] : 460
31	 T-31	LC-MS[M+1] : 492
32	 T-32	LC-MS[M+1] : 489
36		LC-MS[M+1] : 535

38		LC-MS[M+1] : 517
48		LC-MS[M+1] : 477
65		LC-MS[M+1] : 505
66		LC-MS[M+1] : 535

【0651】 試驗例1 酶活性試驗

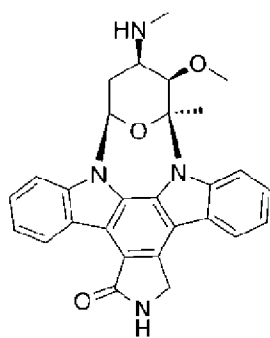
【0652】 下面上述實施例部分化合物及對比例進行生物活性測試實驗。

【0653】 生物活性測試實驗過程如下：

【0654】 受試化合物CDK7激酶IC₅₀值檢測（在無錫佰翹得公司檢測）。

【0655】 1、化合物配製：

【0656】將化合物粉末溶解在100%DMSO中，配製成10mM儲存液，將儲存液進一步稀釋成0.5mM作為起始濃度，並連續3倍稀釋，從而獲得10個不同濃度的化合物溶液，使用複孔檢測，化合物和酶預孵育時間分別為0分鐘和60分鐘。以Staurosporine化合物



(結構式為)作為陽性對照，使用Mobility shift assay的方法，檢測該化合物在CDK7、CDK9、CDK12和CDK2等CDK激酶上的活性。

【0657】2、激酶反應過程：

(1)化合物溶液及陽性對照用雙蒸水稀釋8.3倍後加至384孔板，每個濃度2 μ L/孔；

(2)在化合物孔和陽性對照孔分別加6nM CDK7/Cyclin H/MAT1激酶溶液；

(3)室溫孵育0和60分鐘；

(4)加入2mM ATP和2pM 5-FAM-CDK7肽受質

(5-FAM-YSPTSPSYSPTSPSYSPTSPSKKKK)溶液

(CDK9抑制反應使用8 nM CDK9/Cyclin T1聚合物及2 pM 5-FAM GSRTPMY-NH₂肽受質；CDK12抑制反應使用50 nM

CDK12 (aa686-1082)/Cyclin K 聚合物及2 pM 5-FAM
GSRTPMY-NH2肽受質；CDK2抑制反應使用0.5 nM
CDK2/Cyclin E1 聚合物及2 pM
5-FAM-YSPTSPSYSPTSPSYSPTSPSKKKK肽受質)；

- (5)將384孔板25℃ 孵育30分鐘；
- (6)加入4μL 120 mM EDTA停止激酶反應；
- (7)用Caliper/LabChip EZ Reader (Perkin Elmer)讀取轉化率；
- (8)通過GraphPad Prism 8 軟件進行曲線擬合得到 IC₅₀ 數值。

【0658】 通過上述檢測，得到受試樣品對CDK7激酶的抑制活性 IC₅₀ (nM) 值如表 3 所示，其中 A≤10nM； 10nM<B<500 nM； C≥500nM。

【0659】 表 3

化合物	CDK7 激酶 IC ₅₀ (nM)
星形孢菌素 (Staurosporine)	A
01	A
02	A
12	B
14	A
20	A
23	A
24	B
28	A

31	A
48	A
66	A

【0660】從上表可知，通過體外生物活性篩選，以星形孢菌素 (Staurosporine)為對照品，本申請所合成的化合物對CDK7激酶均有很好的抑制能力，有望進一步開發成為用於調節CDK7激酶活性或治療CDK7相關疾病方面的藥物。

【0661】試驗例2 細胞抗增殖實驗

【0662】一、實驗材料和設備：

【0663】人乳腺癌細胞 MDA-MB 231、MDA-MB453、卵巢癌細胞OVCAR3，結直腸癌細胞HCT-116和肺癌細胞NCI-H209購於北京北納創聯生物科技有限公司。DMEM培養基 (Bio-Channel)，DMSO(二甲基亞砒)，MTT（噻唑藍），0.25% EDTA-Tripsin（胰酶消化液），1xPBS（磷酸鹽緩衝液，PH7.2），96孔板（Corning），胎牛血清（FBS），10,000U/mL青黴素-G/鏈黴素，高速冷凍離心機（EPPENDORF 5810R），酶聯免疫檢測儀（Tecan Spark）。

【0664】二、實驗準備：

【0665】1、細胞鋪板

【0666】A）腫瘤細胞在37℃，5% CO₂及飽和濕度的條件下，在DMEM（高糖，含10%FBS和100U/mL青黴素-G/鏈黴素）中培養

至80-90%密集度。

【0667】B) 去除10cm培養皿中的培養基；

【0668】C) 用10 mL 1xPBS潤洗細胞一遍；

【0669】D) 加4 mL 0.25% EDTA-Tripsin放入37℃，5% CO₂培養箱胰酶消化5分鐘，轉移到15mL離心管，200g離心5分鐘，棄上清得到細胞沉澱；

【0670】E) 用4mL DMEM培養基重懸，計數並調整到50,000細胞/mL。

【0671】F) 將細胞懸液加入96孔板每孔體積100μL，在37℃ 5% CO₂培養箱中培養過夜。

【0672】2、化合物處理

【0673】化合物稀釋

【0674】A) 配製受測化合物梯度稀釋溶液：TY 2600 1 mM，TY 2601 1 mM，TY-2648a 1 mM，TY-2648b 1 mM 和TY-2650 1 mM儲液。然後用1.5μL儲液溶解於1.5mL無DMSO培養液中，再以0.1% DMSO培養液進行3倍連續梯度稀釋，共9個濃度，稀釋後化合物濃度如下：

【0675】333.33nM、111.11nM、37.03nM、12.35nM、4.15nM、1.37nM、0.46nM、0.15nM

【0676】B) 充分混勻後分別取100μL培養化合物溶液替代細胞

培養板中的培養液，每個濃度4個複孔；

【0677】C) 將細胞轉移至培養箱孵育3天。

【0678】3、MTT檢測

【0679】A) 取出細胞培養板在生物安全櫃中加入5mg/mL MTT 10 μ L；

【0680】B) 把細胞培養板放回培養箱繼續孵育3小時；

【0681】C) 取出細胞培養板去除培養液，加入異丙醇（含0.4mM HCl，0.1% NP-40）100 μ L，室溫搖床30分鐘；

【0682】D) 在TECAN酶聯免疫檢測儀上選擇570nm波長測定吸光度值。

【0683】4、數據分析

【0684】使用如下公式計算存率(% Cell Viability)：

【0685】
$$\% \text{Cell Viability} = 100\% \times (\text{Lum_Sample} - \text{Lum_LC}) / (\text{Lum_HC} - \text{Lum_LC})$$

【0686】Lum_HC：0.1% DMSO對照組細胞讀數

【0687】Lum_Sample：加入化合物的細胞讀數

【0688】Lum_LC：空白培養基讀數

【0689】通過GraphPad Prism 8 軟件進行曲線擬合得到IC50 數值。

【0690】如表4所示，其中 $A \leq 10 \text{ nM}$ ； $10 \text{ nM} < B < 500 \text{ nM}$ ； $C \geq 500 \text{ nM}$ 。

【0691】表 4

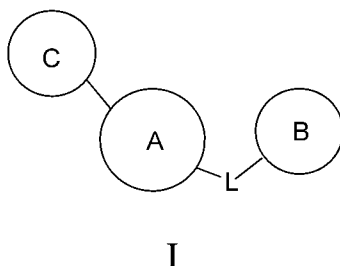
化 合 物	MDA-MB 231 (nM)	MDA-MB453 (nM)	OVCAR3 (nM)	HCT-116 (nM)
01	B	B	B	B
14	B	B	B	B
20	B	B	B	B
31	B	B	B	B
48	B	B	B	B

【0692】由表 4 可以看出，本發明化合物對人乳腺癌細胞 MDA-MB 231、MDA-MB453、卵巢癌OVCAR3，結直腸癌細胞 HCT-116均有非常好的抑制作用。

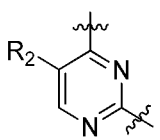
【0693】在本發明提及的所有文獻都在本申請中引用作為參考，就如同每一篇文獻被單獨引用作為參考那樣。此外應理解，在閱讀了本發明的上述講授內容之後，本領域技術人員可以對本發明作各種改動或修改，這些等價形式同樣落於本申請所附申請專利範圍所限定的範圍。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種用作CDK7激酶抑制劑的化合物，其特徵在於，該化合物為式I化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、互變異構體、水合物、或同位素化合物，

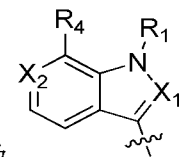


其中：

環A為 ，其中，R₂選自下組：鹵素、C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基；

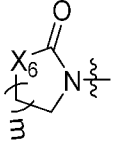
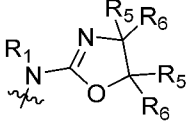
環B選自取代或未取代的下組基團：含1-3個選自N、O、S、S(O)或S(O)₂的4-7元雜環基、含1-3個選自N、O、S、S(O)或S(O)₂的5-9元雜橋環烷基、5-9元橋環烷基、含1-3個選自N、O、S、S(O)或S(O)₂的6-10元雜螺環烷基、6-10元螺環烷基、含1-3個選自N、O、S、S(O)或S(O)₂的6-10元雜并環烷基、6-10元并環烷基、含1-3個選自N、O、S、S(O)或S(O)₂的5-6元雜芳基、C6-C10芳基；

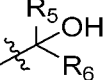
L選自下組：O、NR₁、-NR₁-(C1-C6伸烷基)-；

環C為 ；其中，

X₁選自下組：N、CH；

X₂選自下組：N、CR₂'；

R_2' 獨立地選自取代或未取代的下組基團：胺基、
-NR₁-C(=O)-O-(C1-C6 烷基)、-NR₁-C(=O)-R₅、
-NR₁-C(=O)-O-C1-C6 伸烷基-X₈-C1-C6 烷基、
、、羟基；

