(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2023 年 12 月 14 日 (14.12.2023)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2023/237085 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/4035* (2006.01)
C07D 209/44 (2006.01) *A61P 35/04* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/099307

(22) 国际申请日: 2023 年 6 月 9 日 (09.06.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202210654509.2	2022年6月10日 (10.06.2022)	CN
202211126072.1	2022年9月16日 (16.09.2022)	CN
202211340578.2	2022年10月28日 (28.10.2022)	CN
202211397717.5	2022年11月9日 (09.11.2022)	CN
202310040632.X	2023年1月13日 (13.01.2023)	CN
202310363656.9	2023年4月7日 (07.04.2023)	CN

(71) 申请人: 贝达药业股份有限公司 (**BETTA PHARMACEUTICALS CO., LTD**) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。

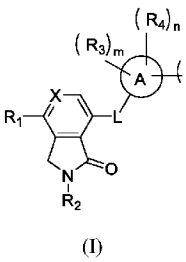
(72) 发明人: 吴颢 (**WU, Hao**); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 吴文茂 (**WU, Wenmao**); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 张展 (**ZHANG, Zhan**); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 许艳杰 (**XU, Yanjie**); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 袁丁 (**YUAN, Ding**); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 卢路 (**LU, Lu**); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 王维 (**WANG, Wei**); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 朱小惯 (**ZHU, Xiaoguan**); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 张泳 (**ZHANG, Yong**); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 张剑 (**ZHANG, Jian**); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 刘相来 (**LIU, Xianglai**); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 周伯君 (**ZHOU, Bojun**); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 周全 (**ZHOU, Quan**); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 兰宏 (**LAN, Hong**); 中国北京市大兴区大兴经济技术开发区地盛北街1号B区29号楼, Beijing 100176 (CN)。 王家炳 (**WANG, Jiabing**); 中国北京市大兴区大兴经济技术开发区地盛北街1号B区29号楼, Beijing 100176 (CN)。 丁列明 (**DING, Lieming**); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO,

(54) **Title:** HPK1 INHIBITOR AND MEDICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: HPK1抑制剂及其在医药上的应用



(I)

(57) **Abstract:** The present invention relates to a compound represented by general formula (I), a stereoisomer, a tautomer, a deuterated compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which has therapeutic activity against cancer. The present invention also relates to a method for preparing the compounds and a pharmaceutical composition containing same.

(57) 摘要: 本发明涉及一种通式(I)所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其具有癌症治疗活性。本发明还涉及这些化合物的制备方法以及包含其的药物组合物。

WO 2023/237085 A1

[见续页]

PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

HPK1 抑制剂及其在医药上的应用

技术领域

本发明涉及医药技术领域，具体涉及式(I)化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其制备方法，含有该化合物的药用组合物，及其作为治疗癌症药物的用途。

背景技术

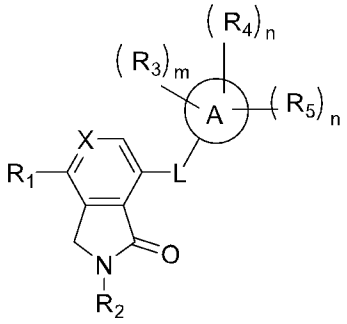
造血祖细胞激酶 1(HPK1)，又称丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶 1(mitogen-activated protein kinase kinase kinase kinase 1,MAP4K1)，是丝/苏氨酸激酶亚家族 Ste20 中的一员，其家族成员还包括 MAP4K2(GCK)、MAP4K3(GLK)、MAP4K4(HGK)、MAP4K5(KHS)和 MAP4K6(MINK)。HPK1 是 B 细胞、T 细胞、树突状细胞活化反应的负调节因子，抑制其表达可以针对性的提高机体抗肿瘤免疫力，其主要表达在造血细胞中，如 T 细胞、B 细胞、树突状细胞、巨噬细胞、肥大细胞、嗜中性粒细胞中。

在 T 细胞中，HPK1 通过 TCR 信号通路调控 T 细胞激活方面的作用。TCR 活化之后，HPK1 与 T 细胞受体蛋白相互作用，被酪氨酸激酶 Zap70 和 Lck 磷酸化，同时会磷酸化 SLP-76 受体蛋白，负调节 TCR 信号，从而抑制 T 细胞激活和增殖。研究发现 HPK1 可以参与许多信号级联反应，包括 MAKP 信号通路、Fas 诱导的细胞凋亡通路及 NF-κB 信号通路。而且，HPK1 还能抑制 AP-1，AP-1 在肿瘤形成和发展中促进细胞的增殖、抑制分化、促进肿瘤细胞侵袭与转移等方面发挥作用。

因此，靶向 HPK1 的药物成为当前药物研发热点领域之一，已有品种进入临床阶段。但目前针对造血祖细胞激酶(HPK1)靶点尚未有上市药物。本发明将提供一种新型结构的小分子 HPK1 抑制剂，具有良好的抗肿瘤活性。

发明内容

本发明提供一种通式(I)所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐：



(I)

其中，

环 A 选自 C_{5-14} 双碳环基、5-14 元双杂环基、C_{10-18} 双环芳基或 10-18 元双环杂芳基；

L 选自键、NH、O 或 S；

R_1 选自 H、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基或 6-18 元杂芳基，所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基或 6-18 元杂芳基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代；R_a 独立地选自 H、羟基、氰基、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、$-C_{0-3}$ 亚烷基-OR_b、-OC(=O)C_{1-6} 烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-SR_b、$-C_{0-3}$ 亚烷基-$N(R_b)_2$、$-C_{0-3}$ 亚烷基-$S(=O)R_b$、$-C_{0-3}$ 亚烷基-$S(=O)_2R_b$、$-C_{0-3}$ 亚烷基-SR_b、$-C_{0-3}$ 亚烷基-$S(R_b)_5$、$-C_{0-3}$ 亚烷基-$C(=O)R_b$、$-C_{0-3}$ 亚烷基-$C(=O)OR_b$、$-C_{0-3}$ 亚烷基-$C(=O)N(R_b)_2$、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、$-C_{0-3}$ 亚烷基-C_{3-14} 环烷基、$-C_{0-3}$ 亚烷基-(3-14 元杂环基)、$-C_{0-3}$ 亚烷基-C_{6-18} 芳基或$-C_{0-3}$ 亚烷基-(5-18 元杂芳基)，所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、$-C_{0-3}$ 亚烷基-C_{3-14} 环烷基、$-C_{0-3}$ 亚烷基-(3-14 元杂环基)、$-C_{0-3}$ 亚烷基-C_{6-18} 芳基或$-C_{0-3}$ 亚烷基-(5-18 元杂芳基) 任选地进一步被一个或多个 R_b 取代，每个 R_b 独立地为 H、卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、$-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$ 烷氧基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_2 选自 H、C_{1-6} 烷基或卤代烷基；

R_3 选自 H、卤素、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、羟基、羟基烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、$-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$、$-(CH_2)_{0-3}$-C_{3-14} 环烷基、$-(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基、$-(CH_2)_{0-3}$-C_{6-18} 芳基或$-(CH_2)_{0-3}$-5-18 元杂芳基，所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、$-(CH_2)_{0-3}$-C_{3-14} 环烷基、$-(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基、$-(CH_2)_{0-3}$-C_{6-18} 芳基或$-(CH_2)_{0-3}$-5-18 元杂芳基任选进一步被一个或多个 R_c 所取代；

R_c 独立地选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟基烷基、$-C_{0-3}$ 亚烷基-$C(=O)R_b$、$-C_{0-3}$ 亚烷基-$C(=O)N(R_b)_2$、$-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$、$-O(CH_2)_{0-3}C_{3-14}$ 环烷基、$-O(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基、C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基和 5-18 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_4 或 R_5 各自独立选自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、$-(CH_2)_{1-3}N(R_b)_2$、C_{2-6} 烯基、C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基或 6-18 元杂芳基，所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、$-(CH_2)_{1-3}N(R_b)_2$、C_{2-6} 烯基、C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基或 6-18 元杂芳基任选进一步被一个或多个 R_d 所取代；

R_4 或 R_5 各自独立的和 A 环直接相连的原子形成 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基或 6-18 元杂芳基，所述 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基或 6-18 元杂芳基任选进一步被一个或多个 R_d 所取代；或

R_4 与 R_5 和 A 环上相连的原子形成 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基或 6-18 元杂芳基，所述 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基或 6-18 元杂芳基任选进一步被一个或多个 R_d 所取代；

R_d 选自 H、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基、C_{1-6} 卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基或羟基烷基；

X 选自 CR_6 或 N；

R_6 选自 H、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

m 选自 0、1、2、3 或 4。

n 选自 0、1 或 2。

一些实施方式中，式（I）中的 R_3 选自 H、卤素、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、羟基、羟基烷基、$-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$、$-(CH_2)_{0-3}$-C_{3-14} 环烷基、$-(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基、$-(CH_2)_{0-3}$-C_{6-18} 芳基或$-(CH_2)_{0-3}$-5-18 元杂芳基，所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、$-(CH_2)_{0-3}$-C_{3-14} 环烷基、$-(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基、$-(CH_2)_{0-3}$-C_{6-18} 芳基或$-(CH_2)_{0-3}$-5-18 元杂芳基任选进一步被一个或多个 R_c 所取代；

所述 R_c 独立地选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟基烷基、$-C_{0-3}$ 亚烷基-$C(=O)R_b$、$-C_{0-3}$ 亚烷基-$C(=O)N(R_b)_2$、$-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$、$-O(CH_2)_{0-3}C_{3-14}$ 环烷基、$-O(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基、C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基和 5-18 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

一些实施方式中，式（I）中的每个 R_b 独立地为 H、卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

所述 R_3 选自 H、卤素、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、羟基、羟基烷基、$-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$、$-(CH_2)_{0-3}$-C_{3-14} 环烷基、$-(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基、$-(CH_2)_{0-3}$-C_{6-18} 芳基或$-(CH_2)_{0-3}$-5-18 元杂芳基，所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、$-(CH_2)_{0-3}$-C_{3-14} 环烷基、$-(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基、$-(CH_2)_{0-3}$-C_{6-18} 芳基或$-(CH_2)_{0-3}$-5-18 元杂芳基任选进一步被一个或多个 R_c 所取代；

所述 R_c 独立地选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟基烷基、$-C_{0-3}$ 亚烷基-$C(=O)R_b$、$-C_{0-3}$ 亚烷基-$C(=O)N(R_b)_2$、$-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$、$-O(CH_2)_{0-}$

$_3$$C_{3-14}$环烷基、-$O(CH_2)_{0-3}$-3-14元杂环基、$C_{3-14}$环烷基、3-14元杂环基、$C_{6-18}$芳基和5-18元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

n选自1或2。

一些实施方式中，式（I）中的每个R_b独立地为H、卤素、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}卤代烷基；

所述R_3选自H、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代烷基、羟基、羟基烷基、-$(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$、-$(CH_2)_{0-3}$-C_{3-14}环烷基、-$(CH_2)_{0-3}$-3-14元杂环基、-$(CH_2)_{0-3}$-C_{6-18}芳基或-$(CH_2)_{0-3}$-5-18元杂芳基，所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、-$(CH_2)_{0-3}$-C_{3-14}环烷基、-$(CH_2)_{0-3}$-3-14元杂环基、-$(CH_2)_{0-3}$-C_{6-18}芳基或-$(CH_2)_{0-3}$-5-18元杂芳基任选进一步被一个或多个R_c所取代；

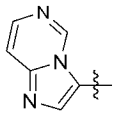
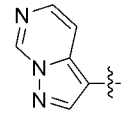
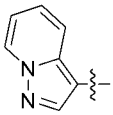
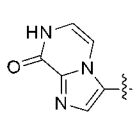
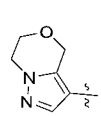
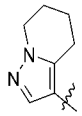
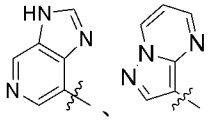
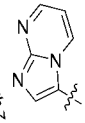
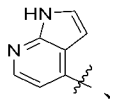
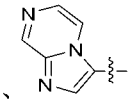
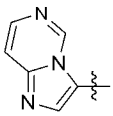
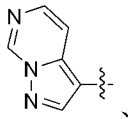
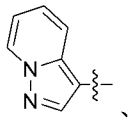
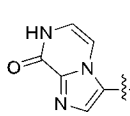
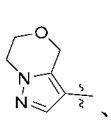
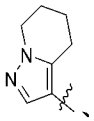
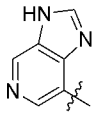
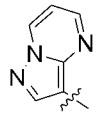
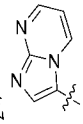
所述R_c独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟基烷基、-C_{0-3}亚烷基-$C(=O)R_b$、-C_{0-3}亚烷基-$C(=O)N(R_b)_2$、-$(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$、-$O(CH_2)_{0-3}$$C_{3-14}$环烷基、-$O(CH_2)_{0-3}$-3-14元杂环基、$C_{3-14}$环烷基、3-14元杂环基、$C_{6-18}$芳基和5-18元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

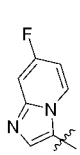
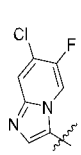
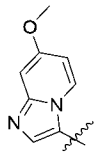
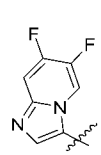
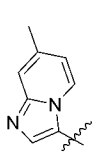
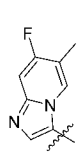
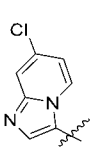
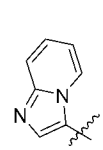
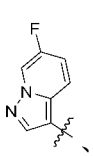
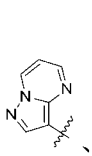
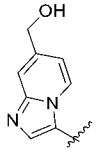
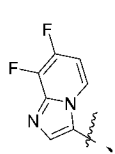
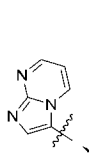
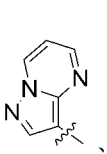
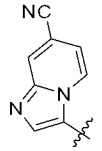
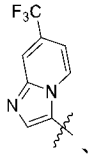
所述n选自1或2。

一些实施方式中，式（I）中的R_4或R_5各自独立的和A环直接相连的原子形成C_{3-14}环烷基、3-14元杂环基、C_{6-18}芳基或6-18元杂芳基，所述C_{3-14}环烷基、3-14元杂环基、C_{6-18}芳基或6-18元杂芳基任选进一步被一个或多个R_d所取代；所述R_d选自H、卤素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{1-6}卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基或羟基烷基。

一些实施方式中，式（I）中的L选自键或NH，优选为NH。

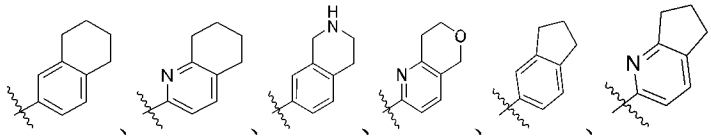
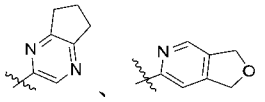
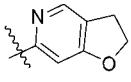
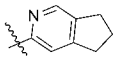
一些实施方式中，式（I）中的R_1选自C_{6-18}芳基或6-18元杂芳基，所述C_{6-18}芳基或6-18元杂芳基任选地进一步被一个或多个R_a取代；R_a独立地选自H、羟基、氰基、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-C_{0-3}亚烷基-OR_b、-$OC(=O)C_{1-6}$烷基、-C_{0-3}亚烷基-$N(R_b)_2$、-C_{0-3}亚烷基-$C(=O)R_b$、-C_{0-3}亚烷基-$C(=O)OR_b$、-C_{0-3}亚烷基-$C(=O)N(R_b)_2$、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基；每个R_b独立地为H、卤素、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$烷氧基、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}卤代烷基。

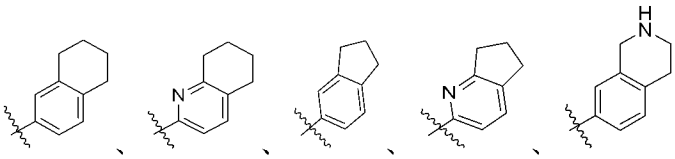
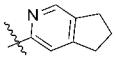
一些实施方式中，式（I）中的 R_1 选自、、、、、、、、、、或，所述、、、、、、、、、、或进一步被一个或多个 R_a 取代；R_a 独立地选自 H、羟基、氰基、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、-C_{0-3} 亚烷基-OR_b、-$OC(=O)C_{1-6}$ 烷基、-C_{0-3} 亚烷基-$N(R_b)_2$、-C_{0-3} 亚烷基-$C(=O)R_b$、-C_{0-3} 亚烷基-$C(=O)OR_b$、-C_{0-3} 亚烷基-$C(=O)N(R_b)_2$、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基；每个 R_b 独立地为 H、卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、-$(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$ 烷氧基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

一些实施方式中，式（I）中的 R_1 选自、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、或。

一些实施方式中，式（I）中的 R_1 选自或。

一些实施方式中，式（I）中的 R_2 优选为 H。

一些实施方式中，式（I）中的环 A 选自 C_{8-10} 双碳环基、8-10 元双杂环烷基、C_{10-12} 双环芳基或 10-12 元双环杂芳基，优选自、、或。

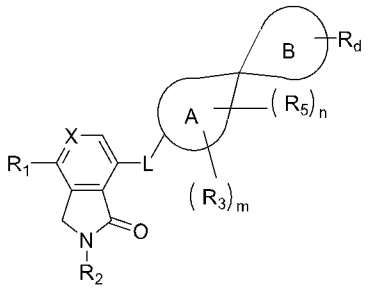
一些实施方式中，式（I）中的环 A 选自 C_{8-10} 双碳环基、8-10 元双杂环烷基、C_{10-12} 双环芳基或 10-12 元双环杂芳基，优选自或。