R₄ 選自取代或未取代的下組基團：H、鹵素、C1-C6
烷基、鹵代C1-C6烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C1-C6
烷氧基、鹵代C1-C6烷氧基、C1-C6雜烷基、C3-C6環烷
基、C3-C6環烷氧基、鹵代C3-C6環烷基、C6-C10芳基、
含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的5-10元雜芳基、含
1、2或3個選自N、O、S的雜原子的3-8元雜環烷基、
、-NR₁-C(=O)-O-(C1-C6 烷基)、-O-C(=O)-R₅、
-C(=O)-R₅、、、、、氰基；

R₁ 獨立地選自取代或未取代的下組基團：氫、胺基、
-C(=O)-O-(C1-C6 烷基)、C1-C6 烷基、鹵代C1-C6 烷
基、C1-C6 雜烷基、C3-C6 環烷基、鹵代C3-C6 環烷基、
C6-C10 芳基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的5-10
元雜芳基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的3-8元
雜環烷基、-C(=O)-NR₈R₉；

各R₅、R₆、R₇獨立地選自下組：氫、C1-C6 烷基、
鹵代C1-C6 烷基、含1、2或3個選自N、O、S的C1-C6 烷
基、C3-C6 環烷基、鹵代C3-C6 環烷基、C1-C6 烷胺基、
C3-C6 環烷胺基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的

3-8元雜環烷基、C6-C10芳基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的5-10元雜芳基、 NR_8R_9 ；

各 R_8 、 R_9 獨立地選自下組：氫、C1-C6烷基；

各 X_6 和 X_7 獨立地選自下組：O、 CR_5R_6 、 NR_1 ；

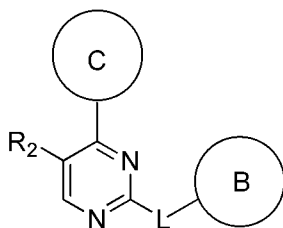
各 X_8 獨立地選自下組：N、O、S；

m 選自下組：0、1、2、3；

各 n 獨立地選自下組：0、1、2、3、4或5；

該取代獨立地指被選自下組的基團取代：
-NH-C(=O)-O-(C1-C6烷基)、胺基、鹵代或未取代的C1-C6烷基、=O、羥基、-NH(C1-C6烷基)。

【請求項2】如請求項1所述的化合物，其中，該化合物為式II化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、互變異構體、水合物或同位素化合物，



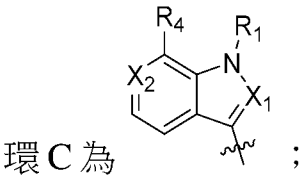
II

R_2 選自三氟甲基、氯、溴、甲基、乙基或異丙基；

環B選自取代或未取代的下組基團：含1-3個選自N、O、S、S(O)或 S(O)_2 的4-7元雜環基、含1-3個選自N、O、S、S(O)或 S(O)_2 的5-9元雜橋環烷基、5-9元橋環烷基、含1-3個選自N、O、S、S(O)或 S(O)_2 的6-10元雜螺環烷基、6-10元螺環烷基、含1-3個選自N、O、S、S(O)或 S(O)_2 的6-10元雜并環烷基、6-10元并環烷基、含1-3個選自N、

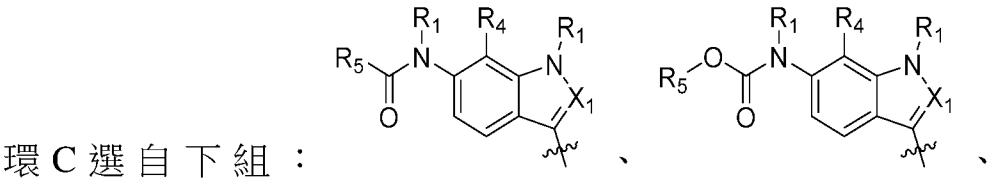
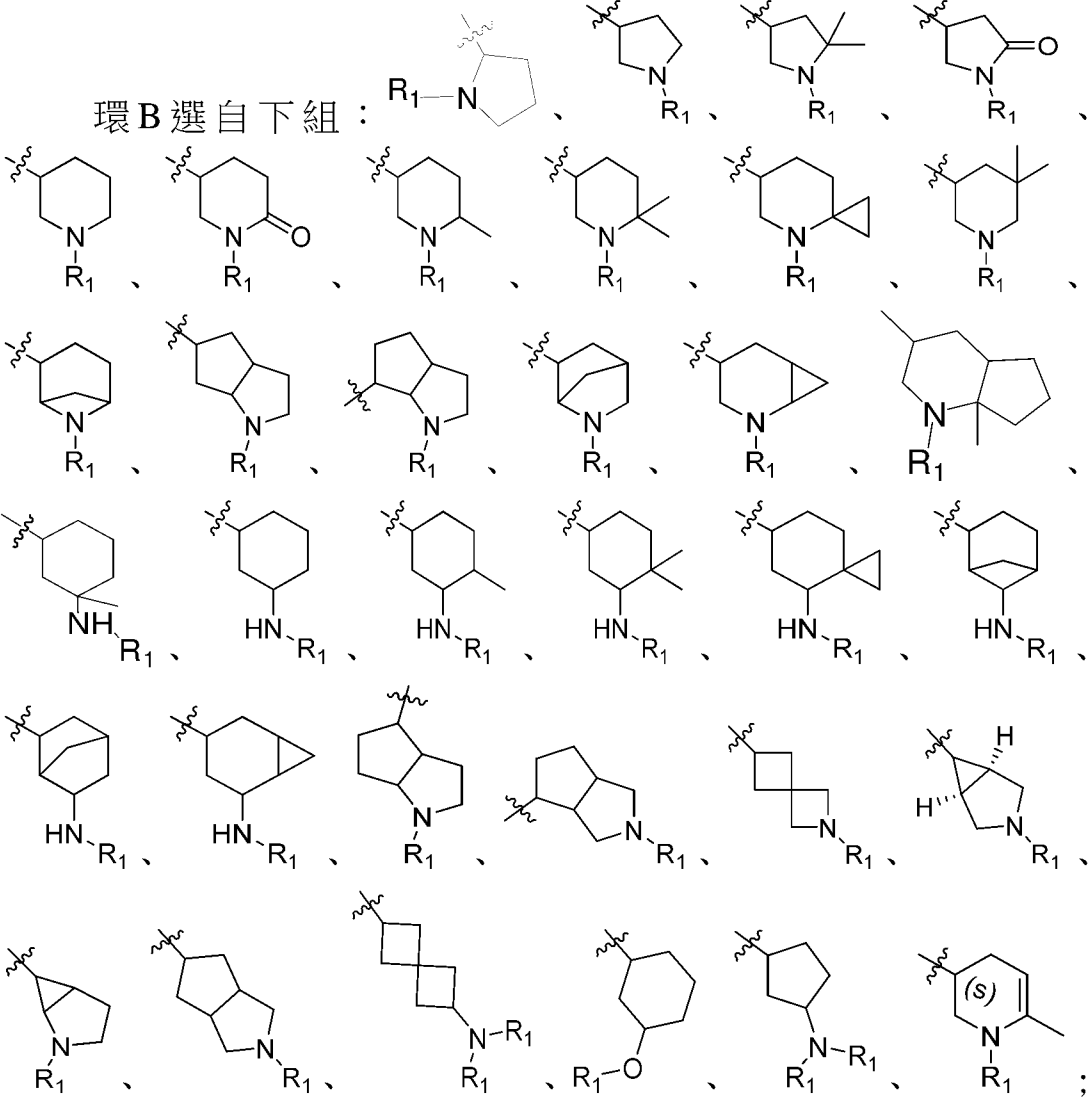
O、S、S(O)或S(O)₂的5-6元雜芳基、5-6元芳基；

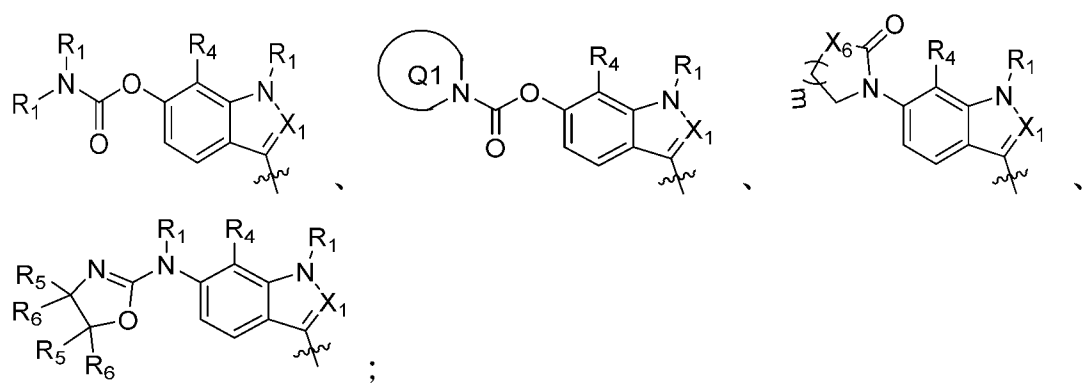
L選自下組：O、NR₁、-NR₁-(C1-C6伸烷基)-；



其中，R₁、R₄、X₁、X₂如請求項1所定義。

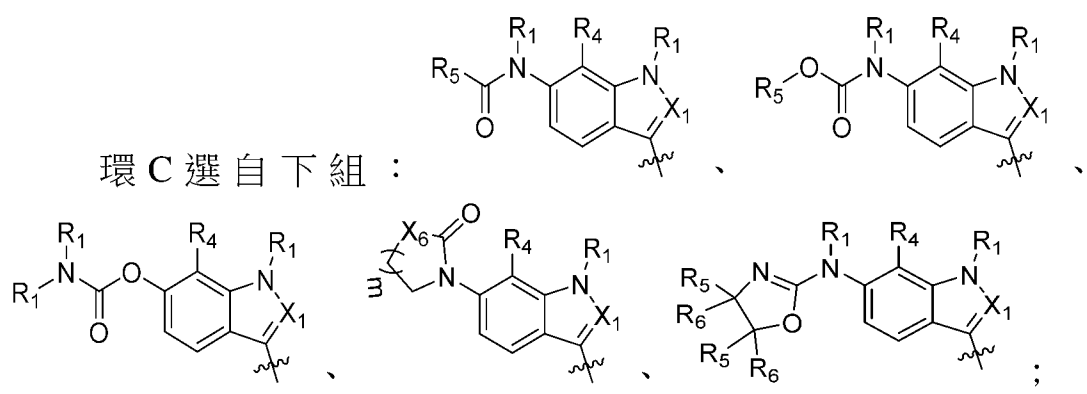
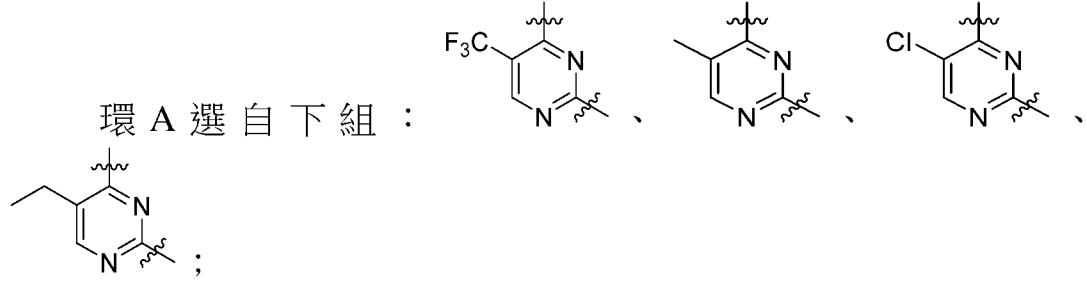
【請求項3】如請求項1所述的化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、互變異構體、水合物或同位素化合物，其中，



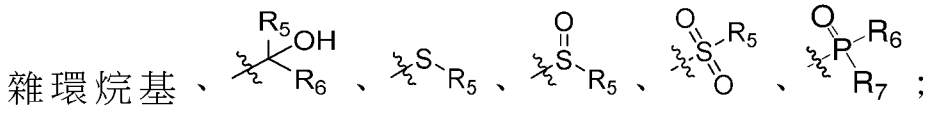


其中， R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 X_1 、 X_2 、 X_6 、 m 如請求項1所定義， Q_1 為3-7元環。

【請求項4】如請求項1所述的化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、互變異構體、水合物或同位素化合物，其中，

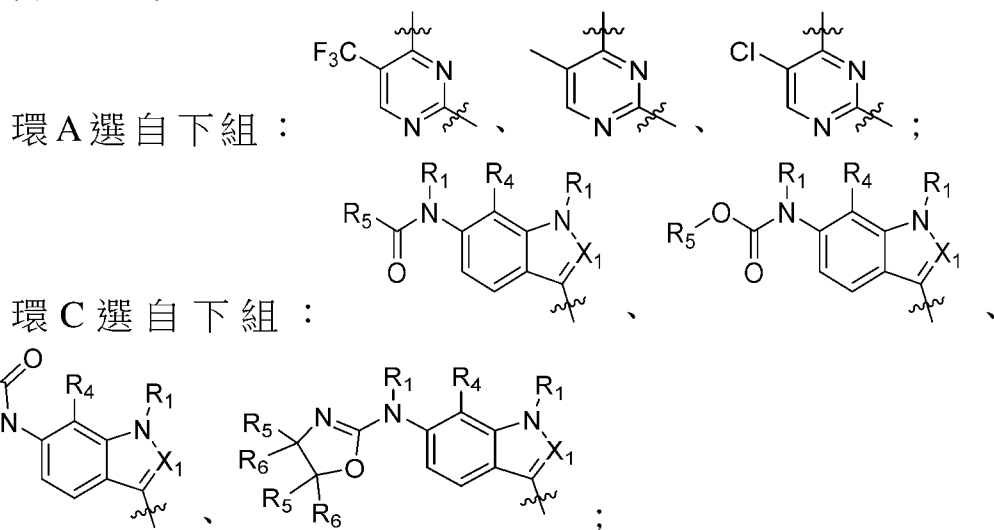


R_4 選自下組：H、鹵素、C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C2-C6烯基、C1-C6烷氧基、鹵代C1-C6烷氧基、C1-C6雜烷基、C3-C6環烷基、鹵代C3-C6環烷基、C6-C10芳基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的5-10元雜芳基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的3-8元



其中， R_1 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 X_1 、 X_6 、 X_7 、 m 、 n 如請求項1所定義。

【請求項5】如請求項1所述的化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、互變異構體、水合物或同位素化合物，其中，該化合物選自下組：



R_4 選自下組：H、鹵素、C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C2-C6烯基、C1-C6烷氧基、鹵代C1-C6烷氧基、C3-C6環烷基、鹵代C3-C6環烷基、C6-C10芳基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的5-10元雜芳基、含1、2或3個選自N、O、S的雜原子的3-8元雜環烷基、 S-R_5 、 S(=O)-R_5 、 $\text{S(=O)}_2\text{-R}_5$ 、 P(=O)-R_6 、 $\text{P(=O)}_2\text{-R}_7$ ；

L選自下組：O、 NR_1 ；

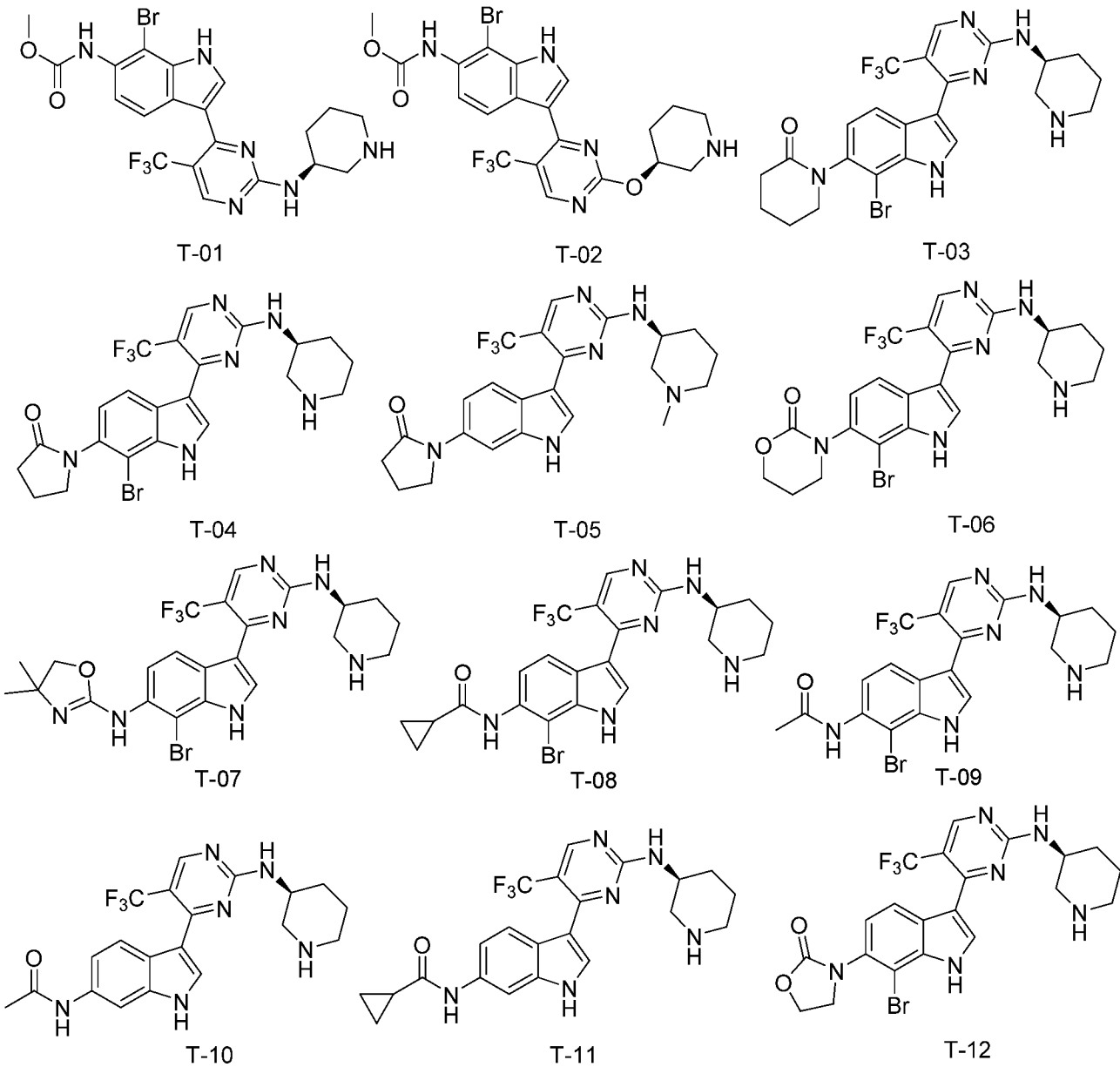
其中， R_1 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 X_1 、 X_6 、 m 如請求項1所定義。