一些实施方式中，式（I）中的 R_3 选自 H、卤素、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、羟基、羟基烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、$-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$ 环烷基、$-(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基或 $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$，所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、$-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$ 环烷基、$-(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基、卤代烷基、羟基烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基、任选进一步被一个或多个 R_c 所取代；所述 R_c 独立地选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟基烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、$-C_{0-3}$ 亚烷基$-C(=O)R_b$、$-C_{0-3}$ 亚烷基$-C(=O)N(R_b)_2$、$-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$、$-O(CH_2)_{0-3}C_{3-14}$ 环烷基、$-O(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基、C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基和 5-18 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；每个 R_b 独立地为 H、卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、$-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$ 烷氧基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

一些实施方式中，式（I）中的 R_3 为 H、$-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$、氰基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、$-(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基或 C_{1-6} 烷基，所述每个 R_b 独立地为 H、卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基、$-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$ 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷基。

一些实施方式中，式（I）中的 R_4 和 A 环直接相连的原子形成 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基或 6-18 元杂芳基。

一些实施方式中，式（I）选自式（IA）：



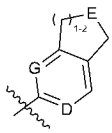
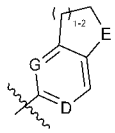
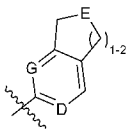
(IA)

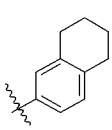
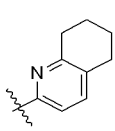
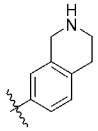
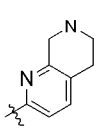
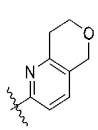
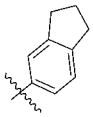
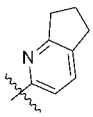
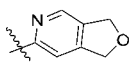
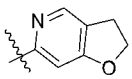
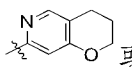
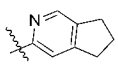
其中，

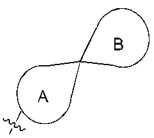
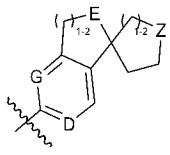
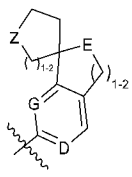
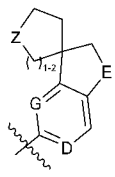
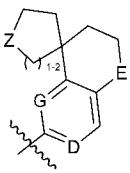
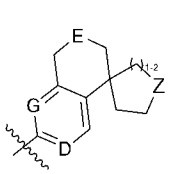
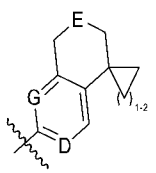
所述环 B 选自 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环烷基、C_{6-18} 芳基或 6-18 元杂芳基；

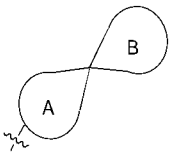
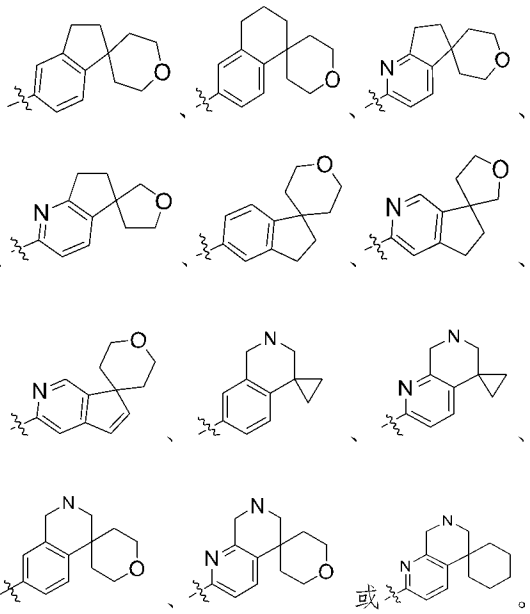
所述 R_1、R_2、R_3、R_5、X、L、A 环、R_d、m、n 的定义同式（I）所述。

一些实施方式中，式（IA）中的环 A 选自 C_{8-10} 双碳环基、8-10 元双杂环烷基、C_{10-12} 双环芳基或 10-12 元双环杂芳基。

一些实施方式中，式（IA）中的环 A 选自 、 或 ，所述 D，E，G 各自独立地选自 C，N 或 O。

一些实施方式中，式（IA）中的环 A 选自 、、、、、、、、、、 或 。

一些实施方式中，式（IA）中的  选自 、、、、 或 ，所述 D，E，G，Z 各自独立地选自 C，N 或 O。

一些实施方式中，式（IA）中的选自或。

一些实施方式中，式（IA）中的R_3选自H、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$环烷基、$-(CH_2)_{0-3}$-3-14元杂环基或$-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$，所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、$-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$环烷基、$-(CH_2)_{0-3}$-3-14元杂环基、卤代烷基或羟基烷基任选进一步被一个或多个R_c所取代；

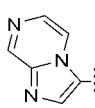
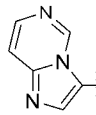
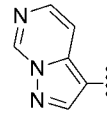
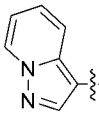
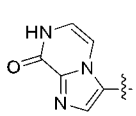
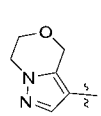
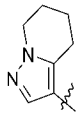
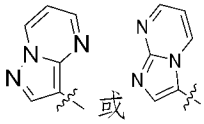
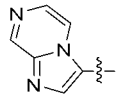
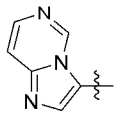
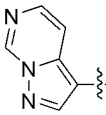
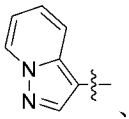
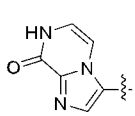
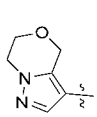
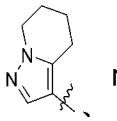
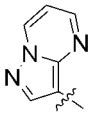
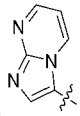
R_c独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟基烷基、$-C_{0-3}$亚烷基$-C(=O)R_b$、$-C_{0-3}$亚烷基$-C(=O)N(R_b)_2$、$-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$、$O(CH_2)_{0-3}C_{3-14}$环烷基、$-O(CH_2)_{0-3}$-3-14元杂环基、C_{3-14}环烷基、3-14元杂环基、C_{6-18}芳基和5-18元杂芳基中的一个或多个取代基所取代，每个R_b独立地为H、卤素、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$烷氧基、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}卤代烷基；

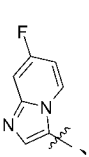
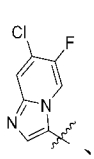
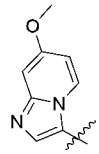
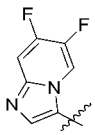
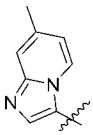
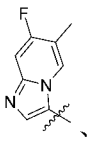
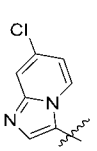
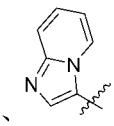
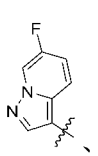
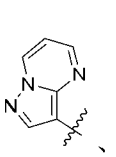
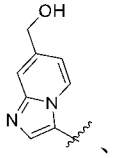
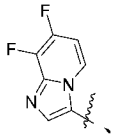
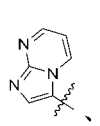
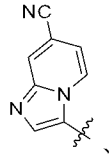
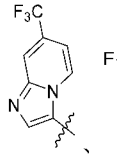
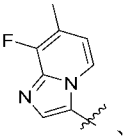
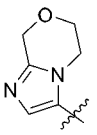
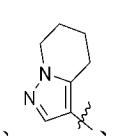
m选自0、1、2或3。

一些实施方式中，式（IA）中的R_3为H、$-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$、氰基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-(CH_2)_{0-3}$-3-14元杂环基或C_{1-6}烷基，所述每个R_b独立地为H、卤素、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、$-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$烷氧基或C_{1-6}卤代烷基。

一些实施方式中，式（IA）中的R_5选自C_{1-6}烷基，所述n选自0或1。

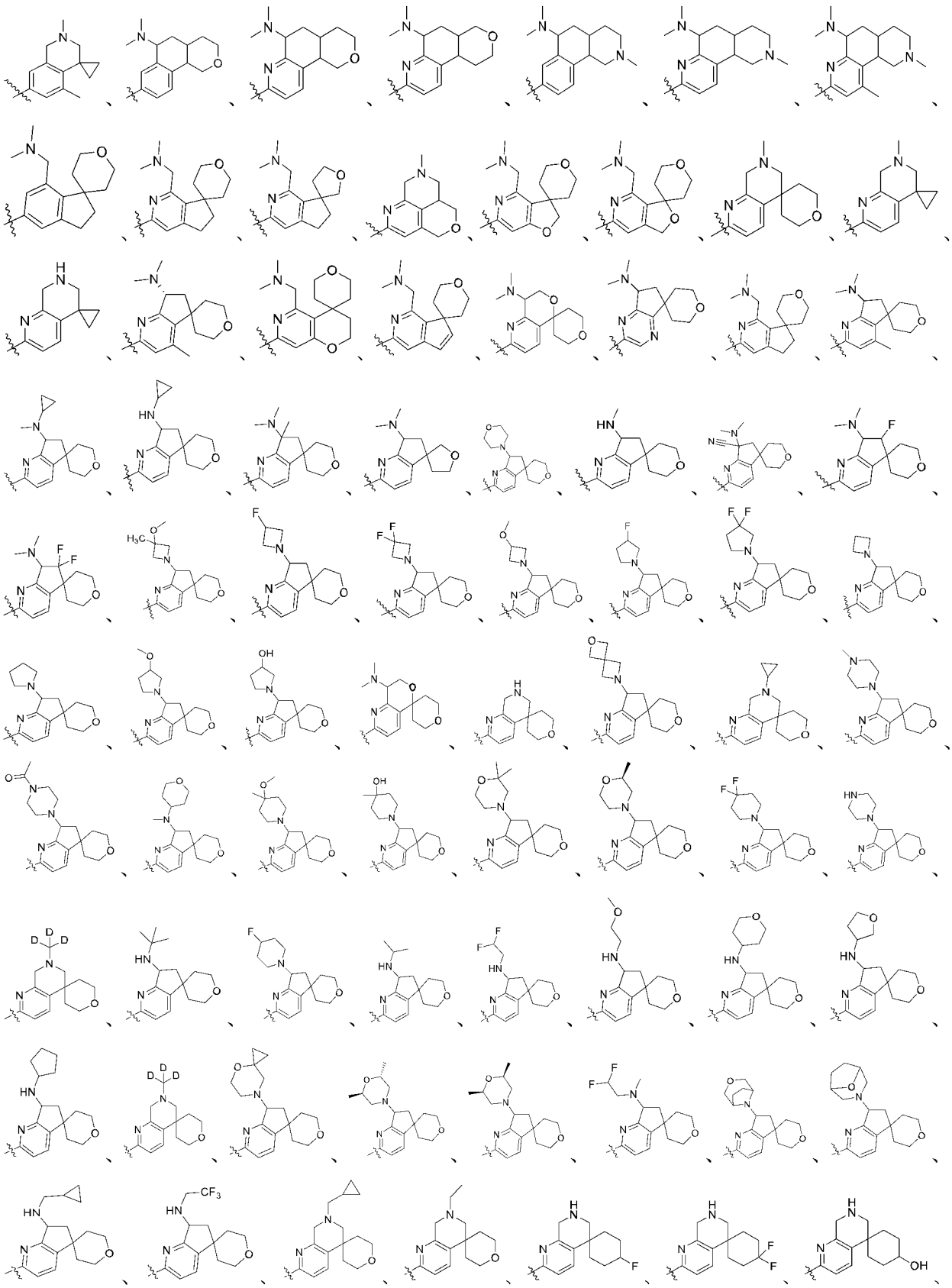
一些实施方式中，式（IA）中的L为NH。

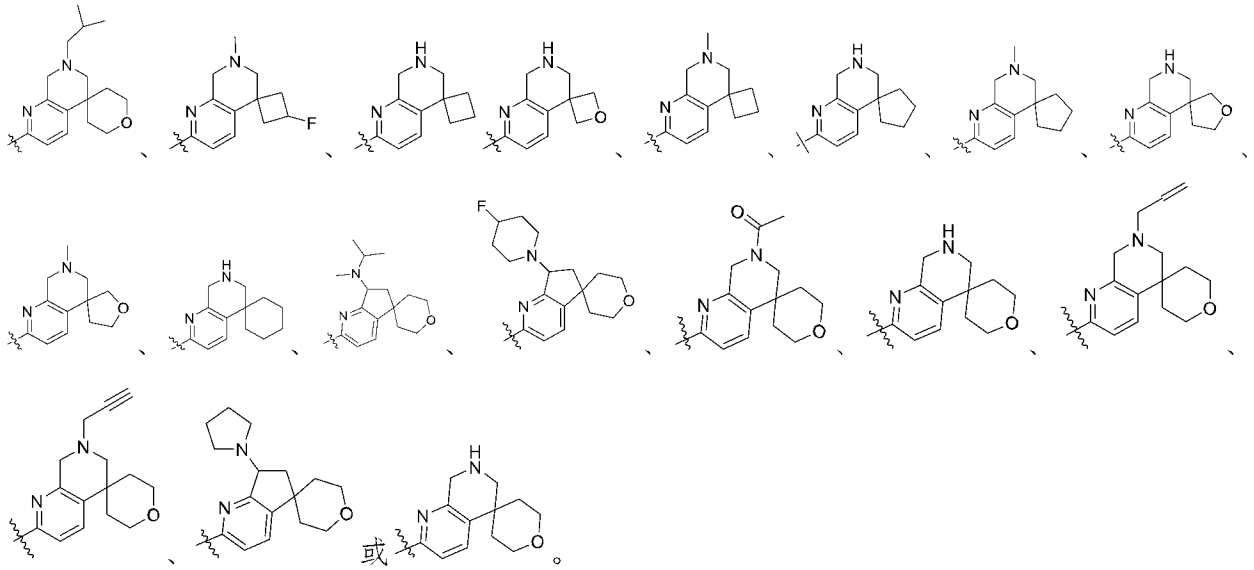
一些实施方式中，式（IA）中的 R_1 选自、、、、、、、、、或，所述、、、、、、、、、或进一步被一个或多个 R_a 取代；R_a 独立地选自 H、羟基、氰基、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、-C_{0-3} 亚烷基-OR_b、-$OC(=O)C_{1-6}$ 烷基、-C_{0-3} 亚烷基-$N(R_b)_2$、-C_{0-3} 亚烷基-$C(=O)R_b$、-C_{0-3} 亚烷基-$C(=O)OR_b$、-C_{0-3} 亚烷基-$C(=O)N(R_b)_2$、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基，每个 R_b 独立地为 H、卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、-$(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$ 烷氧基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

一些实施方式中，式（IA）中的 R_1 选自、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、或。

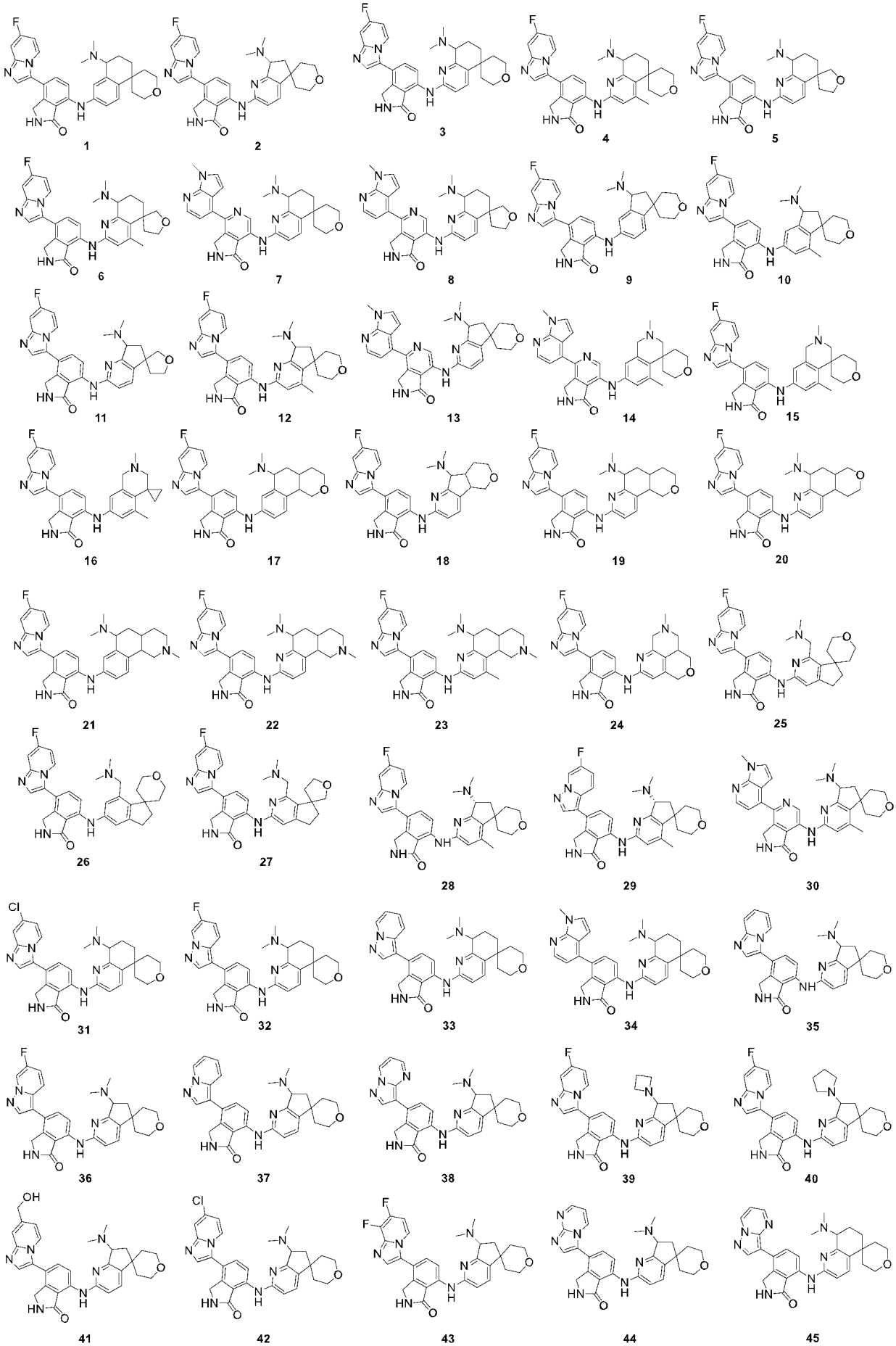
一些实施方式中，式（IA）中的 R_2 为 H。

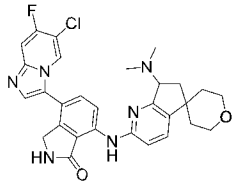
一些实施方式中，式（I）中的选自、、、、、、、、、、、、、、、、、、

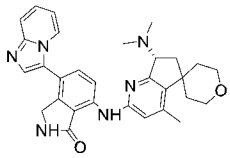


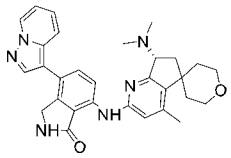


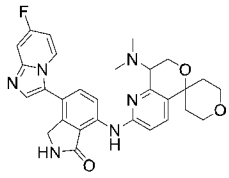
一些实施方式中，式（I）选自：

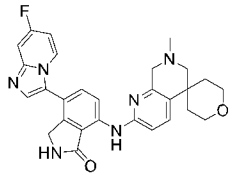

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45

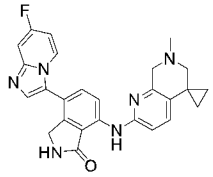

46

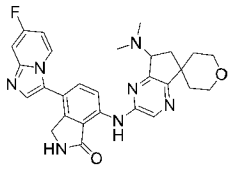

47

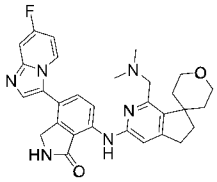

48

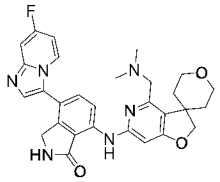

49

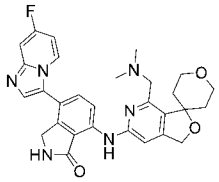

50

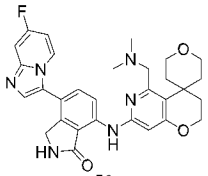

51

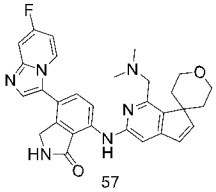

52

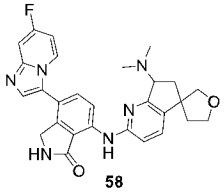

53

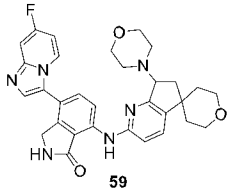

54

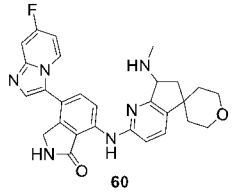

55

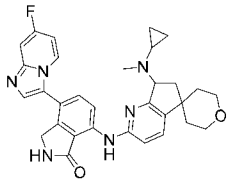

56

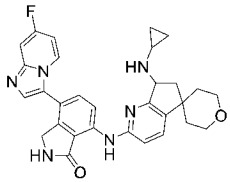

57

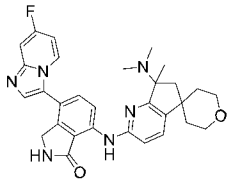

58

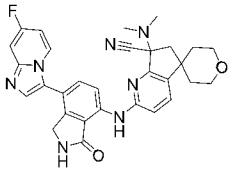

59

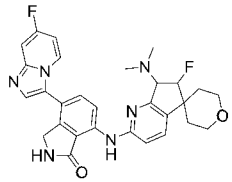

60

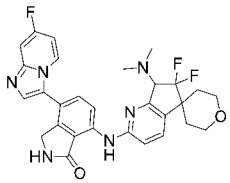

61

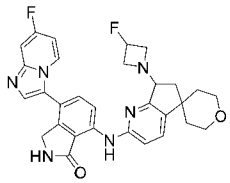

62

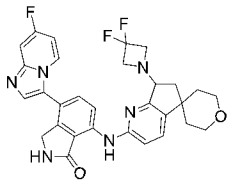

63

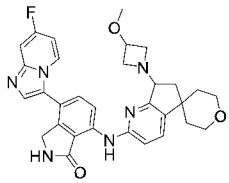

64

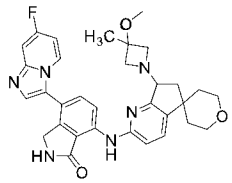

65

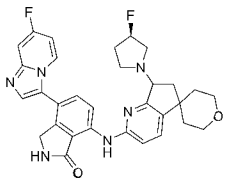

66

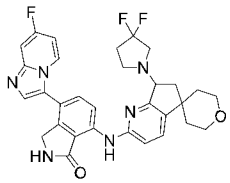

67

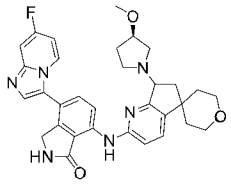

68

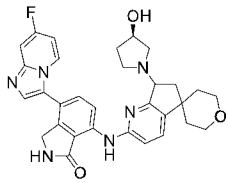

69

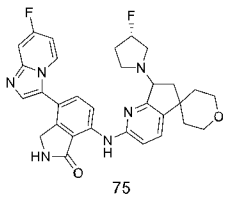

70

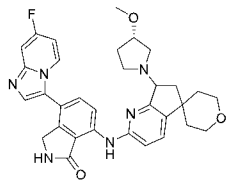

71

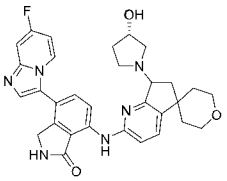

72

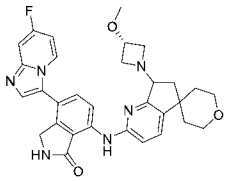

73

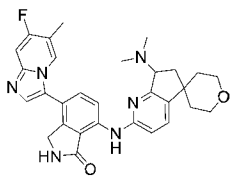

74

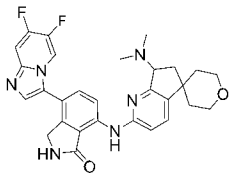

75

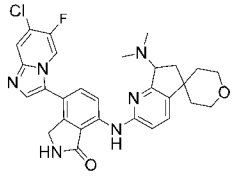

76

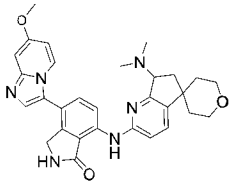

77

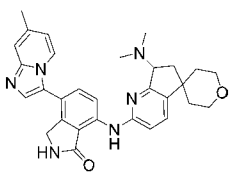

78

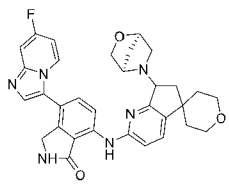

79

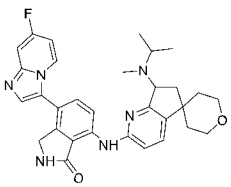

80

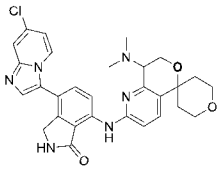

81

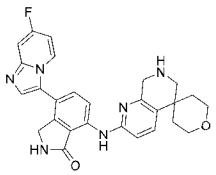

82

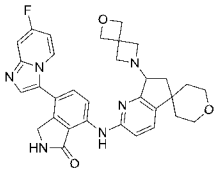

83

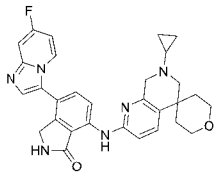

84

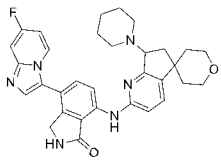

85

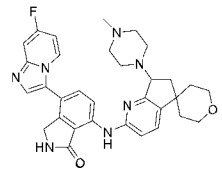

86

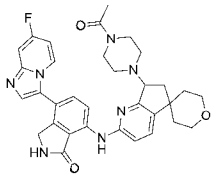

87

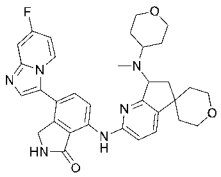

88

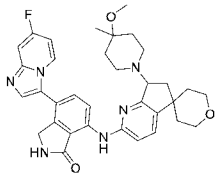

89

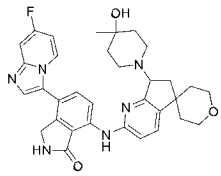

90

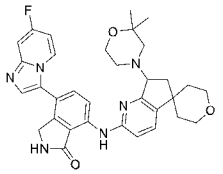

91

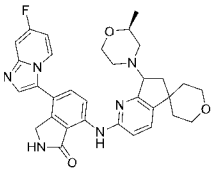

92

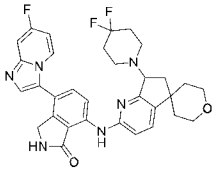

93

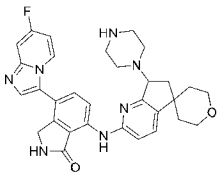

94

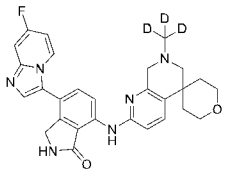

95

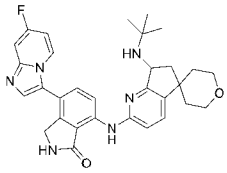

96

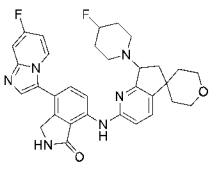

97

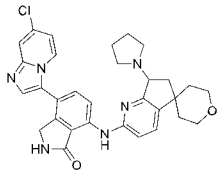

98

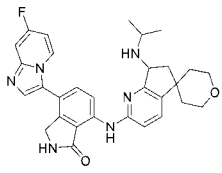

99

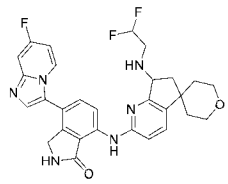

100

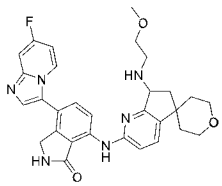

101

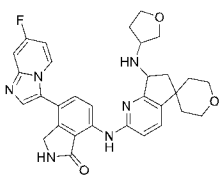

102

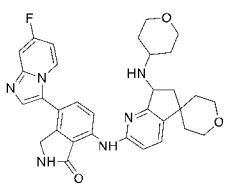

103

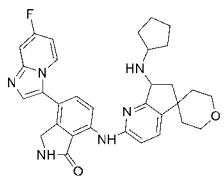

104

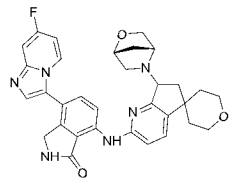

105

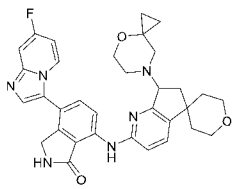

106

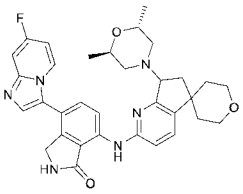

107

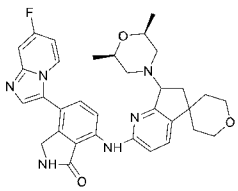

108

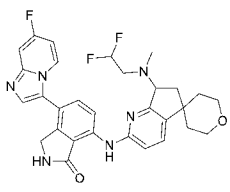

109

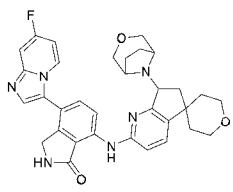

110

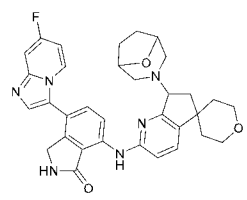

111

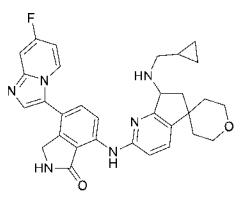

112

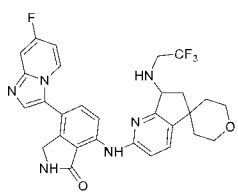

113

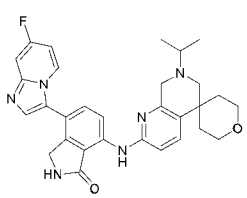

114

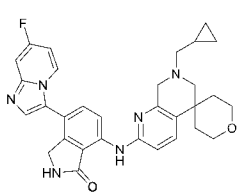

115

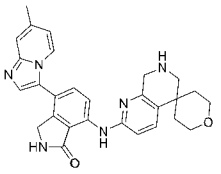

116

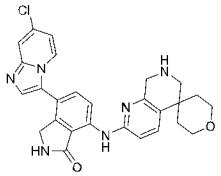

117

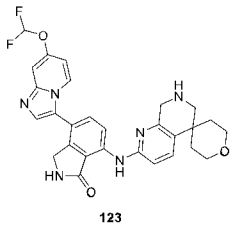

118

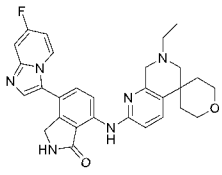

119

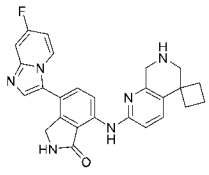

120

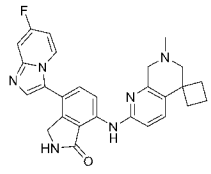

121

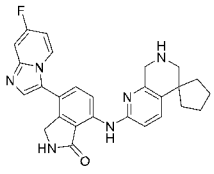

122

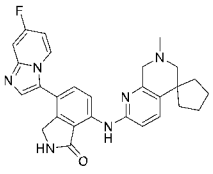

123

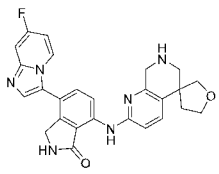

124

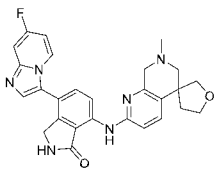

125

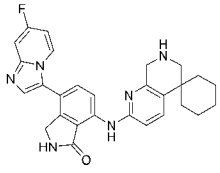

126

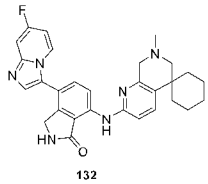

127

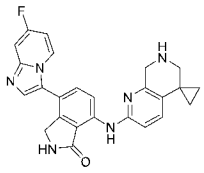

128

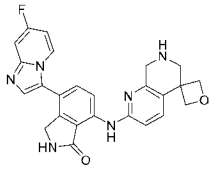

129

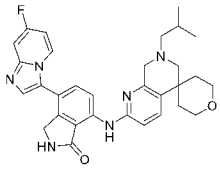

130

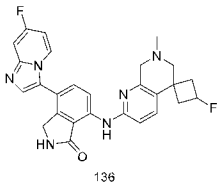

131

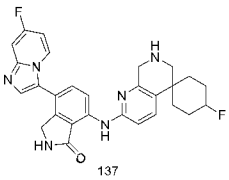

132

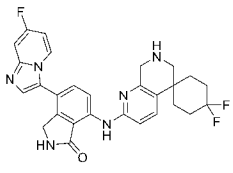

133

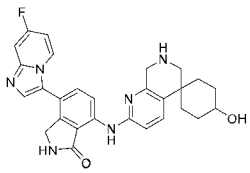

134

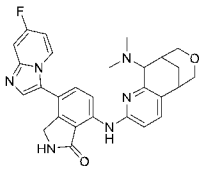

135

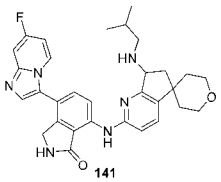

136

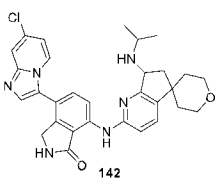

137

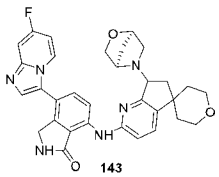

138

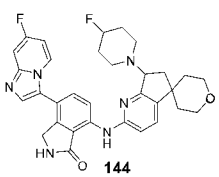

139

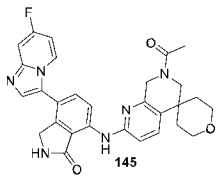

140

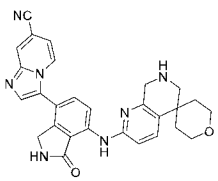

141

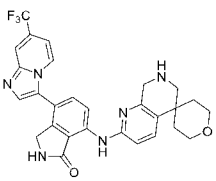

142

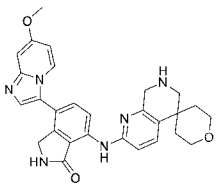

143

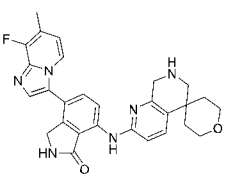

144

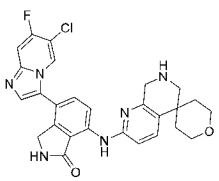

145

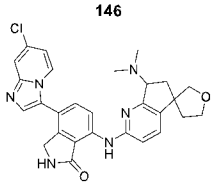

146

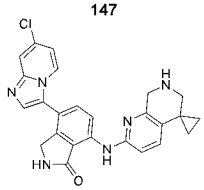

147

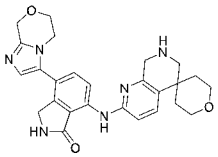

148

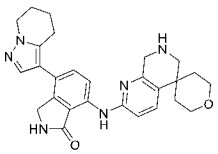

149

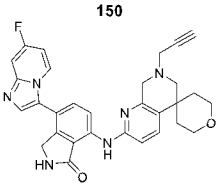

150

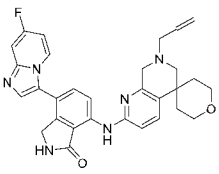

151

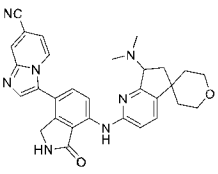

152

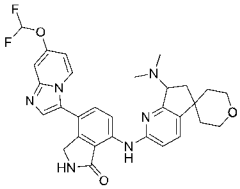

153

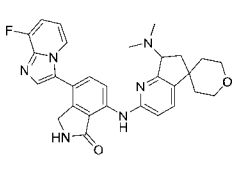

154

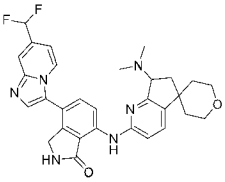

155

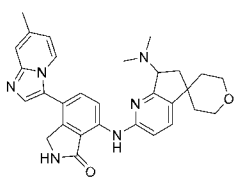

156

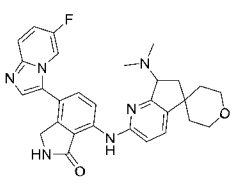

157

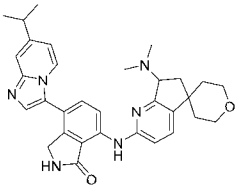

158

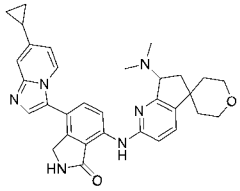

159

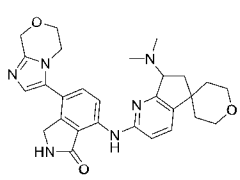

160

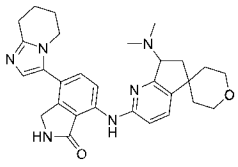

161

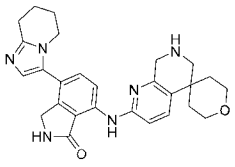

162

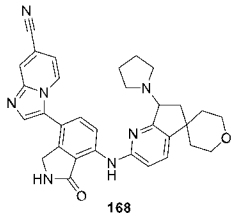

163

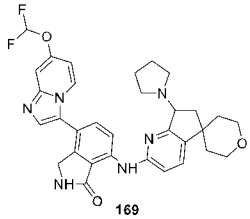

164

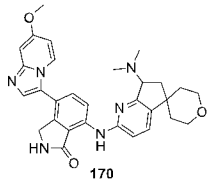

165

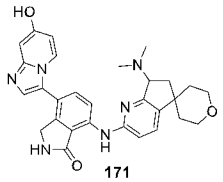

166

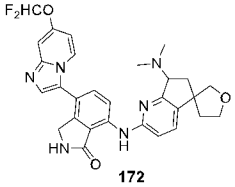

167

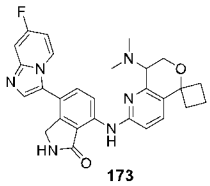

168

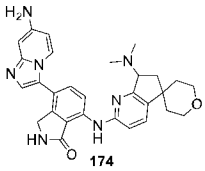

169

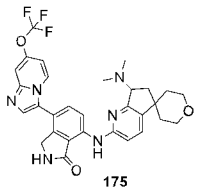

170

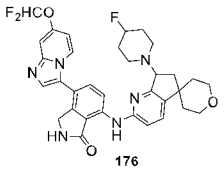

171

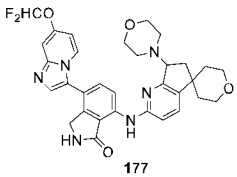

172

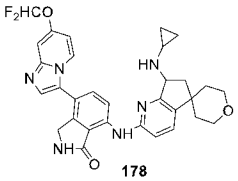

173

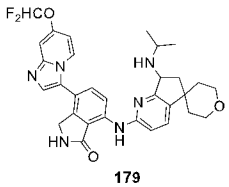

174

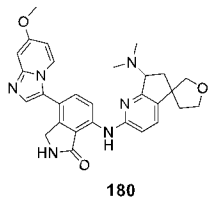

175

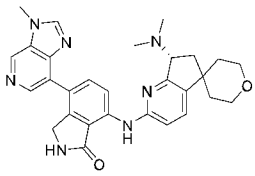

176

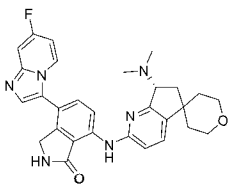

177