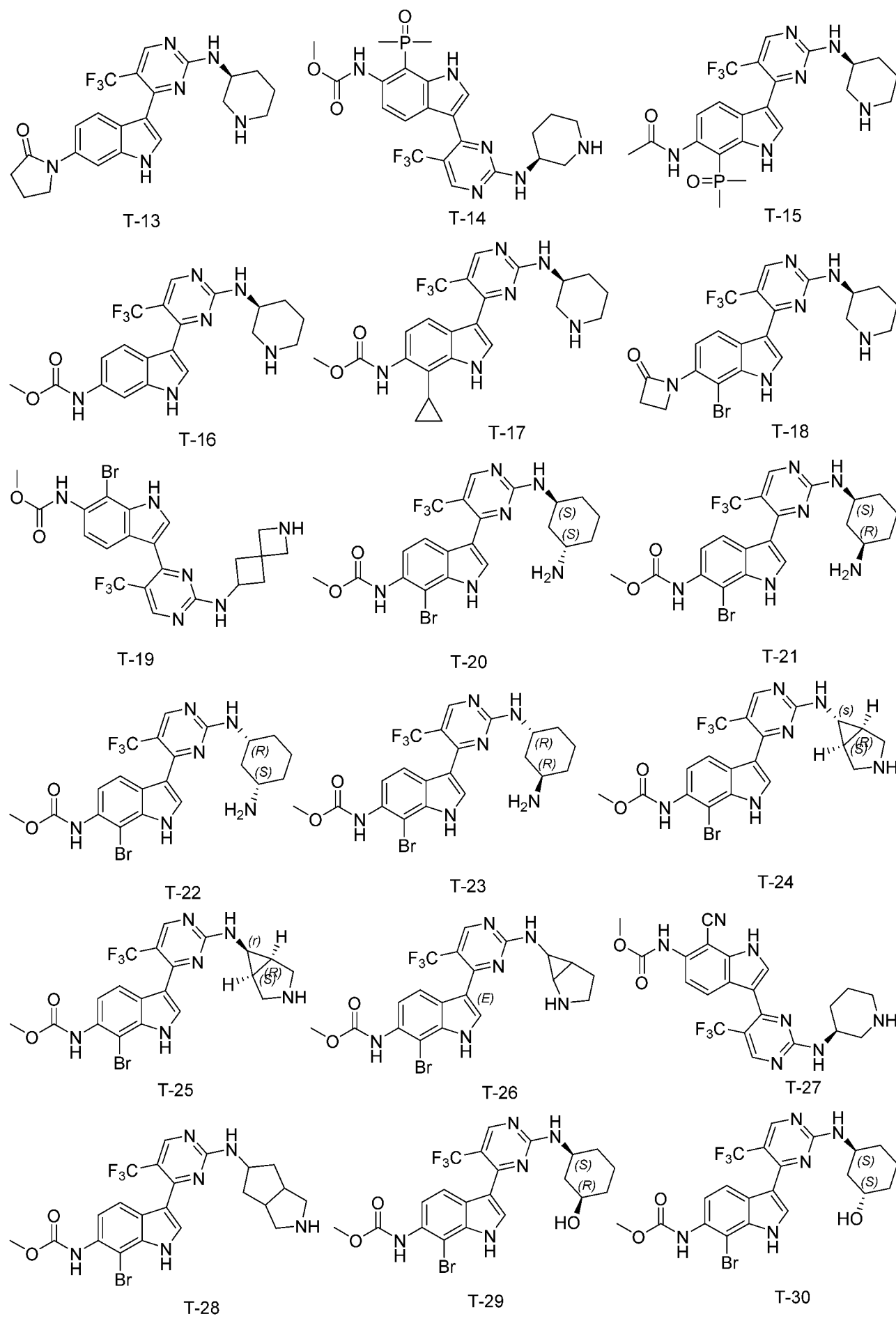
【請求項6】如請求項5所述的化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、互變異構體、水合物或同位素化合物，其中， R_4 選自下組：H、鹵素、C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C2-C6

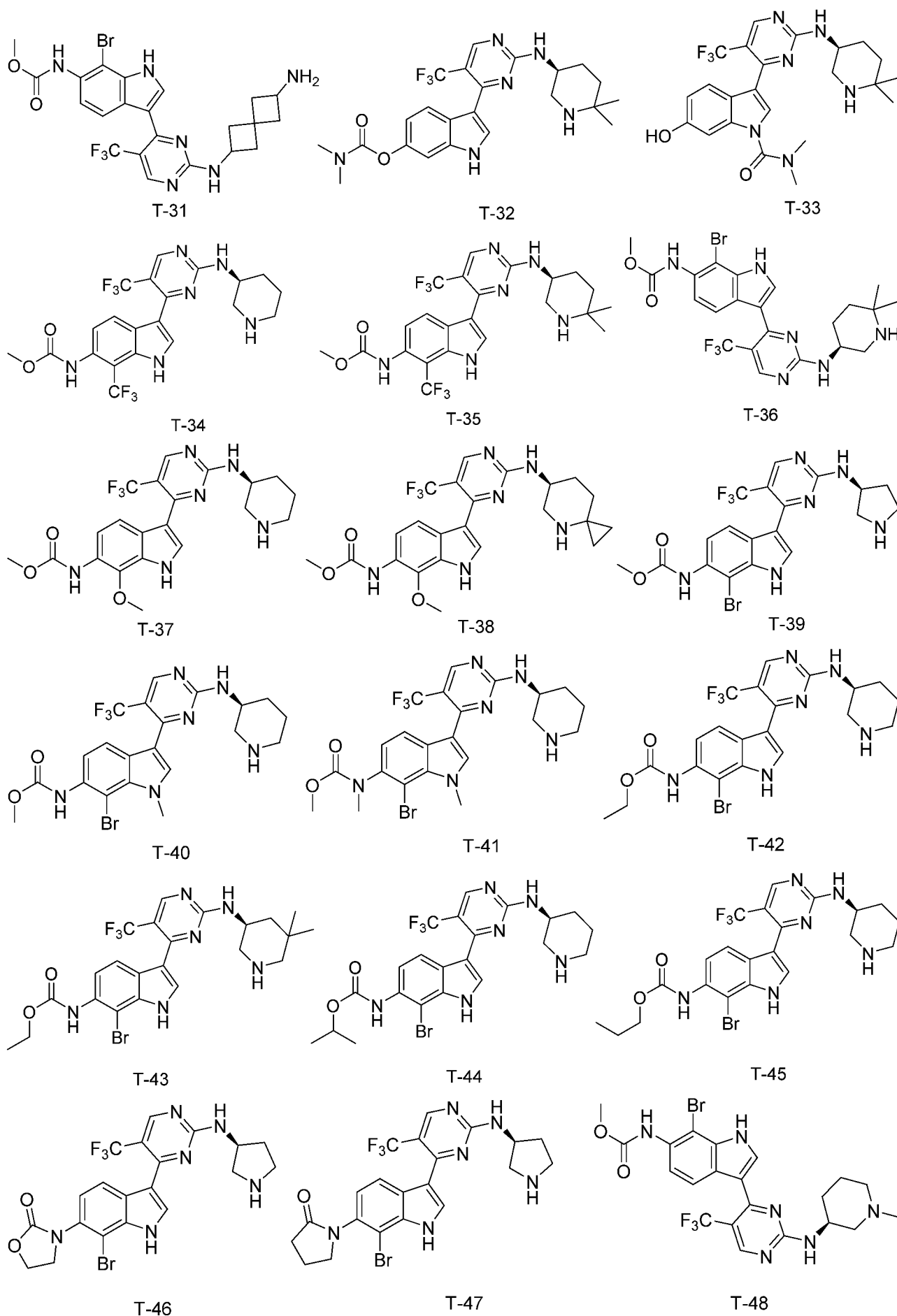
烯基、C1-C6烷氧基、鹵代C1-C6烷氧基、C3-C6環烷基、
鹵代C3-C6環烷基、C6-C10芳基、含1、2或3個選自N、
O、S的雜原子的5-10元雜芳基、含1、2或3個選自N、O、
S的雜原子的3-8元雜環烷基；

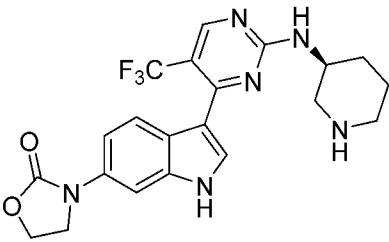
L為NH。

【請求項7】如請求項1所述的化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體
異構體、互變異構體、水合物或同位素化合物，其中，所
述化合物選自下組：