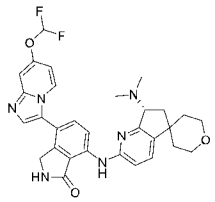

178


179

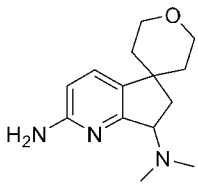

180

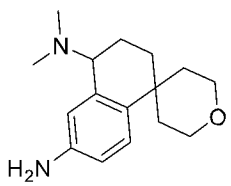

181

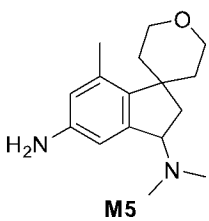

2B

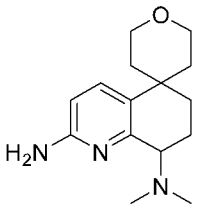

158A

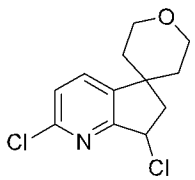
另一方面，本发明提供了合成权利要求式（I）所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代物、或药用盐，其中间体化合物选自：

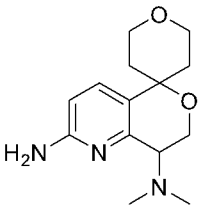
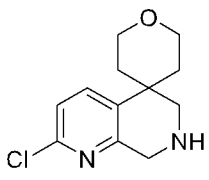
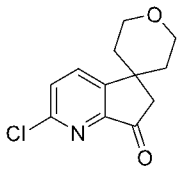
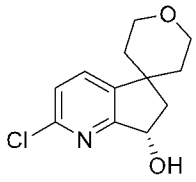
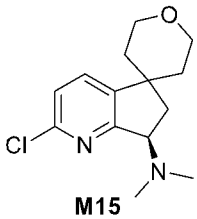

M3


M4


M5


M7


M8


M11、

M12、

M15-3、

M15-4或

M15。

本发明化合物可以高效抑制 HPK1 蛋白功能，诱导 T 细胞中 IL2、IFNγ等细胞因子的分泌，激活免疫系统。另一方面，该类化合物在各种属动物模型中，均具有优秀的口服吸收，在小鼠肿瘤模型上可显著抑制肿瘤细胞的生长，药效远高于目前处于临床阶段的 HPK1 抑制剂。其次，本发明化合物具有选择性强、毒性小、安全窗大的优点，未来有望取得更好的临床药效。

本发明还提供了一种药物组合物，其中，所述药物组合物包含治疗有效量的至少一种式（I）所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐。

本发明提供了结构式（I）所示化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，或其药物组合物在制备药物中的应用。

本发明进一步提供了所述应用的优选技术方案：

作为优选，所述应用为制备治疗和/或预防癌症药物中的应用。

作为优选，所述应用为制备用于治疗由 HPK1 介导的疾病的药物的应用。作为优选，所述疾病是癌症。

作为优选，所述癌症选自乳腺癌、多发性骨髓瘤、膀胱癌、子宫内膜癌、胃癌、宫颈癌、横纹肌肉瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、多形性肺癌、卵巢癌、食管癌、黑色素瘤、结肠直肠癌、肝细胞瘤、头颈部肿瘤、肝胆管细胞癌、骨髓增生异常综合征、恶性胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、徐旺氏细胞瘤、肺鳞状细胞癌、苔藓样角化病、滑膜肉瘤、皮肤癌、胰腺癌、睾丸癌或脂肪肉瘤。

本发明还提供了一种治疗和/或预防疾病的方法，包括向治疗对象施用治疗有效量的至少任意一种结构式（I）所示化合物或含其的药物组合物。

本发明还提供了一种治疗和/或预防由 HPK1 介导的疾病的方法，包括向治疗对象施用治疗有效量的至少任意一种结构式（I）所示化合物或含其的药物组合物。

本发明还提供了一种治疗癌症的方法，包括向治疗对象施用治疗有效量的至少任意一种结构式（I）所示化合物或含其的药物组合物。

作为优选，在上述方法中，所述 HPK1 介导的疾病是癌症。

作为优选，在上述方法中，所述的癌症选自乳腺癌、多发性骨髓瘤、膀胱癌、子宫内膜癌、胃癌、宫颈癌、横纹肌肉瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、多形性肺癌、卵巢癌、食管癌、黑色素瘤、结肠直肠癌、肝细胞瘤、头颈部肿瘤、肝胆管细胞癌、骨髓增生异常综合征、恶性胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、徐旺氏细胞瘤、肺鳞状细胞癌、苔藓样角化病、滑膜肉瘤、皮肤癌、胰腺癌、睾丸癌或脂肪肉瘤。

除非另有说明，所述结构通式中使用的一般化学术语具有通常的含义。

例如，除非另有说明，本发明所用的术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

在本发明中，除非另有说明，“烷基”包括直链或支链的一价饱和烃基。例如，烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、3-(2-甲基)丁基、2-戊基、2-甲基丁基、新戊基、正己基、2-己基、2-甲基戊基等。类似的，“C_{1-6}烷基”中的“$_{1-6}$”是指包含有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链或支链形式排列的基团。

“烷氧基”是指前述的直链或支链烷基的氧醚形式，即-O-烷基。

术语“亚烷基”是指二价烷基连接基团。亚烷基在形式上是指两个C-H键替换为亚烷基与化合物其余部分的连接点的烷烃。类似的，C_{1-3}亚烷基中的“C_{1-3}”是指含有1、2或3个碳原子的亚烷基，包括但不限于亚甲基、1,2-亚乙基、1,3-亚丙基或1,2-亚异丙基。

术语“卤代烷基”是指一个或多个H已经被卤素原子置换的烷基。

术语“氧代”或“氧代基”是指呈二价取代基形式的氧原子，其与C连接时形成羰基，其与杂原子连接时形成亚砜基或砜基或N-氧化物基团。

本发明中，除另有说明，术语“芳香环”、“芳香族环”或“芳香族杂环”即为具有芳香族特征（具有（4n+2）个非定域π电子，其中n为整数）的多不饱和环的碳环或杂环。

术语“芳基”，在本发明中，除非另有说明，是指未取代或取代的包括碳环的原子的单环或稠环芳香基团。优选C_{6-18}芳基，更优选芳基为C_{6-10}的单环或双环的芳香环基团。优选为苯基、萘基。最优选为苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，非限制性实例包括但不限于苯并环戊基。

术语“杂环基”是指具有至少一个含有杂环子的环化烷基或环化烯基的环系统，所述杂原子选自N、O和/或S。所述杂环基可以包括单环或多环（例如具有2、3或4个稠合环、螺环、桥环等）。杂环基可以经由成环碳原子或成环杂原子与化合物其他部分相连接。优选3-14元杂环基，3-14元杂环基中的“3-14元”是指含有3-14个C、N、O或S的成环原子组成的杂环基；更优选3-8元杂环基，更更优选3-6元杂环基。其中氮或硫杂原子可以选择性地被氧化，并且氮杂原子可以选择性地被季铵化。这些杂环基的实例包括但不

限于氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氧代哌嗪基、氧代哌啶基、四氢呋喃基、二氧戊环基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢恶唑基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砜、硫代吗啉基砜基和四氢恶二唑基。所述杂环基可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基。

术语“杂芳基”，在本发明中，除非另有说明，是指具有至少一个杂原子的单环或多环（例如具有 2、3 或 4 个稠合环、螺环、桥环等）芳香族杂环，所述杂原子选自 N、O 和/或 S，并且其中所述氮或硫杂原子可以选择性地被氧化，所述氮杂原子可以选择性地被季铵化。优选 5-18 元杂芳基，其中 5-18 元杂芳基中的“5-18 元”是指含有 5-18 个 C、N、O 或 S 的成环原子组成的杂芳基。更优选的是 5-10 元杂芳基；更更优选的是 5-6 元杂芳基。杂芳基的实例包括但不限于噻吩基、呋喃基、咪唑基、异恶唑基、恶唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、吲哚基、氮杂吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并异恶唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基腺嘌呤、喹啉基或异喹啉基。所述杂芳基可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环。

术语“环烷基”是指具有至少一个环化烷基的环系统。优选 C_{3-14} 环烷基，其中的“C_{3-14}”是指环烷基可以具有 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个成环原子。环烷基可以包括单环和多环（例如具有 2、3 或 4 个稠合环、螺环、桥环等）。一些实施例中环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基等；所述环烷基还可以稠合于芳基、杂环基或杂芳基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基。

术语“双碳环基”是指一价或多价，非芳香族，饱和或部分不饱和环，且不包含杂原子，其中包括 5-14 个碳原子的二环，其中一个环可以带有芳香性，但双碳环基整体不具有芳香性。优选为 7-12 个原子的双碳环，7-12 个原子的双碳环可以是二环[4,5]，[5,5]，[5,6]或[6,6]体系，同时具有 9 或 10 个原子的双碳环可以是二环[5,6]或[6,6]体系。合适的双环碳环基基团包括，但并不限于，稠合双环基，螺双环基和桥双环基。实例进一步包括，但绝不限于，稠合双环[3.3.0]辛烷基，稠合双环[3.1.0]己烷基，1,2,3,4,4a,5,8,8a-八氢萘基，双环[2.2.1]庚烷基等等。一个或多个环上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

术语“双杂环基”是指双环体系，其中环上一个或多个原子独立任选地被杂原子所取代，环可以是完全饱和的或包含一个或多个不饱和度，其中一个环可以带有芳香性，但双杂环基整体不具有芳香性。杂环体系可以在任何杂原子或者碳原子上连接到主结构上从而

形成稳定的化合物。一个或多个环上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。双杂环基基团包括但并不限于，稠合杂双环基，螺杂双环基和桥杂双环基。其中一些实施例是，双环杂环基中每一个环体系包含 3-7 个原子组成的环，即包含 1-6 个碳原子和选自 N，O，P，S 的 1-3 个杂原子，在此 S 或 P 任选地被一个或多个氧原子所取代得到像 SO，SO_2，PO，PO_2 的基团。在一些实施例中，双杂环基包括杂环基稠合杂环基，杂环基稠合碳环基，杂环基稠合杂芳基或杂环基稠合芳基，通过碳环基，杂芳基或杂环基与主结构相连接。

术语“双环芳基”是双环的碳环体系，双环芳环体系以稠合的形式成环，双环芳基环体系整体是芳香族的，其中每一个环体系包含 5-9 个原子。可以包括萘基。一个或多个环上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

术语“双环杂芳基”是双环体系，其中，双环杂芳环体系以稠合的形式成环。其中，双环杂芳环体系整体是芳香性的，环上一个或多个原子独立任选地被杂原子所取代(杂原子选自 N，O，P，S，在此 S 或 P 任选地被一个或多个氧原子所取代得到像 SO，SO_2，PO，PO_2 的基团)。双环杂芳体系可以在任何杂原子或者碳原子上连接到主结构上从而形成稳定的化合物。双环杂芳体系基团可以是 7-15 个原子组成的双环，或 7-10 个原子组成的二环。具有 7-10 个原子的双环可以是二环[4,5]，[5,5]，[5,6]或[6,6]体系。一个或多个环上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

术语“取代的”是指基团中的一个或多个氢原子分别被相同的或者不同的取代基所取代。典型的取代基包括但不限于卤素（F、Cl、Br 或 I）、C_{1-8} 烷基、C_{3-12} 环烷基、$-OR^1$、$-SR^1$、=O、=S、$-C(O)R^1$、$-C(S)R^1$、$=NR^1$、$-C(O)OR^1$、$-C(S)OR^1$、$-NR^1R^2$、$-C(O)NR^1R^2$、氰基、硝基、$-S(O)_2R^1$、$-O-S(O_2)OR^1$、$-O-S(O)_2R^1$、$-OP(O)(OR^1)(OR^2)$；其中 R^1 和 R^2 独立地选自-H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施例中，取代基独立地选自包含-F、-Cl、-Br、-I、-OH、三氟甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、$-SCH_3$、$-SC_2H_5$、甲醛基、$-C(OCH_3)$、氰基、硝基、$-CF_3$、$-OCF_3$、氨基、二甲基氨基、甲硫基、磺酰基和乙酰基的基团。

取代烷基的实例包括但不限于 2,3-二羟基丙基、2-氨基乙基、2-羟乙基、五氯乙基、三氟甲基、甲氧基甲基、五氟乙基、苯基甲基、二恶茂基甲基和哌嗪基甲基。

取代烷氧基的实例包括但不限于 2-羟基乙氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-氨基乙氧基、2,3-二羟基丙氧基、环丙基甲氧基、氨基甲氧基、三氟甲氧基、2-二乙基氨基乙氧基、 2-乙氧基羰基乙氧基、 3-羟基丙氧基。

当一个连接基团的数量为 0 时，比如-$(CH_2)_0$-表示该连接基团为键，$(R_3)_0$ 表示没有该位置没有 R_3 取代，$(R_5)_0$ 表示没有该位置没有 R_5 取代。

术语“药用盐”是指从药学上可接受的无毒的碱或酸制备的盐。

当本发明提供的化合物是酸时，可以从药学上可接受的无毒的碱，包括无机碱和有机碱，方便地制得其相应的盐。从无机碱衍生的盐包括铝、铵、钙、铜（高价和低价）、三价铁、亚铁、锂、镁、锰（高价和低价）、钾、钠、锌之类的盐。特别优选铵、钙、镁、钾和钠的盐。能够衍生成药学上可接受的盐的无毒有机碱包括伯胺、仲胺和叔胺，也包括环胺及含有取代基的胺，如天然存在的和合成的含取代基的胺。能够成盐的其他药学上可接受的无毒有机碱，包括离子交换树脂以及精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N',N'-二苄乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、还原葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、异丙胺、赖氨酸，甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、氯普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。

当本发明提供的化合物是碱时，可以从药学上可接受的无毒的酸，包括无机酸和有机酸，方便制得其相应的盐。这样的酸包括，如，醋酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、草酸、丙酸、乙醇酸、氢碘酸、高氯酸、环己氨磺酸、水杨酸、2-萘磺酸、糖精酸、三氟乙酸、酒石酸和对甲苯磺酸等。较优地，柠檬酸、氢溴酸、甲酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。更优地，甲酸和盐酸。

本发明化合物的药物前体包含在本发明的保护范围内。通常，所述药物前体是指很容易在体内转化成所需化合物的功能性衍生物。例如，本申请化合物的任何药学上可接受的盐、酯、酯的盐或其它衍生物，其在向受体施用后能够直接或间接地提供本申请的化合物或其具有药学活性的代谢物或残基。

本发明所述化合物可能含有一个或多个不对称中心，并可能由此产生非对映异构体和光学异构体。本发明包括所有可能的非对映异构体及其外消旋混合物、其基本上纯的拆分对映异构体、所有可能的几何异构体及其药用盐。

当式（I）所示化合物存在互变异构体时，除非特别声明，本发明包括任何可能的互变异构体和其药用盐，及它们的混合物。

当式（I）所示化合物用较重的同位素（例如氘）替代可能提供某些治疗优势，这是由

于更大的代谢稳定性，例如增加体内半衰期或减少剂量要求。

术语“药物组合物”是指一种或多种本申请的化合物或其药用盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本申请的化合物。

在本发明中，“一”、“一个”、“该”、“至少一个”和“一个或多个”可互换使用。因此，例如，包含“一种”药学上可接受的辅料组成的混合物可以被解释为表示该药物组合物包括“一种或多种”药学上可接受的辅料。

术语“药学上可接受的辅料”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些辅料。合适的辅料是本领域技术人员熟知的，例如碳水化合物、蜡、水溶性和/或水可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。

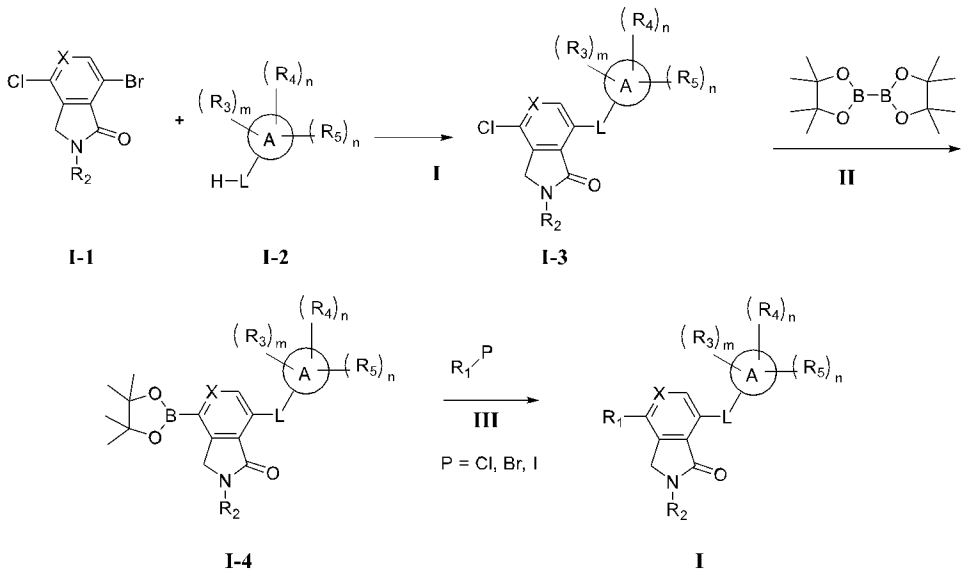
本发明的药物组合物可通过将本申请的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备，例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂，如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

给予本发明化合物或其药用盐或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、局部、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。

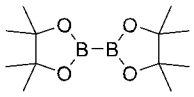
术语“治疗”一般是指获得需要的药理和/或生理效应。该效应根据部分或完全稳定或治愈疾病和/或由于疾病产生的副作用，可以是治疗性的。本文使用的“治疗”涵盖了对患者疾病的任何治疗，包括：(a)抑制疾病的症状，即阻止其发展；或(b)缓解疾病的症状，即，导致疾病或症状退化。

术语“有效量”意指(i)治疗或预防特定疾病、病况或障碍，(ii)减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或(iii)预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本申请化合物的用量。构成“治疗有效量”的本申请化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

合成方案 1：



步骤 I：化合物 I-1 和 I-2 在 Pd 催化剂如 $Pd_2(dba)_3$ 的作用下，经过 Buchwald 偶联反应得到化合物 I-3；

步骤 II：化合物 I-3 与  在 Pd 催化剂如 $Pd_2(dba)_3$ 的作用下进行硼酯化得到 I-4；

步骤 III：化合物 I-4 与  在金属催化剂如 $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ 或 $PdCl_2(dppf)$作用下，经过 Suzuki 偶联反应引入 R_1 即可得到化合物 I，其中 P 为 Cl、Br 或 I。

为使上述内容更清楚、明确，本发明将用以下实施例来进一步阐述本发明的技术方案。以下实施例仅用于说明本发明的具体实施方式，以使本领域的技术人员能够理解本发明，但不用于限制本发明的保护范围。本发明的具体实施方式中，未作特别说明的技术手段或方法等为本领域的常规技术手段或方法等。

除非另有说明，本发明所有的温度均指摄氏度。

实施例中使用了下列缩略语：

DMF：*N*,*N*-二甲基甲酰胺；

NBS：*N*-溴代丁二酰亚胺；

THF：四氢呋喃；

$[PdCl_2(dppf)]$：[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯；

$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$：[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷复合物；

EA：乙酸乙酯；

PE：石油醚；

DCM：二氯甲烷；

MeOH：甲醇；

$Pd_2(dba)_3$：三(二亚苄基丙酮)二钯；

Sphos：2-双环已基磷-2',6'-二甲氧基联苯；

BPO：过氧化(二)苯甲酰；

DMAP：4-二甲氨基吡啶；

MsCl：甲烷磺酰氯；

AIBN：偶氮二异丁腈；

TMSCN：三甲基氰硅烷；

TBAF：四丁基氟化铵；

LDA：二异丙基胺基锂；

TBAF：四丁基氟化铵；

LiHMDS：双三甲基硅基胺基锂；

TMSCl：三甲基氯硅烷；

XantPhos：4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽；

Dioxane：二氧六环；

RT：室温；

$(Boc)_2O$：二碳酸二叔丁酯；

DIBAL-H：二异丁基氢化铝；

RuPhos Pd G3：甲磺酸(2-二环已基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)；

i-PrOH：异丙醇；

PPA：多聚磷酸；

B_2Pin_2：联硼酸频那醇酯；

Noyori catalyst（ss）：(S,S)-N-(对甲苯磺酰)-1,2-二苯乙烷二胺(对异丙基苯)氯化钌(II)；

$BocNH_2$：氨基甲酸叔丁酯；

TFA：三氟乙酸；

TFAA：三氟乙酸酐；

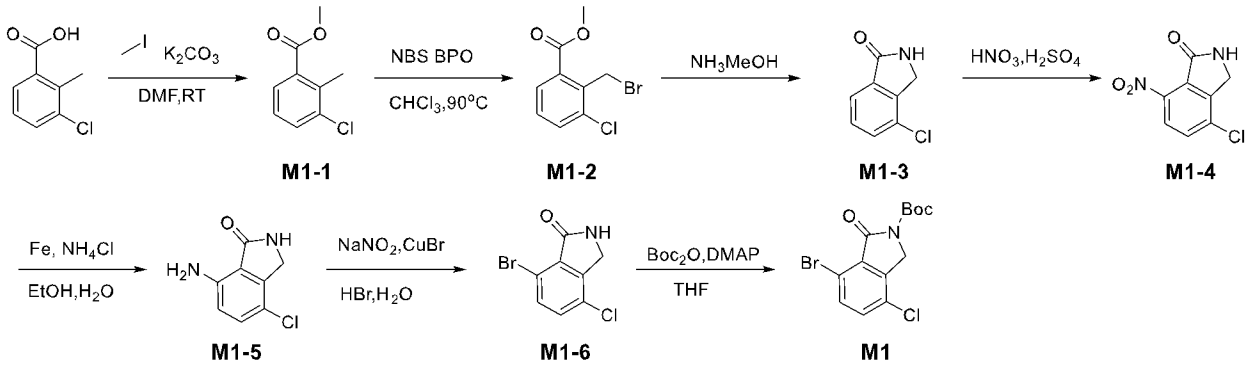
MTBE：甲基叔丁基醚；

$Ti(OEt)_4$：钛酸乙酯；

DMSO：二甲基亚砜；

Solutol/HS15/ Solutol HS15：聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯。

中间体 M1 的合成：



步骤 1：化合物 M1-1 的合成

在室温下，将 3-氯-2-甲基苯甲酸 (200.00 g)，碳酸钾 (405.09 g) 加入到 DMF (1300.00 mL)中，在冰水浴下滴加碘甲烷 (80.28 mL)，在室温下反应 16 h。向反应液中加入 2000 mL 水，用 1000 mL 的 EA 萃取，重复 3 次，合并有机相，有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤六次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到目标化合物 M1-1 (213.00 g，产率 98.41%)。

步骤 2：化合物 M1-2 的合成

在室温下，将化合物 M1-1 (103.00 g)，NBS (109.22 g)，BPO (2.70 g)加入到氯仿 (700.00 mL)中，在 90°C 反应 16 h。向反应液中加入 1000 mL 水，用 1000 mLDCM 萃取，重复 3 次，合并有机相，有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤 3 次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到目标化合物 M1-2 (145.00 g，产率 98.63%)。

步骤 3：化合物 M1-3 的合成

在冰水浴下，将化合物 M1-2 (350.00 g) 加到氨的甲醇(7M，1000.00 mL)溶液中，在冰水浴下，反应 1 h。将反应液浓缩得到固体，固体用水洗涤 3 次，烘干得到目标化合物 M1-3 (213.80 g，产率 96.05%)。

ESI-MS m/z: 167.9 $[M+H]^+$ 。

步骤 4：化合物 M1-4 的合成

在室温下，将化合物 M1-3(100.00 g) 加到浓硫酸 (600.00 mL)中，冰水浴条件下，滴加浓硝酸 (50.00 mL)，在冰水浴下搅拌 1 h，再在室温下搅拌 1 h。将反应液缓慢倒入冰水中，过滤，用水洗涤滤饼三次，将滤饼烘干得到目标化合物 M1-4 (116.08 g，产率 91.51%)。

ESI-MS m/z: 213.0 $[M+H]^+$。

步骤 5：化合物 M1-5 的合成

将化合物 M1-4 (244.00 g)、氯化铵 (368.68 g) 加入到乙醇 (2500.00 mL) 和水 (500.00 mL)中，在 65℃分批加入铁粉 (320.51 g)，在 65℃反应 2 h。将反应液趁热过滤，滤饼用 EA 洗涤六次，滤液浓缩，加入水，有固体析出，过滤，滤饼用水洗涤 3 次，烘干，再用 PE/EA=3/1 打浆，过滤，烘干得到目标化合物 M1-5 (162.00 g，产率 77.29%)。ESI-MS m/z: 183.0 $[M+H]^+$。

步骤 6：化合物 M1-6 的合成

将化合物 M1-5 (129.00 g) 加入溴化氢 (48%的水溶液，900.00 mL)中，在-10℃下滴加亚硝酸钠 (73.11 g) 的水 (600.00 mL)溶液，在-10℃下反应 1 h，加入 CuBr（111.47 g），升温至 80℃，搅拌 1 h。将反应液倒入冰水中，产物析出，过滤，用水洗涤 3 次，烘干滤饼得到目标化合物 M1-6 (143.00 g，产率 82.12%)。

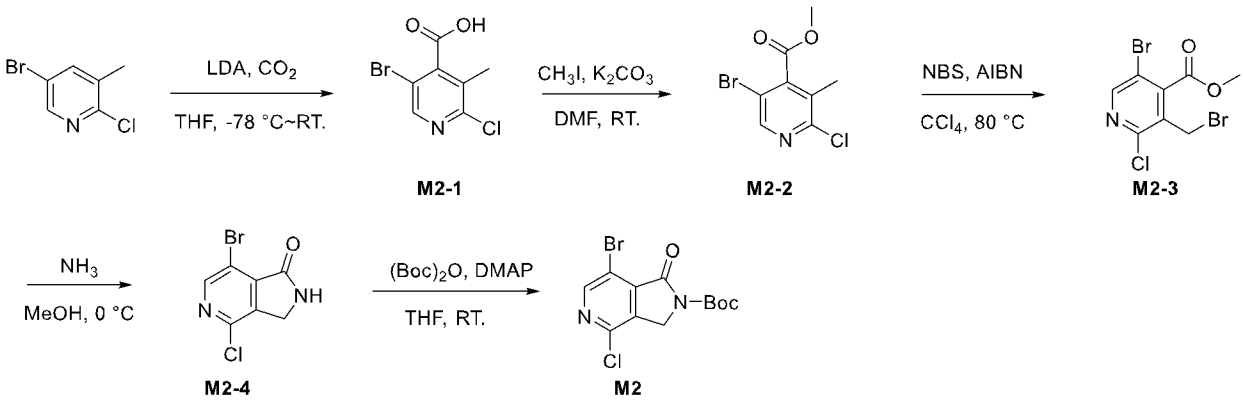
ESI-MS m/z: 247.9 $[M+H]^+$。

步骤 7：化合物 M1 的合成

将化合物 M1-6 (143.00 g)、DMAP (7.09 g) 加入到 THF (1300.00 mL)中，在冰水浴下滴加$(Boc)_2O$ (159.94 mL)，在室温下反应 1 h。将反应液加到水 (1000.00 mL) 中淬灭，用 8000 mL EA 萃取，重复 3 次，合并有机相，用饱和氯化钠水溶液洗涤 3 次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，再用 PE 打浆，过滤，把滤饼烘干得到目标化合物 M1 (185.00 g，产率 92.00%)。

ESI-MS m/z: 289.9 $[M+H]^+$。

中间体 M2 的合成：



步骤 1：化合物 M2-1 的合成

在室温下，将 2-氯-3-甲基-5-溴吡啶 (5.00 g) 溶于 THF (50 mL)中，然后 N_2 保护条件下，-78 ℃条件下缓慢滴加 LDA (14.53 mL，2 M)，保温反应 40 min，后缓慢通入 CO_2，然

后缓慢升至室温反应 40 min，停止反应。用饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应，加入 EA，分液，保留水相，有机相用水反萃 2 次，合并水相，用 HCl 调节 PH 至 4，再用 DCM/i-PrOH=3:1 萃取 5 次，合并有机相，有机相经无水硫酸钠干燥，浓缩得到目标化合物 M2-1 (2.83 g，产率 46.66%)。ESI-MS m/z: 250.5 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 M2-2 的合成

在室温下，将化合物 M2-1 (2.83 g) 溶于 DMF (30 mL)中，加入碳酸钾 (3.12 g)，氮气保护条件下缓慢滴加 CH_3I (2.41 g)，后室温反应 16 h ，停止反应。加水淬灭反应，用 EA 萃取 3 次，合并有机相，有机相经饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，浓缩物经柱层析(PE:EA=20:1)分离得到目标化合物 M2-2（1.80 g，产率 60.23%）。ESI-MS m/z: 265.5 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 M2-3 的合成

在室温下，将化合物 M2-2 (1.50 g) 溶于 CCl_4 (20 mL)中，加入 NBS (2.02 g)，AIBN (90.00 mg)，氮气保护条件下，80 ℃反应 16 h，停止反应。加水淬灭反应，用 DCM 萃取 3 次，合并有机相，有机相经饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，浓缩物经柱层析(PE:EA=20:1)分离得到目标化合物 M2-3(1.80 g, 产率 92.30%)。ESI-MS m/z: 344.4 $[M+H]^+$。

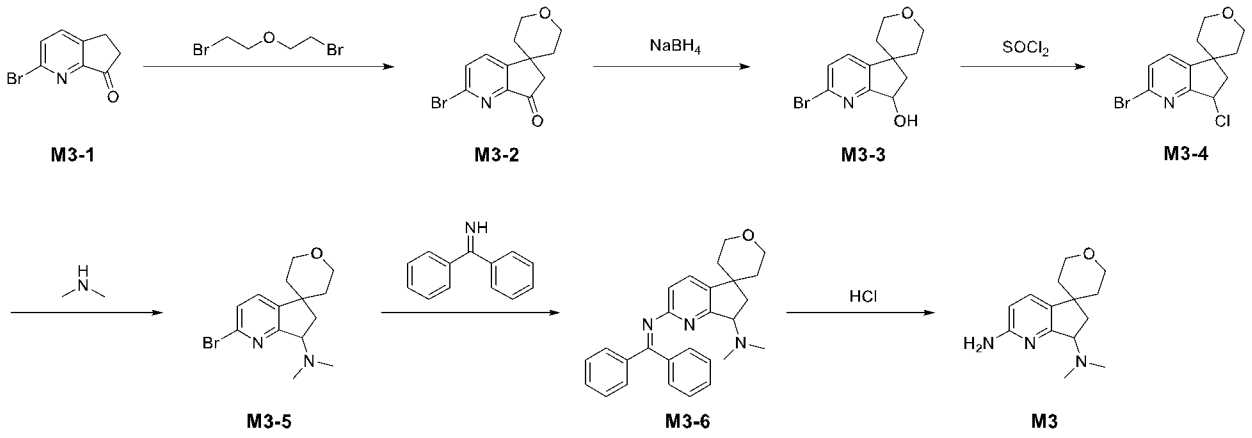
步骤 4：化合物 M2-4 的合成

在室温下，将化合物 M2-3 (1.80 g) 溶于氨的甲醇 (20 mL)中，室温反应 2 h，停止反应。反应液过滤，滤饼用甲醇洗涤，干燥得到目标化合物 M2-4 (1.28 g,产率 98.52%)。ESI-MS m/z: 397.2 $[M+H]^+$。