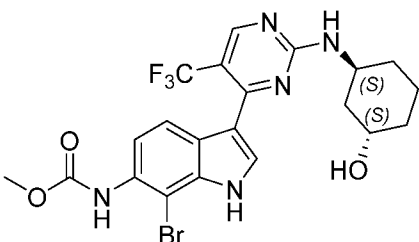




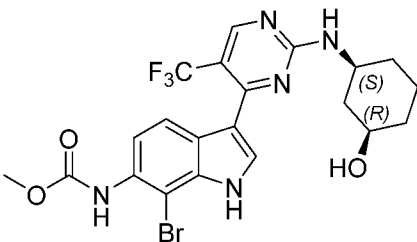




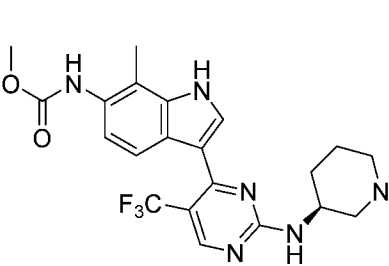
T-49



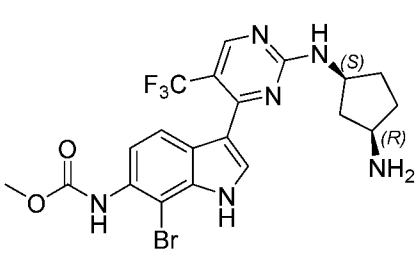
T-50



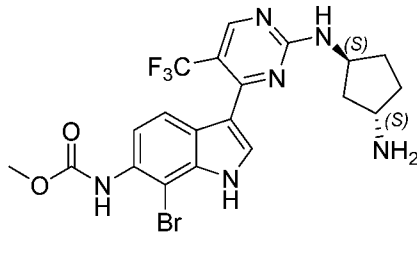
T-51



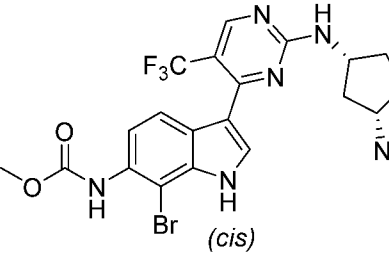
T-52



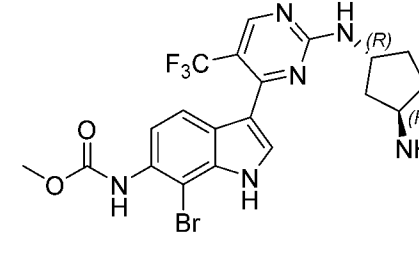
T-53



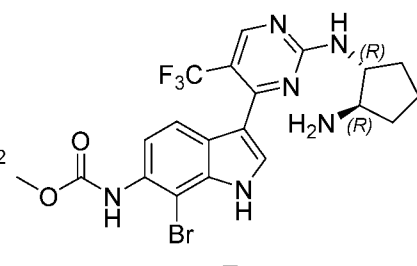
T-54



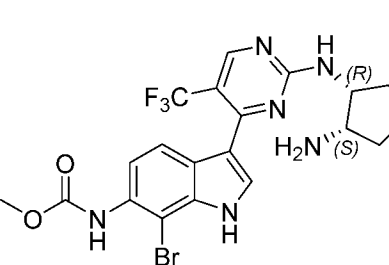
T-55



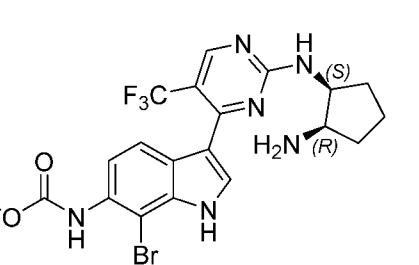
T-56



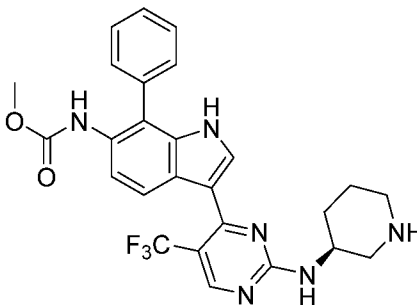
T-57



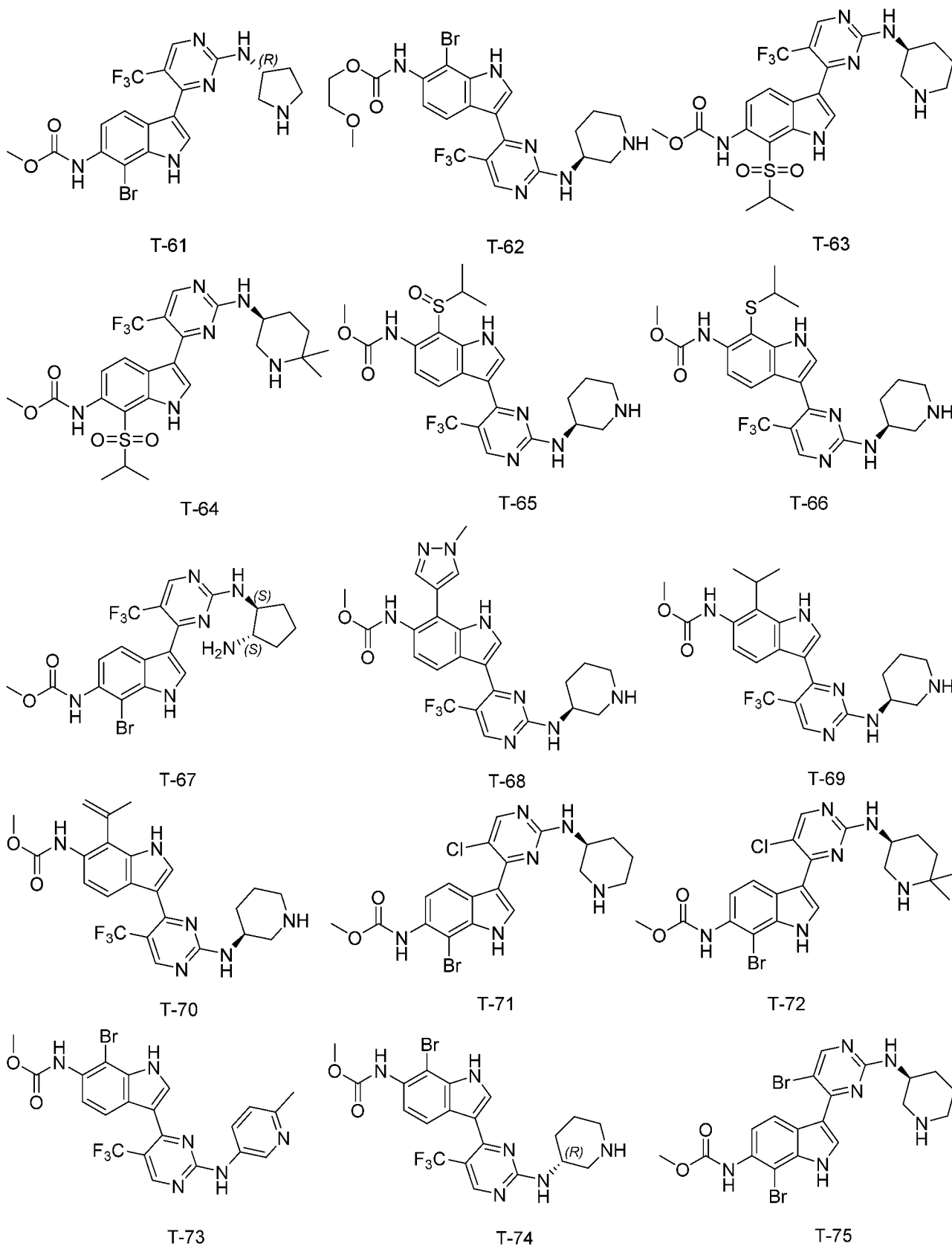
T-58

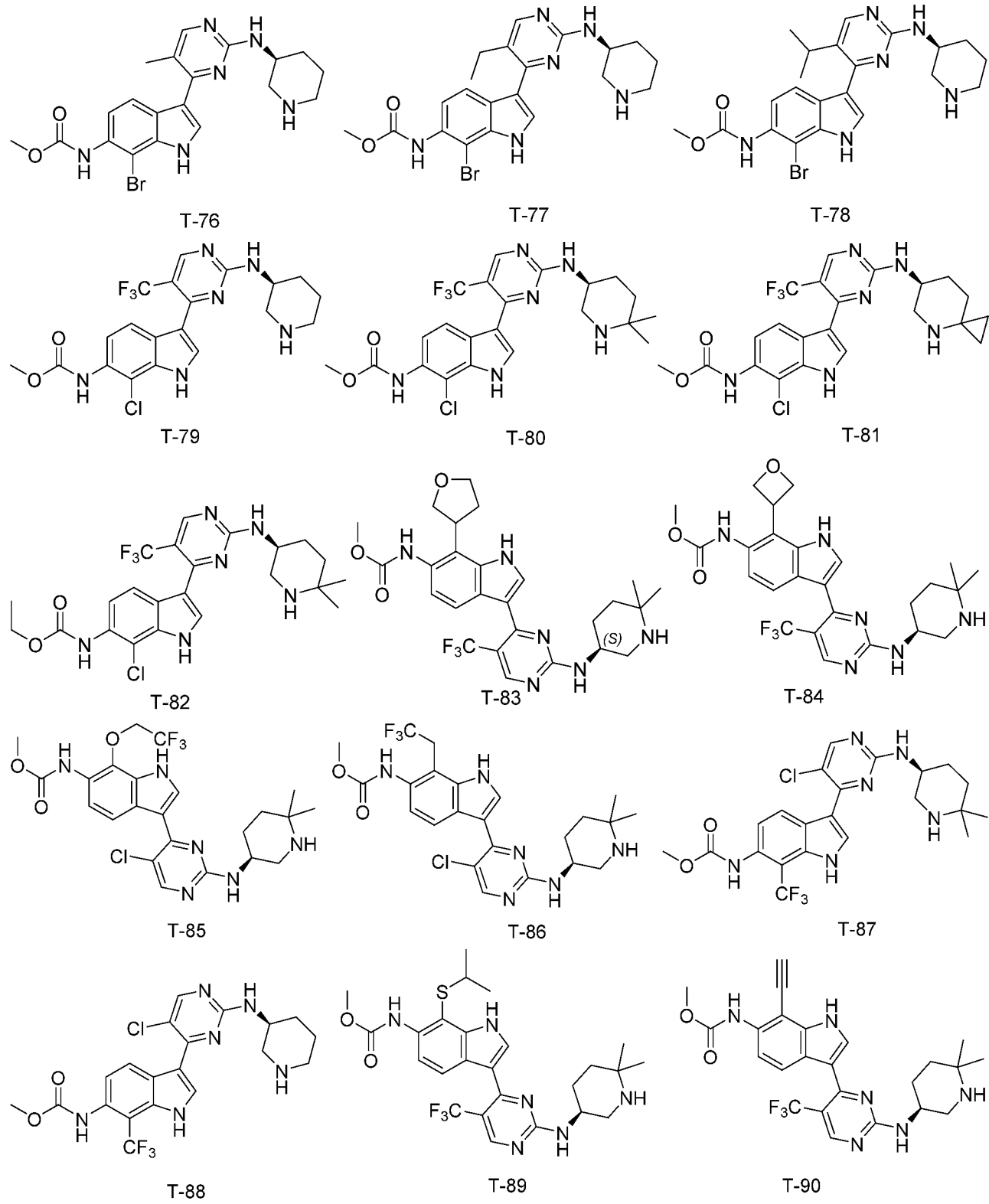


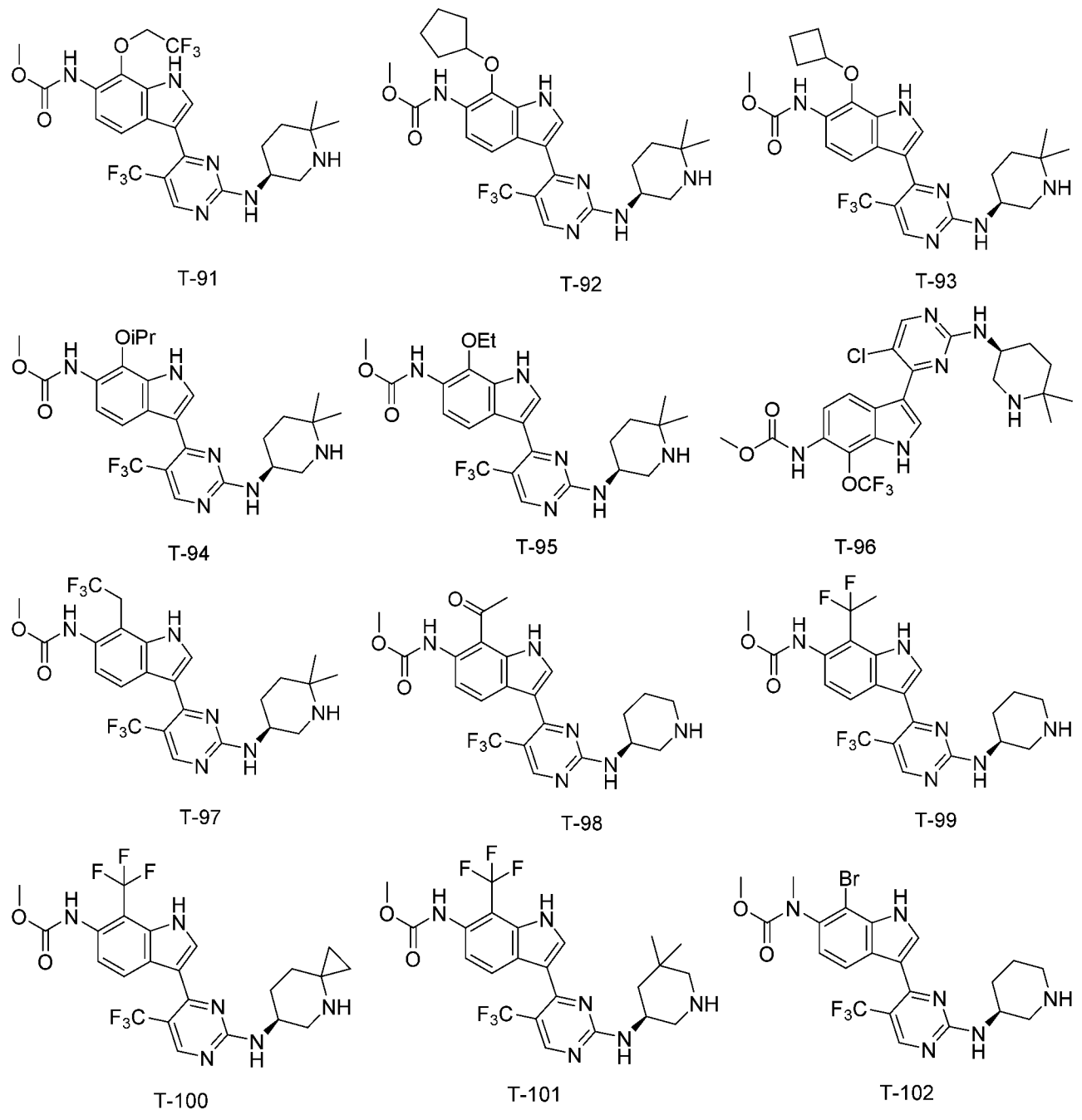
T-59

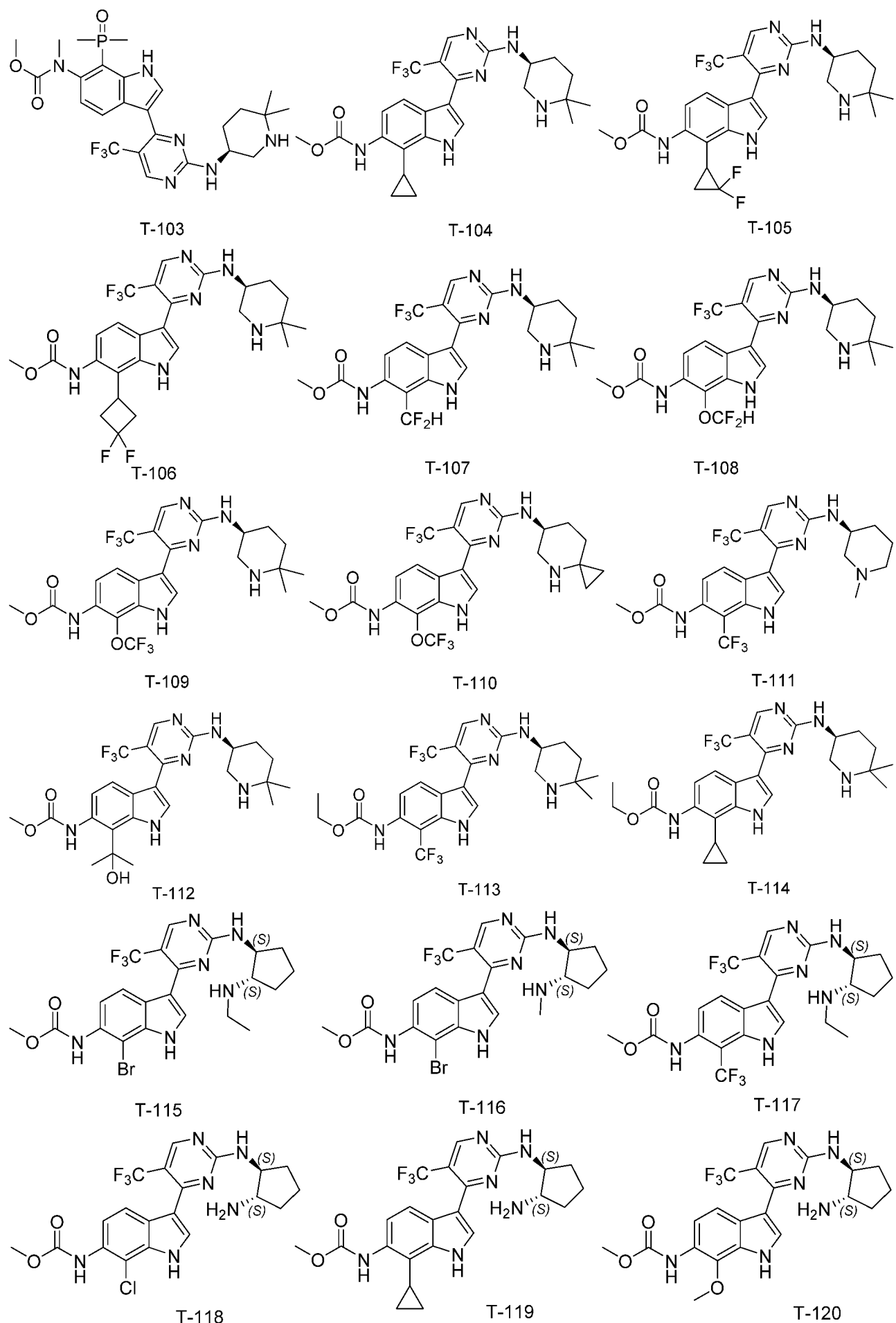


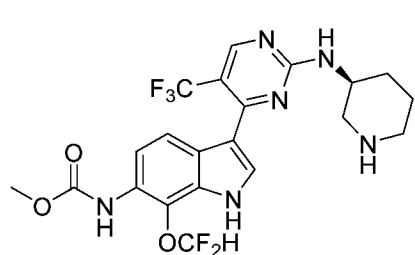
T-60



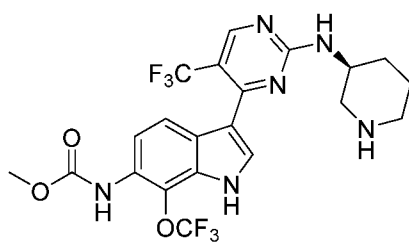




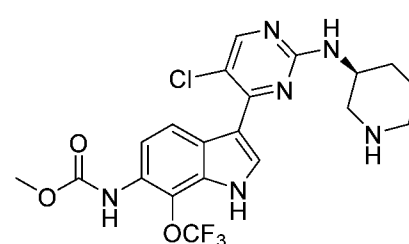




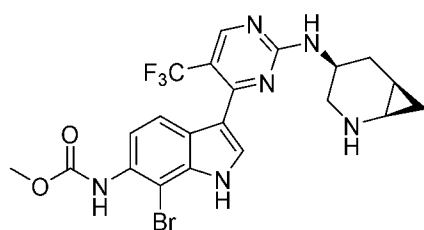
T-121



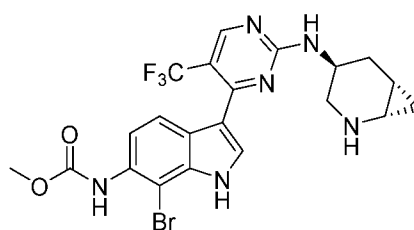
T-122



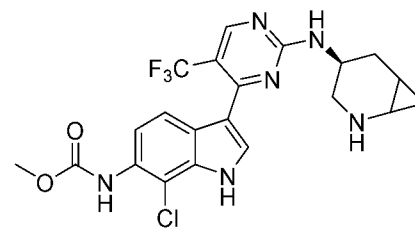
T-123



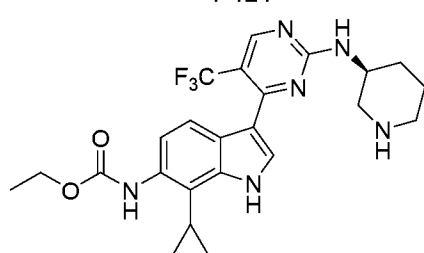
T-124



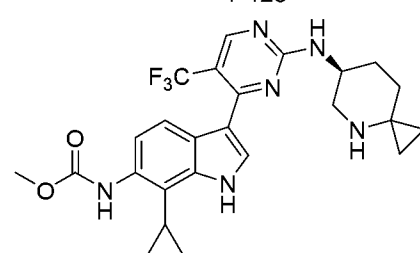
T-125



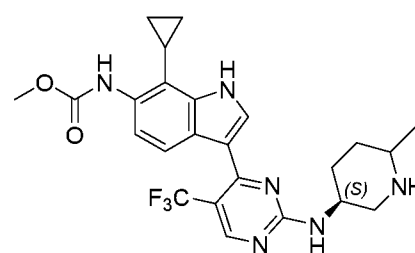
T-126



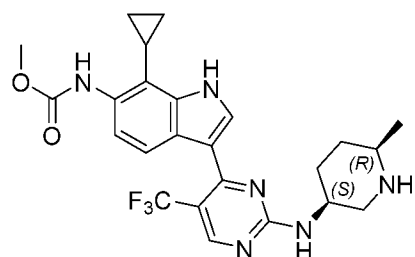
T-127



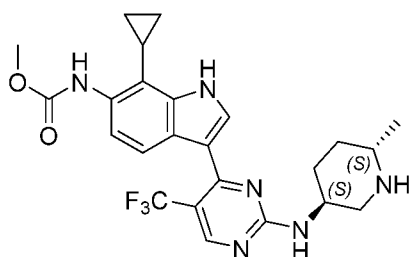
T-128



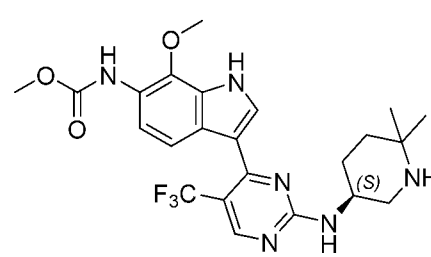
T-129



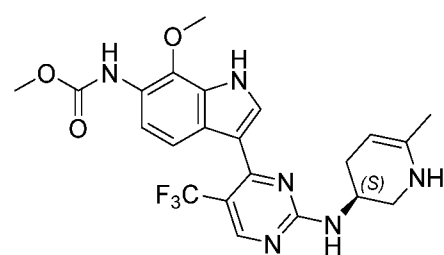
T-130



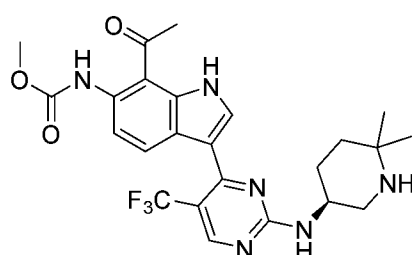
T-131



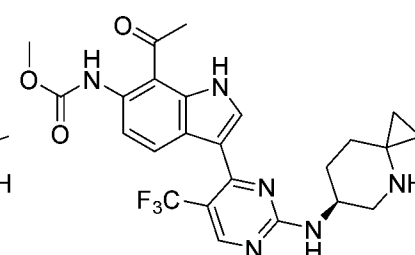
T-132



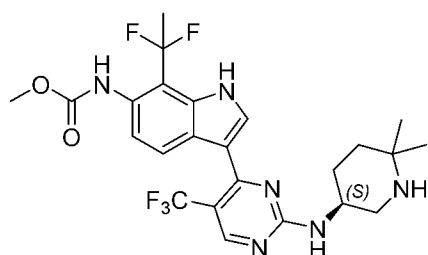
T-133



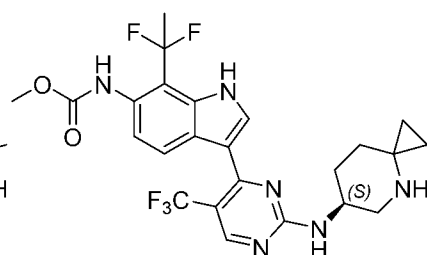
T-134



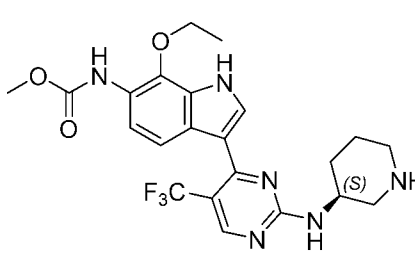
T-135



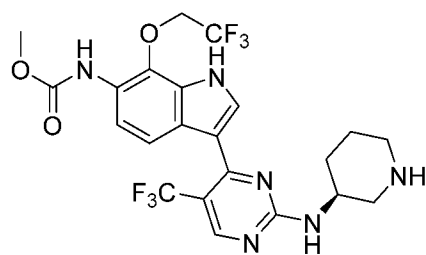