步骤 5：化合物 M2 的合成

在室温下，将化合物 M2-4 (1.28 g) 溶于 1,4-二氧六环 (60 mL)中，加入 DMAP (70 mg)，后缓慢滴加二碳酸二叔丁酯 (1.40 g) ，室温反应 2 h，停止反应。加水淬灭反应，用 EA 萃取 3 次，合并有机相，有机相经饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，浓缩物经柱层析(PE:EA=20:1)分离得到目标化合物 M2(1.57 g, 产率 87.75%)。ESI-MS m/z: 347.3 $[M+H]^+$。

中间体 M3 的合成



步骤 1：化合物 M3-2 的合成

在氮气保护和-78℃条件下，30 分钟内向 M3-1（1g）的 THF（10 mL）溶液中滴加 LiHMDS（4.95mL，1M/THF），搅拌 30 分钟后加入 TMSCl（0.66mL），搅拌 5 分钟，在 30 分钟内滴加 LiHMDS（9.67mL，1M/THF），升温至-30℃至-20℃，搅拌 30 分钟，加入双(2-溴乙基)醚（1.09g），逐渐升温至室温，搅拌过夜。将反应液用饱和氯化铵溶液淬灭，减压浓缩除去部分溶剂，用 EA 萃取，合并有机层，依次用 1M HCl、水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化（PE:EA＝70:30-65:35），得到化合物 M3-2（246 mg，18%产率）。ESI-MS m/z: 281.99 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 M3-3 的合成

冰浴下，向 M3-2 的 MeOH （6 mL）和 THF（2 mL）溶液中分批加入硼氢化钠（99 mg），撤去冰浴，常温反应 1 小时。加水淬灭，减压浓缩除去部分溶剂，EA 萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到化合物 M3-3（217 mg，88%产率）。ESI-MS m/z: 283.98 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 M3-4 的合成

冰浴下，向 M3-3 的 DCM（5 mL）溶液中滴加氯化亚砜（0.28 mL），撤去冰浴，升温至 40℃，反应 1 小时。减压浓缩，加少量甲醇溶解，用饱和碳酸氢钠溶液调 PH 至碱性，EA 萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化（PE:EA＝85:15），得到化合物 M3-4（148 mg，64%产率）。ESI-MS m/z: 301.96 $[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 M3-5 的合成

常温下，将 M3-4（148 mg），碳酸钾（203 mg）和碘化钾（16 mg）溶于乙腈（5 mL），加入二甲胺（2.45 mL，2M/ THF），升温至 80℃，反应 3 小时。冷却，抽滤，滤液减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH＝95:5），得到化合物 M3-5（85mg，56%产率）。ESI-MS

m/z: 311.02 $[M+H]^+$。

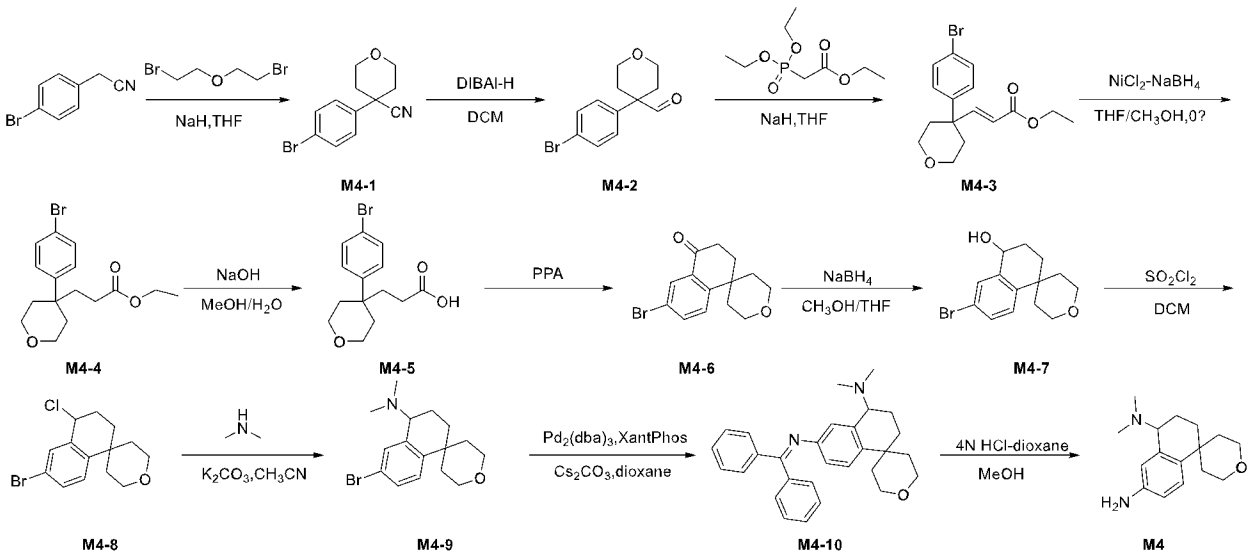
步骤 5：化合物 M3-6 的合成

常温下，将 M3-5（85 mg），二苯甲酮亚胺（59 mg），$Pd_2(dba)_3$（25 mg），XantPhos（32 mg）和碳酸铯（267 mg）溶于 1,4- Dioxane（5 mL），置换氮气，升温至 100℃，反应 6 小时。冷却，抽滤，滤液减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH＝92:8），得到化合物 M3-6（86 mg，77%产率）。ESI-MS m/z: 412.25 $[M+H]^+$。

步骤 6：化合物 M3 的合成

常温下，将 M3-6（86 mg）溶于 MeOH（2 mL），加入盐酸（0.52mL，4M/1,4- Dioxane），升温至 50℃，反应 1 小时。冷却，减压浓缩，加少量甲醇溶解，用饱和碳酸氢钠溶液调 PH 至碱性，EA 萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化（PE:EA＝92:8，1‰氨水），得到化合物 M3（45mg，87%产率）。ESI-MS m/z: 248.15$[M+H]^+$。

中间体 M4 的合成：



步骤 1：化合物 M4-1 的合成

将 NaH (4.62 g，60%含量)分批加入至 DMSO (200 ml)中，N_2 保护下，控温 15-20 度，滴加原料对溴苯乙腈（10.3 g）和 2,2'-二溴二乙醚（12.79 g）的乙醚（50 ml）溶液，滴加时间持续 2 小时。滴完后升至常温反应 12 小时。检测反应完全处理。将反应液缓慢滴加至冰水中，析出固体，过滤，固体水洗，过滤，烘干得目标产物 M4-1 (14.0 g，产率 100%)。ESI-MS m/z: 266.1 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 M4-2 的合成

将原料 M4-1 (6.0 g)溶解于 DCM (100.00 mL) 中，N_2 保护下，降温-78 度，滴加 DIBAL-

H (27.05 mL)，滴完后-65 度继续保温 2 小时。然后缓慢升温至 0 度，搅拌 5 分钟。控温 0 度，滴加 15%的 HCl（9.6 ml）水溶液，然后 RT 反应 2 小时。反应液加水和 DCM 稀释，DCM 萃取（100 ml）3 次，有机相饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩物经柱层析（PE: EA=5:1）分离得到目标产物 M4-2 (3.26 g，产率 53.7%)。

步骤 3：化合物 M4-3 的合成

N_2 保护下，将原料膦酰基乙酸三乙酯(3.30 g) 溶解于 THF (25 mL) 中，分批加入 NaH (0.61g , 60%)，然后 RT 反应 1 小时。降温 0 度，滴加 M4-2 (3.30 g) 的 THF(8 ml)溶液，滴完后 RT 反应 2 小时。反应液加水（30 ml）和 EA（25 ml）稀释，搅拌分层，分出有机相，饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩物经柱层析（PE: EA=5:1）分离得到目标产物 M4-3 (3.73 g，产率 89.7%)。ESI-MS m/z: 340.2 $[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 M4-4 的合成

将原料 M4-3 (4.0 g)和六水合氯化镍 (2.80 g) 加入 THF (40.00 mL) 和 MeOH (10.00 mL) 中，冰浴下，分批加入硼氢化钠 (1.78 g)，加入后颜色变黑，0 度保温 30 分钟，自然升至 RT 反应 30 分钟。处理，反应液加水淬灭，加 EA 萃取（50 ml）2 次，有机相无水硫酸钠干燥，浓缩物经柱层析（PE: EA=5:1）分离得到目标产物 M4-4 (705 mg，产率 17.5%)。ESI-MS m/z: 342.2 $[M+H]^+$。

步骤 5：化合物 M4-5 的合成

将原料 M4-4 (705 mg)溶解于 THF (6.00 mL) 和 MeOH (2.00 mL) 中，加入氢氧化钠 (0.25 g) 的水 (5.00 mL)，RT 反应 2 小时。反应液旋转蒸发去除有机溶剂，加稀 HCl 调 PH=4,析出白色固体，过滤，水洗，烘干得目标产物 M4-5 (545 mg，产率 84.2%)。ESI-MS m/z: 314.2 $[M+H]^+$。

步骤 6：化合物 M4-6 的合成

将原料 M4-5 (520mg)加入多聚磷酸 (5.00 mL) 中，加热 90 度反应 0.5 小时，加冰水和 EA，然后用饱和碳酸氢钠调 PH=8-9，分出有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩物经柱层析（PE: EA=3:1）分离得到目标产物 M4-6 (485 mg，产率 98.9%)。ESI-MS m/z: 296.2 $[M+H]^+$。

步骤 7：化合物 M4-7 的合成

将原料 M4-6 (435.00 mg) 溶解于甲醇(10.00 mL)和四氢呋喃(3.00 mL) 中，降温 0 度，分批加入硼氢化钠 (223.00 mg)，然后 RT 反应 0.5 小时。反应液旋转蒸发去除部分溶剂，加水和 EA 萃取（15ml）3 次，无水硫酸钠干燥，旋干，用 DCM 除水 3 次，得目标产物粗品 M4-7，直接用于下一步反应(404 mg，产率 92.2%)。ESI-MS m/z: 298.2 $[M+H]^+$。

步骤 8：化合物 M4-8 的合成

将原料 M4-7 (405.00 mg) 溶解于二氯甲烷 (12.00 mL) 中，冰浴下，滴加二氯亚砜 (0.49 mL)，然后加热 40 度反应 30 分钟。 反应液加 DCM 稀释，加水（5 ml），饱和碳酸氢钠调 PH=8-9，DCM(15 mL)萃取 3 次，无水硫酸钠干燥，浓缩物经柱层析（PE：EA=20:1）分离得到目标产物 M4-8 (301 mg，产率 70.0%)。ESI-MS m/z: 315.1 $[M+H]^+$。

步骤 9：化合物 M4-9 的合成

将原料 M4-8 (300.00 mg) 溶解于乙腈 (7.00 mL) 中，加入碘化钾 (31.56 mg)，碳酸钾 (394.11 mg)，二甲胺（2 M）(2571.12 mg)，然后封管加热 80 度反应 8 小时。反应液冷却至室温，过滤，EA 洗涤，滤液旋干，浓缩物经柱层析（PE：EA=1:1）分离得到目标产物 M4-9 (263 mg，产率 85.3%)。ESI-MS m/z: 324.2 $[M+H]^+$。

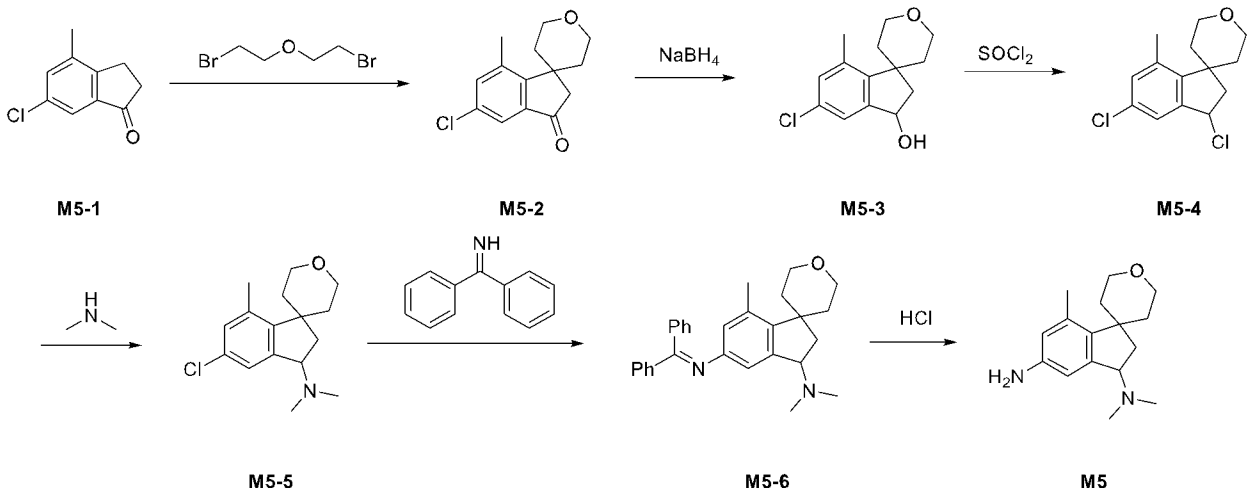
步骤 10：化合物 M4-10 的合成

N2 保护下，将原料 M4-9 (300.00 mg)，二苯甲酮亚胺 (184.44 mg)，碳酸铯 (602.90 mg)，4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (26.79 mg) 加入至 1,4-二氧六环 (8.00 mL) 中，N_2 鼓泡，加热 100 度反应 12 小时。反应液直接过滤，滤饼用 EA 洗涤，滤液旋干，浓缩物经柱层析（DCM:CH_3OH =20:1）分离得到目标产物 M4-10 (253 mg，产率 64.4%)。ESI-MS m/z: 425.6 $[M+H]^+$。

步骤 11：化合物 M4 的合成

将原料 M4-10 (304.00 mg，95%) 溶解于甲醇 (5.00 mL) 中，加入盐酸（4M 的二氧六环溶液）（0.51 mL，4.00 mol/L），RT 反应 1 小时。反应液旋干，然后加少量甲醇（0.5 ml），加 EA（10 ml）析出固体，过滤，滤饼用 EA 洗涤，固体用水溶解，饱和碳酸氢钠调 PH=8，DCM:CH_3OH=10:1 萃取（15 ml）4 次，有机相用无水硫酸钠干燥，旋干得目标产物 M4 (118 mg，产率 66.6%)。ESI-MS m/z:261.4 $[M+H]^+$。

中间体 M5 的合成：



步骤 1：化合物 M5-2 的合成

在氮气保护和-78℃条件下，30 分钟内向 M5-1（4 g）的 THF（80 mL）溶液中滴加 LiHMDS（23.25mL，1M/THF），搅拌 30 分钟后加入 TMSCl（3.09 mL），搅拌 5 分钟，在 30 分钟内滴加 LiHMDS（55.36 mL，1M/THF），升温至-30℃至-20℃，搅拌 30 分钟，加入双(2-溴乙基)醚（5.39g），逐渐升温至室温，搅拌过夜。将反应液用饱和氯化铵溶液淬灭，减压浓缩除去部分溶剂，用 EA 萃取，合并有机层，依次用 1M HCl、水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化（PE:EA＝75:25-65:35），得到化合物 M5-2（1.63g，29%产率）。

步骤 2：化合物 M5-3 的合成

冰浴下，向 M5-2（1.63 g）的 MeOH（10 mL）和 THF（6 mL）溶液中分批加入硼氢化钠（0.74 g），撤去冰浴，常温反应 1 小时。加水淬灭，减压浓缩除去部分溶剂，EA 萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到化合物 M5-3（1.60 g，97%产率）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.15 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.03 – 3.92 (m, 2H), 3.67-3.61 (m, 2H), 2.6-2.61 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.54-1.51 (m, 1H), 1.26-1.22 (m, 1H).

步骤 3：化合物 M5-4 的合成

冰浴下，向 M5-3（1.76 g）的 DCM（20 mL）溶液中滴加氯化亚砜（2.53 mL），撤去冰浴，升温至 40℃，反应 1 小时。减压浓缩，加少量甲醇溶解，用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至碱性，EA 萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化（PE:EA＝85:15），得到化合物 M5-4（1.72 g，91%产率）。

步骤 4：化合物 M5-5 的合成

常温下，将 M5-4（1.72 g），碳酸钾（1.75 g）和碘化钾（0.11 g）溶于乙腈（20 mL），

加入二甲胺（4.77 mL，2M/ THF），升温至 80°C，反应 3 小时。冷却，抽滤，滤液减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH＝96:4），得到化合物 M5-5（1.18 g，66%产率）。ESI-MS m/z: 280.2 $[M+H]^+$。

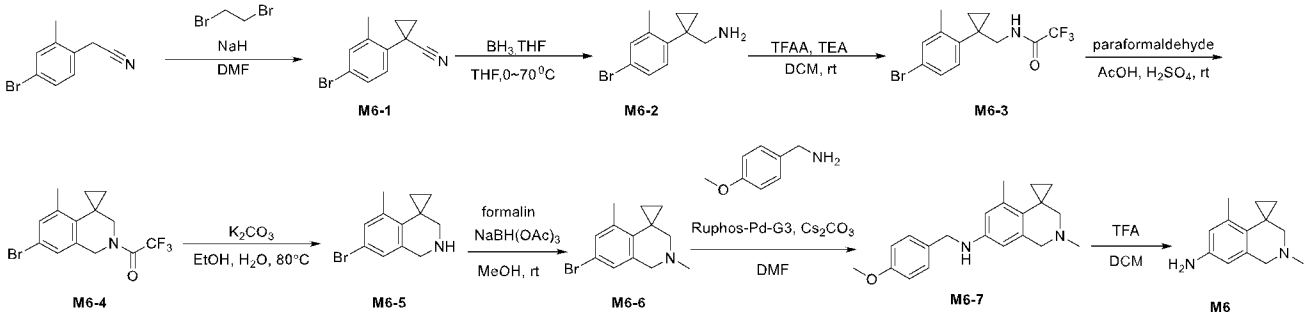
步骤 5：化合物 M5-6 的合成

常温下，将 M5-5（300 mg），二苯甲酮亚胺（251 mg），RuPhos Pd G3（77 mg）和碳酸铯（904 mg）溶于二甲苯（10 mL），置换氮气，升温至 120°C，反应 6 小时。冷却，抽滤，滤液减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH = 93:7），得到化合物 M5-6（303 mg，77%产率）。ESI-MS m/z: 425.3 $[M+H]^+$。

步骤 6：化合物 M5 的合成

常温下，将 M5-6（363 mg）溶于 MeOH（5 mL），加入盐酸（5mL，4M/1,4- Dioxane），升温至 50°C，反应 2 小时。冷却，减压浓缩，加少量甲醇溶解，用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至碱性，EA 萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化（PE:EA＝92:8，1‰氨水），得到化合物 M5（186 mg，83%产率）。ESI-MS m/z: 261.3 $[M+H]^+$。

中间体 M6 的合成：



步骤 1：化合物 M6-1 的合成

在室温下，将 NaH (2.86 g) 加入到 DMF (100.00 mL)中，然后 N_2 置换，冰水浴条件下，滴加入 2-（4-溴-2-甲基苯基）乙腈(5.00 g)溶于 10 mL 的 DMF 溶液，继续保温反应 15 min，滴加入 1,2-二溴乙烷 (6.71 g)溶于 10 mL 的 DMF 溶液，撤去冰水浴，室温反应 2 h。将反应液加入 300 mL 冰水中，然后再用 150 mL 萃取 3 次，合并有机相，饱和氯化钠洗涤，有机相浓缩，浓缩物经柱层析（PE：EA=95:5~90:10）分离纯化得到目标产物 M6-1（4.25 g，75.63%）。ESI-MS m/z: 236.0 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 M6-2 的合成

在室温下，将化合物 M6-1 (26.84 g)溶于 THF/四氢呋喃(270.00 mL) 中，氮气置换，氮

气保护、冰水浴条件下，缓慢滴加 BH_3.THF (568.38 mL)，继续保温反应 15 min，撤去冰水浴，回流反应 5 h。将反应液冷却，用 1M 的 HCl 调节 PH 至 2~3，然后将反应液继续回流反应 1 h。，然后用饱和碳酸氢钠调节 PH 至 8~9，之后用 EA 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，有机相浓缩得到目标产物 M6-2 (28.80 g)。ESI-MS m/z: 240.0 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 M6-3 的合成

在室温下，将化合物 M6-2 (25.50 g)溶于二氯甲烷(300.00 mL)中，氮气保护条件下，冰水浴条件下加入三乙胺(44.28 mL)，之后缓慢滴加 TFAA (22.14 mL)，室温反应 3 h。将反应液加入一定量的冰水中，用 DCM 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，有机相浓缩得粗品，拌样，柱层析(PE:EA=95:5~91:9)得到目标产物(20.60 g，产率 57.71%)。ESI-MS m/z: 336.1$[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 M6-4 的合成

在室温下，将化合物 M6-3 (15.60 g) 溶于 HOAc (206.00 mL)中，氮气保护条件下，冰水浴条件下缓慢滴加浓硫酸(138.00 mL)，保温反应 0.5 h，之后分批次加入多聚甲醛(2.09 g)，回温至室温反应 16 h。将反应液缓慢倒入一定量的冰水中，用 EA 萃取 3 次，合并有机相，有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤，饱和食盐水洗涤，有机相浓缩得粗品，拌样，柱层析（PE:EA=100:0~91:9)得到目标产物 M6-4 (6.00 g，产率 37.13%)。ESI-MS m/z: 348.0 $[M+H]^+$。

步骤 5：化合物 M6-5 的合成

在室温下，将化合物 M6-4 (8.20 g)溶于 EtOH (147.00 mL)和 H_2O (49.00 mL)中，加入碳酸钾(16.28 g)，80℃反应 1 h。反应液冷却至室温，旋蒸除去乙醇，之后用 EA 萃取 3 次，饱和食盐水洗涤 3 次，无水硫酸钠干燥，有机相浓缩得目标产物 M6-5 (5.70 g，产率 95.98%)。ESI-MS m/z: 252.0 $[M+H]^+$。

步骤 6：化合物 M6-6 的合成

在室温下，将化合物 M6-5 (5.70 g)溶于甲醇(57.00 mL)和 HOAc (38.00 mL)中，氮气保护条件下，冰水浴条件下缓慢滴加甲醛水溶液 37% (2.75 g)，保温反应 1 h，之后分批次加入三乙酰氧基硼氢化钠(14.37 g)，然后回温至室温反应 2 h。将反应液 PH 用饱和碳酸氢钠溶液调节至 8~9，然后用 EA 萃取 2~3 次，合并有机相，饱和碳酸氢钠洗涤，饱和食盐水洗涤，有机相浓缩得到粗品，粗品经柱层析（DCM:MeOH=100:0~95:5)纯化得到目标产物 M6-6 (4.80 g，79.77%)。ESI-MS m/z: 266.1 $[M+H]^+$。

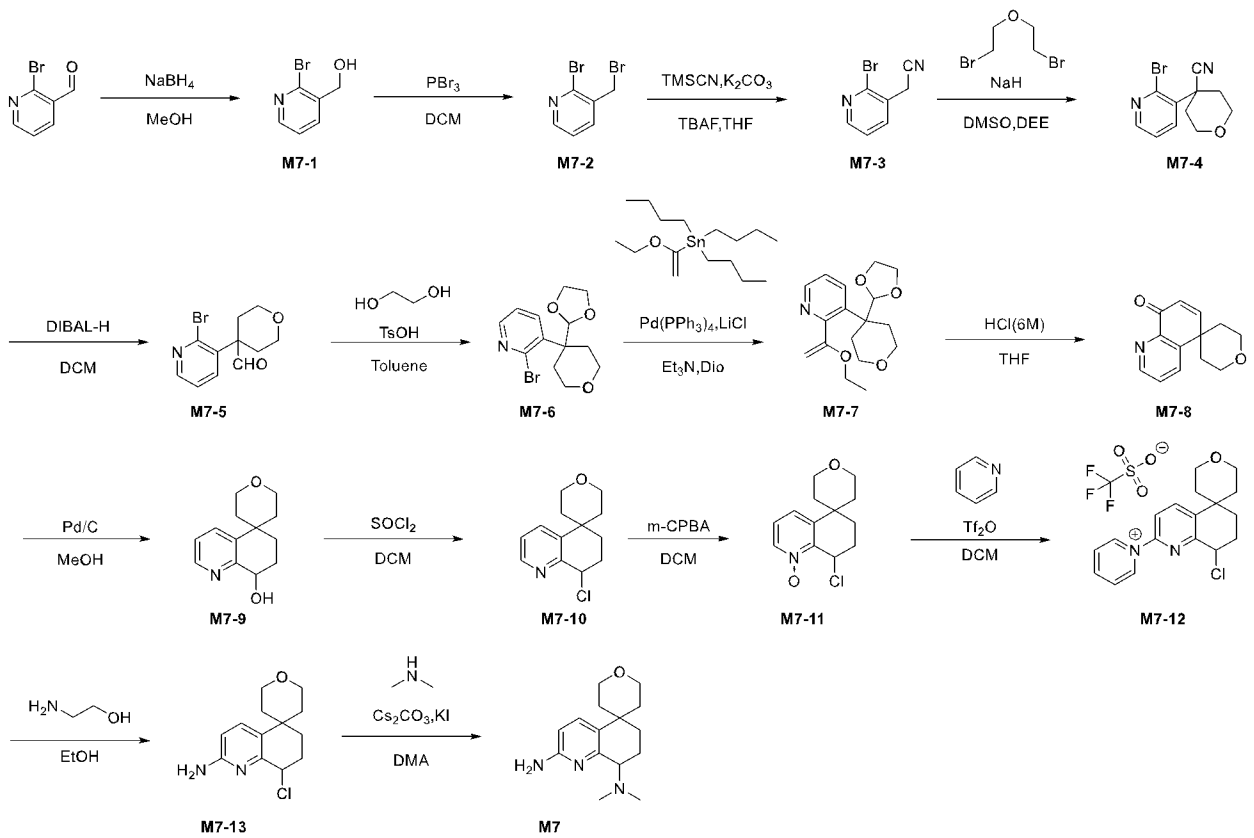
步骤 7：化合物 M6-7 的合成

在室温下，将化合物 M6-6 (1.00 g)，对甲氧基苄胺(1.03 g)，Ruphos-Pd-G3 (0.31 g)，碳酸铯(2.45 g) 加入到 DMF(15.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，90℃反应 24 h，停止反应。将反应液直接浓缩得到粗品，粗品柱层析（DCM：MeOH=96:4~90:10）分离得到目标产物 M6-7 (0.72 g，产率 59.43%)。ESI-MS m/z: 323.26 $[M+H]^+$。

步骤 8：化合物 M6 的合成

在室温下，将化合物 M6-7 (720.00 mg)加入到二氯甲烷 (20.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，冰水浴加入三氟乙酸（5.0 mL），回流反应 1 h，停止反应。旋蒸除去反应溶剂，向反应液中加入 10 mL H_2O 和 10 mL DCM，然后加入 NaOH 调节 PH>12，然后再用 DCM 25 mL 萃取 3 次，合并有机相，饱和氯化钠洗涤，有机相浓缩得到粗品，粗品柱层析（DCM：MeOH=96:4~90:10）分离得到目标产物 M6 (350.00 mg，产率 77.49%)。ESI-MS m/z: 203.22 $[M+H]^+$。

中间体 M7 的合成：



步骤 1：中间体 M7-1 的合成

在室温下，将化合物 2-溴-3-吡啶甲醛 (15.00 g)，加入到 MeOH(200.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，控温 0~5℃，缓慢分批次加入硼氢化钠（3.66 g），加入完毕，撤去冰水浴，

室温 25°C反应 1 h。向反应液中加入 150 mL 水淬灭，除去甲醇，然后再用 EA 100 mL 萃取 5 次，饱和氯化钠 100 mL 洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥，过滤有机相直接浓缩抽干得到目标产物 M7-1(14.20 g，产率 93.67%)。ESI-MS m/z: 188.0 $[M+H]^+$。

步骤 2：中间体 M7-2 的合成

在室温下，将化合物 M7-1 (14.20 g)，加入到 DCM (350.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，控温 0~5°C，缓慢分批次加入 PBr_3（6.40 mL），加入完毕，撤去冰水浴，室温 25°C反应 18 h。将反应液加入到 500 mL 冰水淬灭，加入 30%NaOH 调节 PH 至 12~13，然后再用 DCM 250 mL 萃取 3 次，饱和氯化钠 100 mL 洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥，过滤，有机相直接浓缩抽干得到目标产物 M7-2(18.00 g，产率 94.99%)。ESI-MS m/z: 250.9 $[M+H]^+$。

步骤 3：中间体 M7-3 的合成

在室温下，将化合物 M7-2 (18.00 g)，TMSCN（12.81 g），碳酸钾（19.83 g）加入到 THF (200.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，控温 0~5°C，缓慢分批次加入 TBAF（7.17 mL, 1M-THF）,加入完毕撤去冰水浴，室温 25°C反应 14 h。将反应液加入到 500 mL 冰水淬灭，然后再用 EA 150 mL 萃取 4 次，饱和氯化钠 100 mL 洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥，过滤，有机相直接浓缩，浓缩物经柱层析（PE：EA=10:1~60:40）分离得到目标产物 M7-3 (12.10 g，产率 85.61%)。ESI-MS m/z: 197.0 $[M+H]^+$。

步骤 4：中间体 M7-4 的合成

在室温下，将化合物 NaH（60%）加入到 DMSO (240.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，控温 18~25°C，缓慢分批次滴加入 M7-3（12.10 g）和 2,2'-二溴二乙醚的溶于乙醚（60.00 mL）和 DMSO (15.00 mL)溶液到反应体系中，室温 25°C反应 3 h。将反应液加入到 500 mL 冰水淬灭，然后再用 EA 150 mL 萃取 4 次，饱和氯化钠 150 mL 洗涤 5 次，无水硫酸钠干燥，过滤，有机相直接浓缩，浓缩物经柱层析（PE：EA=10:1~60:40）分离得到目标产物 M7-4 (13.20 g，产率 77.89%)。ESI-MS m/z: 267.2 $[M+H]^+$。

步骤 5：中间体 M7-5 的合成

在室温下，将化合物 M7-4（6.00 g）加入到无水 DCM (100.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，控温-78°C，缓慢分批次滴加入 DIBAL-H (24.33 mL, 1M/ Hexane)，控温-70~-60°C反应 3 h，停止反应。升温至室温，向反应液加入到 10 mL15%HCl 淬灭，加入饱和碳酸氢钠调节 PH 至 8~9，然后再用 DCM 60 mL 萃取 4 次，饱和氯化钠 100 mL 洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥，过滤，有机相直接浓缩抽干得到粗品，粗品柱层析（PE：EA=10:1~40:60）分离得到目标产物 M7-5(4.00 g，产率 65.93%)。ESI-MS m/z: 270.2 $[M+H]^+$。

步骤 6：中间体 M7-6 的合成

在室温下，将化合物 M7-5（4.00 g），对甲苯磺酸（0.26 g），乙二醇（1.84 g）加入到甲苯(50.00 mL)中，然后回流条件下，分水器甲苯分水反应 3 h，停止反应。降温至室温，反应液直接浓缩抽干得到粗品，粗品柱层析（PE：EA=10:1~40:60）分离得到目标产物 M7-6 (4.50 g，产率 52.58%)。ESI-MS m/z: 314.2 [M+H]$^+$。

步骤 7：中间体 M7-7 的合成

在室温下，将化合物 M7-6（4.50 g），三丁基（1-乙氧基乙烯）锡（6.72 g），LiCl（1.82 g），三乙胺（4.35 g），$Pd(PPh_3)_4$（1.66 g）加入到 1,4-二氧六环(80.00 mL)中，然后氮气保护条件下，110℃保温反应 14 h，停止反应。降温至室温，向反应液加入到 200 mL5%KF 水溶液淬灭 0.5 h，然后再用 DCM60mL 萃取 5 次，饱和氯化钠 100 mL 洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥，过滤，有机相直接浓缩抽干得到粗品，粗品柱层析（PE：EA=10:1~40:60）分离得到目标产物 M7-7(2.30 g，产率 52.58%)。ESI-MS m/z: 306.4 [M+H]$^+$。

步骤 8：中间体 M7-8 的合成

在室温下，将化合物 M7-7 (2.30 g)，加入到 6M HCl（10.00 mL）和 DCM（10.00 mL）中，然后 N_2 保护条件下，保温 50℃反应 1 h，停止反应。将反应液加入到 100 mL 冰水淬灭，加入 30%NaOH 调节 PH 至 12~13，然后再用 DCM 50 mL 萃取 3 次，饱和氯化钠 100 mL 洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥，过滤，有机相直接浓缩抽干得到粗品，粗品柱层析（DCM：MeOH=96:4~90:10）分离得到目标产物 M7-8 (0.9 g，产率 55.51%)。ESI-MS m/z: 216.3 [M+H]$^+$。

步骤 9：中间体 M7-9 的合成

在室温下，将化合物 M7-8（1.80 g），10%钯碳（0.18 g），加入到甲醇(40.00 mL)中，然后 H_2 条件下，保温 25℃反应 34h，停止反应。加硅藻土过滤钯碳，然后再用甲醇 20mL 洗涤 5 次，合并反应液直接浓缩抽干得到粗品，粗品柱层析（DCM：EA=10:1~50:50）分离得到目标产物 M7-9(1.70 g，产率 52.58%)。ESI-MS m/z: 220.3[M+H]$^+$。

步骤 10：中间体 M7-10 的合成

在室温下，将化合物 M7-9 (1.70 g)，加入到 DCM(40.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，控温 0~5℃，缓慢分批次加入 $SOCl_2$（2.48 mL），加入完毕撤去冰水浴，室温 25℃反应 2 h，停止反应。将反应液加入到 50 mL 冰水淬灭，加入饱和碳酸氢钠调节 PH 至 8~9，然后再用 DCM 50 mL 萃取 3 次，饱和氯化钠 100 mL 洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥，过滤，有机相直接浓缩抽干得到粗品，粗品柱层析（DCM：MeOH=95:5~93:7）分离得到目标产物 M7-

10 (1.40 g，产率 86.09%)。ESI-MS m/z: 238.7 $[M+H]^+$。

步骤 11：中间体 M7-11 的合成

在室温下，将化合物 M7-10 (1.43 g)，加入到 DCM (50.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，缓慢分批次加入间氯过氧苯甲酸（2.44 g，85%），室温 25℃反应 1 h，停止反应。将反应液加入到 100 mL 饱和碳酸氢钠淬灭，然后再用 DCM 30 mL 萃取 4 次，饱和氯化钠 100 mL 洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥，过滤，有机相直接浓缩抽干得到粗品，粗品柱层析（DCM：MeOH=95:5~93:7）分离得到目标产物 M7-11 (1.50 g，产率 98.28%)。ESI-MS m/z: 254.7 $[M+H]^+$。

步骤 12：中间体 M7-12 的合成

在室温下，将化合物 M7-11 (1.30 g)，吡啶（2.06 mL）加入到 DCM (40.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，缓慢分批次加入三氟甲磺酸酐（1.72 mL），室温 25℃反应 1 h，停止反应。反应液浓缩得到粗品，然后粗品再用乙醚 10 mL 打浆，过滤，固体直接抽干得到目标产物 M7-12 (2.0 g，产率 123.59%)。ESI-MS m/z: 254.7 $[M+H]^+$。