T-136



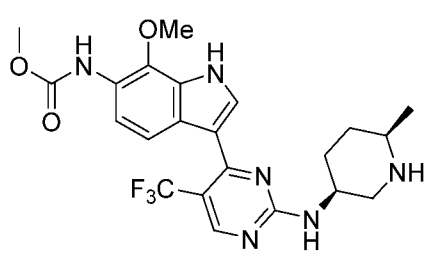
T-137



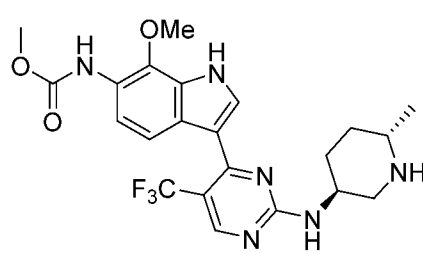
T-138



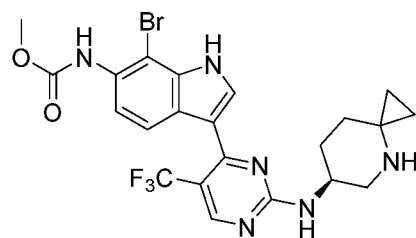
T-139



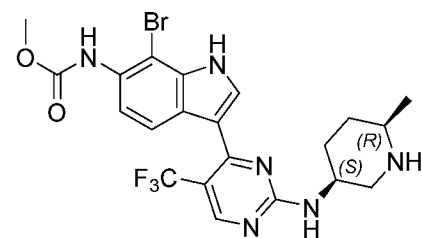
T-140



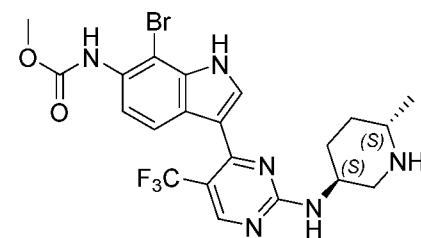
T-141



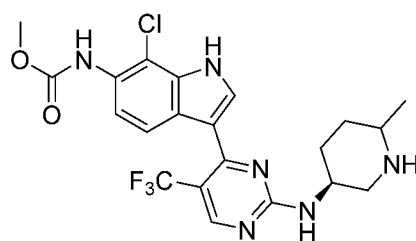
T-142



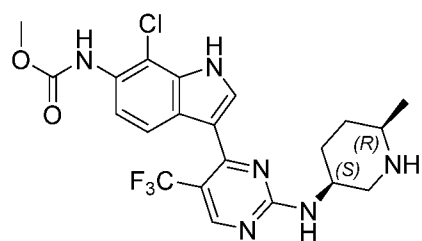
T-143



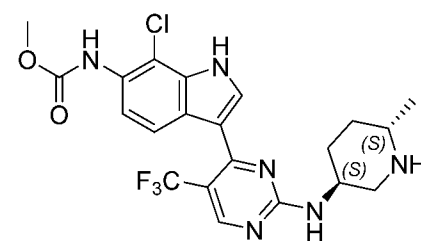
T-144



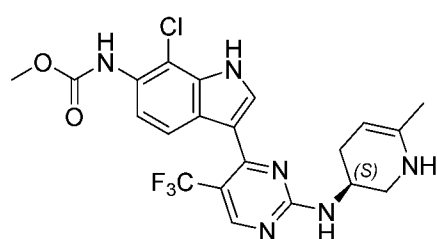
T-145



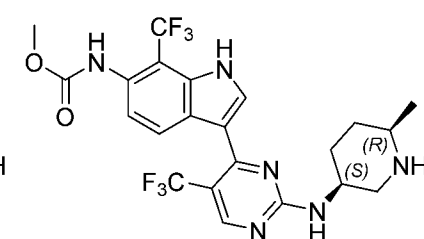
T-146



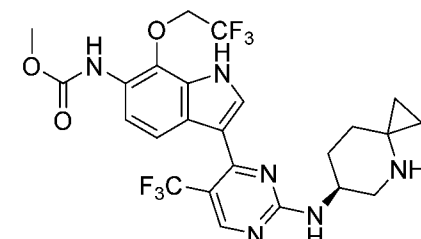
T-147



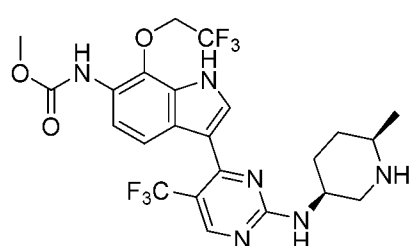
T-148



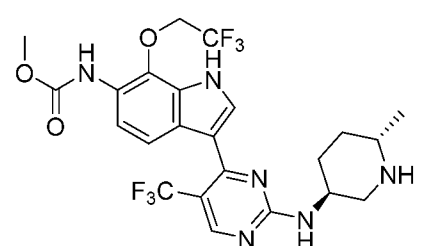
T-149



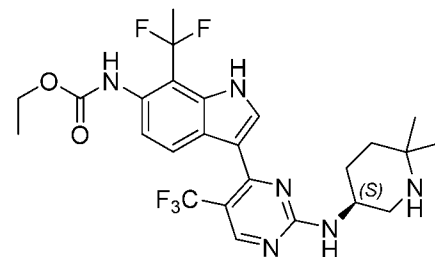
T-150



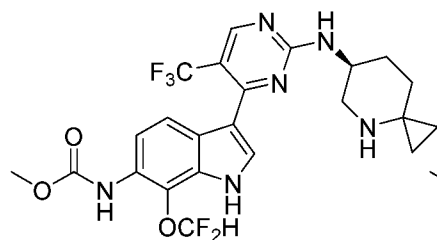
T-151



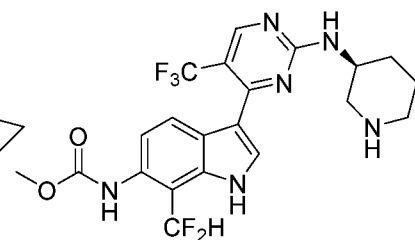
T-152



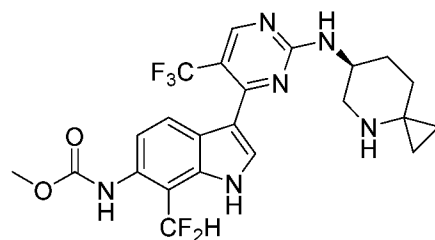
T-153



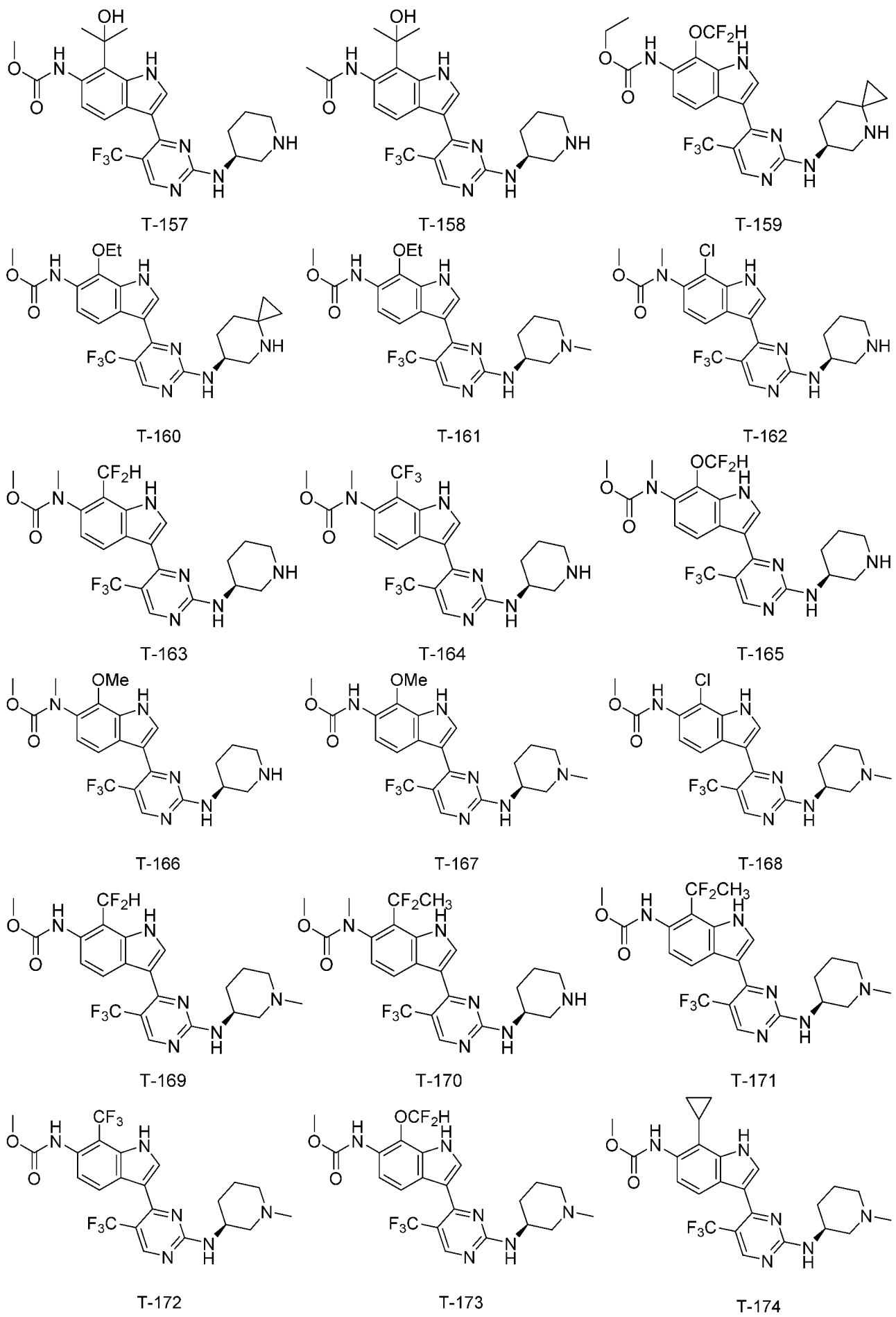
T-154

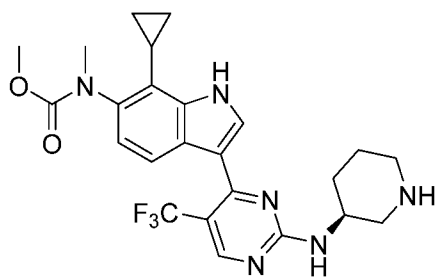


T-155



T-156





T-175

。

【請求項8】如請求項1所述的化合物、或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、互變異構體、水合物或同位素化合物，其中，該藥學上可接受的鹽為無機酸鹽或有機酸鹽；

該無機酸鹽選自下組：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽；

該有機酸鹽選自下組：甲酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、丙酮酸鹽、羥乙酸鹽、乙二酸鹽、丙二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、水楊酸鹽、苦味酸鹽、谷胺酸鹽、抗壞血酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽。

【請求項9】一種藥物組合物，其特徵在於，含有預防和/或治療有效量的請求項1所述的化合物，以及藥學上可接受的載體。

【請求項10】一種請求項1所述的化合物的用途，其特徵在於，用於製備用於調節CDK7激酶活性或預防和/或治療CDK7相關疾病的藥物。

【請求項11】如請求項10所述的用途，其中，所述CDK7相關疾病選自下組：炎症、癌症、心血管疾病、感染、免疫性疾病、代謝性疾病。

【發明圖式】

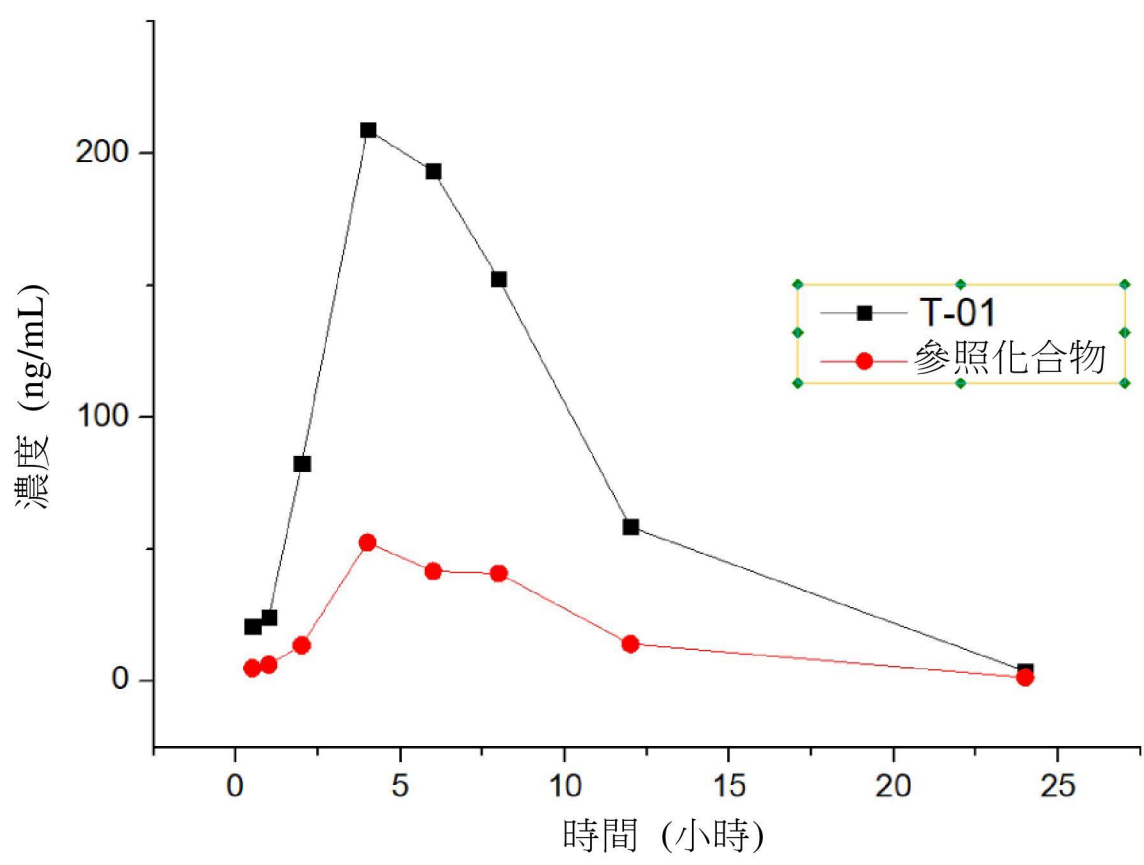


圖 1