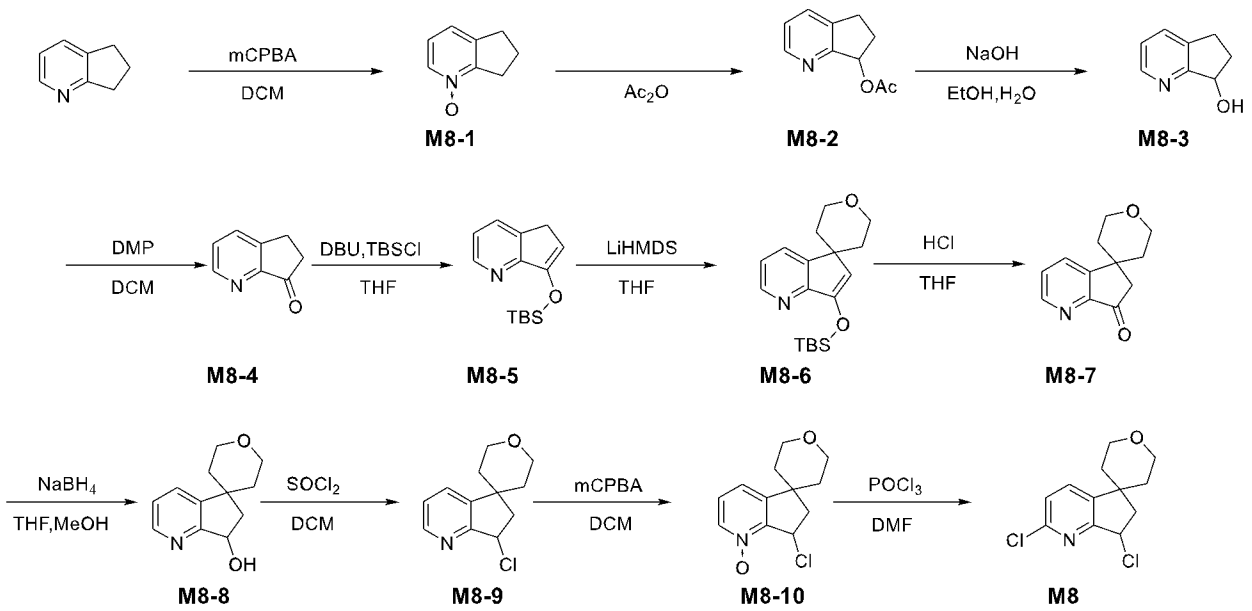
步骤 13：中间体 M7-13 的合成

在室温下，将化合物 M7-12 (2.00 g)，乙醇胺（11.91 mL）加入到乙醇(15.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，室温 25℃反应 3 h，停止反应。将反应液加入到 20 mL 饱和碳酸氢钠淬灭，有大量淡黄色固体析出，过滤，固体直接烘干得到目标产物 M7-13(1.10 g，产率 68.72%)。ESI-MS m/z: 253.8 $[M+H]^+$。

步骤 14：中间体 M7 的合成

在室温下，将化合物 M7-13 (1.05 g)，KI（137.97 mg），碳酸铯（4.06 g）二甲胺（16.62 mL，2M in THF）加入到 DMA (15.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，保温 100℃反应 4 h，停止反应。将反应液直接浓缩得到粗品，粗品柱层析（DCM：MeOH=95:5~90:10）分离得到目标产物 M7 (1.05 g，产率 96.70%)。 ESI-MS m/z: 262.1 $[M+H]^+$。

中间体 M8 的合成：



步骤 1：化合物 M8-1 的合成

冰水浴控温 15~30°C，向化合物 6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶(240.0 g)的 DCM 溶液（1500 mL）中，分批加入 mCPBA(490.7 g，85%)，加毕，室温搅拌反应 1.5 小时。直接将反应液柱层析纯化，得到化合物 M8-1(143.60 g，52%产率)。ESI-MS m/z: 136.05 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 M8-2 的合成

氮气保护下，M8-1（41.0 g）的乙酸酐（200 mL）溶液，保温 110~120°C反应 1.5 小时。减压浓缩除去部分溶剂，加入水，EA 萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析分离纯化(PE/EA=100~3/1)，得到化合物 M8-2（37.7 g，71%产率）。ESI-MS m/z: 178.12 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 M8-3 的合成

冰浴下，向 M8-2（89.2）的 EtOH（400 mL）溶液中滴加 NaOH（40.3 g）的水（400 mL）溶液，撤去冰浴，升温至室温，反应 1 小时。减压浓缩，加水，DCM 萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到化合物 M8-3（59.8 g，88%产率）。ESI-MS m/z: 136.08 $[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 M8-4 的合成

冰水浴控温 15~30°C，向 M8-3（59.8 g）的 DCM(400 mL)中，分批加入戴斯马丁氧化剂（206.4 g），加毕，室温搅拌反应 2 小时。反应液加入到 10%的碳酸钠水溶液中淬灭，过滤、滤液用 DCM 萃取、有机层用 5%亚硫酸钠水溶液洗涤，饱和氯化钠洗涤、无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化（PE:EA = 1:1~1:4），得到化合物 M8-4（47.8 g，81%产

率）。ESI-MS m/z: 134.11 $[M+H]^+$。

步骤 5：化合物 M8-5 的合成

常温下，向 M8-4（59.0 g）的 THF（700 mL）中加入 DBU(132.4 mL)，冰水浴控温 25℃以下，滴加入叔丁基二甲基氯硅烷（80.1 g），加毕室温搅拌反应 2 小时。反应液加入到饱和氯化铵水溶液中淬灭，用 EA 萃取、饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化（PE:EA＝95:5），得到化合物 M8-5（103.5 g，94%产率）。

步骤 6：化合物 M8-6 的合成

氮气保护下，将 M8-5（56.0 g）溶于 THF（700 mL），用干冰乙醇浴冷却至-70，滴加入 LiHMDS(679 mL，1.0 mol/L)，加毕，缓慢升温至-30~-20℃保温反应 2 小时，然后滴加入 2，2' -二溴二乙醚（57.7），滴毕，自然升室温搅拌反应 3 小时。反应液加入到饱和氯化铵水溶液中淬灭，用 EA 萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到化合物 M8-6 粗品（88.2 g），直接用于下一步反应。ESI-MS m/z: 318.33 $[M+H]^+$。

步骤 7：化合物 M8-7 的合成

M8-6（88.0 g，粗品）溶于 THF（400 mL）中，冰水浴冷却，然后滴加入盐酸（92 mL）的水（90 mL）溶液，滴毕、室温搅拌反应 4 小时。浓缩除去 THF，加水溶解，EA 萃取除去杂质，然后酸水层用碳酸钠中和至 pH 约为 9，用 DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到化合物 M8-7（40.5 g，72%产率）。 ESI-MS m/z: 204.16 $[M+H]^+$。

步骤 8：化合物 M8-8 的合成

将化合物 M8-7（24.3 g）溶于 THF（100 mL）和 MeOH（300 mL）中，冰水浴冷却，分批加入硼氢化钠（6.8 g），加毕、室温搅拌反应 1.5 小时。浓缩反应液，浓缩物加入到饱和氯化铵中，DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析分离纯化（DCM/MeOH=100~100/5）,得到化合物 M8-8（17.0 g，69%产率）。 ESI-MS m/z: 206.25 $[M+H]^+$。

步骤 9：化合物 M8-9 的合成

将化合物 M8-8（17.0 g）溶于 DCM（350 mL）中，冰水浴冷却,滴加入二氯亚砜（29.6 g.），加毕、室温搅拌反应 3 小时。反应液加入到冷的碳酸氢钠水溶液中淬灭，并补加碳酸钠至 pH 约为 7~8， DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到化合物 M8-9（18.5 g，99%产率）。 ESI-MS m/z: 224.20 $[M+H]^+$。

步骤 10：化合物 M8-10 的合成

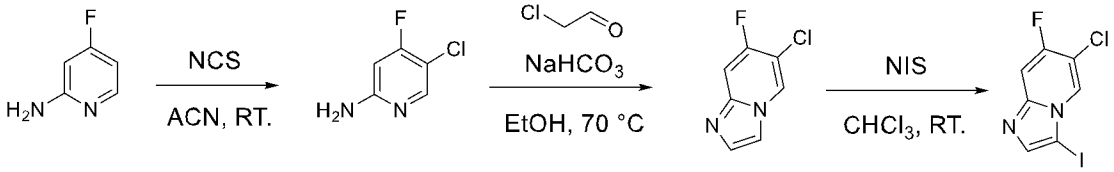
将化合物 M8-9（18.1 g）溶于 DCM（250 mL）中，冰水浴冷却,控温 15~30℃分批加

入 mCPBA（36 g）加毕、室温搅拌反应 4 小时。反应液冷却至 5℃以下，控温 10℃以下，滴加入碳酸钠水溶液至 pH 约 8~9，使其淬灭， DCM 萃取，合并有机相，5%亚硫酸钠水溶液洗涤、无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析分离纯化，得到化合物 M8-10（12.6 g，65%产率）。 ESI-MS m/z: 240.08 $[M+H]^+$。

步骤 11：化合物 M8 的合成

将化合物 M8-10（6.8 g）溶于 DMF（100 mL）中，冰水浴冷却，控温 0~10℃，滴加入三氯氧磷（21.8 g），滴毕、室温搅拌反应 9 小时。反应液加入到冰水混合物中，过滤，收集滤饼，DCM 溶解，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到化合物 M8（5.4 g，71%产率）。ESI-MS m/z: 258.14 $[M+H]^+$。

中间体 M9 的合成：



M9-1 M9-2 M9

步骤 1：化合物 M9-1 的合成

在室温下，将 2-氨基-4-氟吡啶 (3.00 g) 溶于乙腈 (30.00 mL)中，然后分批加入 NCS (3.93 g)，室温反应 3 h，停止反应。用饱和硫代硫酸钠溶液淬灭反应，用 EA 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。浓缩物经硅胶柱层析（PE：EA=3:1）分离得到目标产物 M9-1 (1.00 g，产率 25.50%)。ESI-MS m/z: 113.0 $[M+H]^+$。

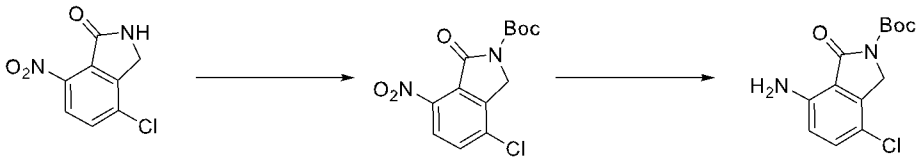
步骤 2：化合物 M9-2 的合成

在室温下，将化合物 M9-1 (986.00 mg) ，氯乙醛 (4.00 g，40% in water)，$NaHCO_3$ (1.13 g)，溶于乙醇 (20.00 mL)中，80℃反应 13 h，停止反应。反应液直接浓缩，拌样，柱层析（PE:EA=3:1）分离得到目标产物 M9-2 (259 mg, 产率 22.57%)。ESI-MS m/z: 171.0 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 M9 的合成

在室温下，将化合物 M9-2 (259.00 mg) 溶于氯仿 (5.00 mL)中，然后分批加入 NCS (3.93 g)，室温反应 7 h，停止反应。反应液直接浓缩，拌样，柱层析（PE：EA=4:1）分离得到目标产物 M9 (218 mg，产率 48.43%)。ESI-MS m/z: 29.0 $[M+H]^+$。

中间体 M10 的合成：



M10-1 M10

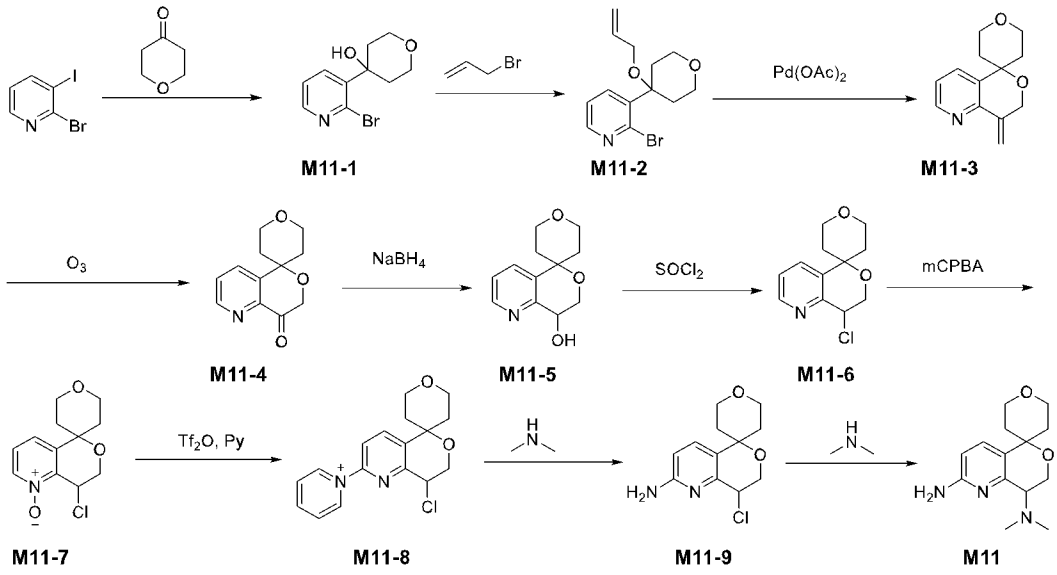
步骤 1：化合物 M10-1 的合成

在室温下，将 4-氯-7-硝基异吲哚啉-1-酮 (3.00 g)，DMAP (3.00 g) 加入到 THF (30.00 mL) 中，冰水浴下滴加 Boc_2O (3.89 mL)，然后室温反应 1 h。将反应液滴加到水(200.00 mL)中，过滤，滤饼用水洗涤三次，烘干得到目标产物 M10-1 (3.50 g，产率 79.31%)。ESI-MS m/z: 313.1 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物的 M10 合成

在室温下，将化合物 M10-1 (4.20 g)，氯化铵 (1.44 g)，水 (8.00 mL) 加到乙醇 (40.00 mL) 中，然后在 70°C 下分批加入铁粉 (3.00 g)，在 70°C 下反应 1 h。将反应液过滤，滤饼用 DCM 洗涤两次，将滤液浓缩，加入水稀释，过滤，滤饼经柱层析（PE：EA=65:35）分离得到目标产物 M10 (3.10 g，纯度 81.64%)。ESI-MS m/z: 283.1 $[M+H]^+$。

中间体 M11 的合成：



M11-1 M11-2 M11-3

M11-4 M11-5 M11-6

M11-7 M11-8 M11-9 M11

步骤 1：化合物 M11-1 的合成

将 2-溴-3 碘吡啶（10 g）溶于 THF（150 mL），然后将反应体系置于-20°C，在氮气保护下缓慢滴加异丙基氯化镁（4.4 g）滴加完毕后在此温度下反应 2 h 后，加入四氢吡喃酮（5.3 g），然后室温搅拌过夜。将反应液用饱和氯化铵溶液淬灭，减压浓缩除去部分溶剂，用 EA 萃取，合并有机层，依次用 1M HCl、水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化（PE:EA＝70:30-65:35），得到化合物 M11-1（3.2 g，35 %产率）。ESI-

MS m/z: 258.0 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 M11-2 的合成

将化合物 M11-1（3.0 g），溶于 DMF（25 mL）中，在冰浴下加入 NaH（0.74 g），加入完毕后常温搅拌反应 30 min。随后，滴加 3-溴丙烯（1.6 g）和 TBAI（0.34 g）的 DMF 溶液，然后室温搅拌反应过夜。加水淬灭，减压浓缩除去部分溶剂，EA 萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化（PE:EA＝70:30-65:35），得到化合物 M11-2（2.8 g，80%产率）。ESI-MS m/z: 298.1 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 M11-3 的合成

将化合物 M11-2（1.5 g），$Pd(OAc)_2$（0.17 g），XantPhox（0.44 g），TEA（2.1 ml）溶于 ACN （15 mL），氮气保护下 90 ℃下反应 6 h。反应完全后，减压浓缩，柱层析纯化（PE:EA＝70:30-65:35），得到化合物 M11-3（0.84 g，77%产率）。ESI-MS m/z: 218.1 $[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 M11-4 的合成

将化合物 M11-3（0.34 g），溶于 MeOH（5 mL）和 DCM（10 mL）中，在-50 ℃下通入臭氧，反应 30 min 后，加入二甲硫醚（0.34 g）。反应完全后，减压浓缩，柱层析纯化（PE:EA＝70:40-50:50），得到化合物 M11-4（0.24 g，83%产率）。ESI-MS m/z: 220.1 $[M+H]^+$。

步骤 5：化合物 M11-5 的合成

冰浴下，向 M11-4（0.15 g）的 MeOH （2.5 mL）和 THF（2.5 mL）溶液中分批加入硼氢化钠（38.8 mg），撤去冰浴，常温反应 1 小时。加水淬灭，减压浓缩除去部分溶剂，EA 萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到化合物 M11-5（112 mg，74%产率）。ESI-MS m/z: 222.1 $[M+H]^+$。

步骤 6：化合物 M11-6 的合成

冰浴下，向 M11-5（0.11 g）的 DCM（5 mL）溶液中滴加氯化亚砜（0.18 mL），撤去冰浴，升温至 40℃，反应 1 小时。减压浓缩，加少量甲醇溶解，用饱和碳酸氢钠溶液调 PH 至碱性，EA 萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化（PE:EA＝20:80），得到化合物 M11-6（115 mg，96%产率）。ESI-MS m/z: 239.0 $[M+H]^+$。

步骤 7：化合物 M11-7 的合成

常温下，将 M11-6（410 mg），溶于 DCM（20 mL）中，常温下加入 mCPBA（590 mg），然后常温反应 3 h 后，LC-MS 检测原料反应完全。加入饱和碳酸氢钠溶液（10 mL），常温搅拌 30 min 后，DCM 进行萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH＝20:1），得到化合物 M11-7（428 mg，98%产率）。

ESI-MS m/z: 256.1 $[M+H]^+$。

步骤 8：化合物 M11-8 的合成

将 M11-7（400 mg），吡啶（1.2 g）溶于 DCM（10 mL）中，冰浴下加入 Tf_2O（1.3 g),然后常温反应 0.5 h 后，LC-MS 检测原料反应完全。减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH = 20:1），得到化合物 M11-8（472 mg，96%产率）。ESI-MS m/z: 317.1 $[M+H]^+$。

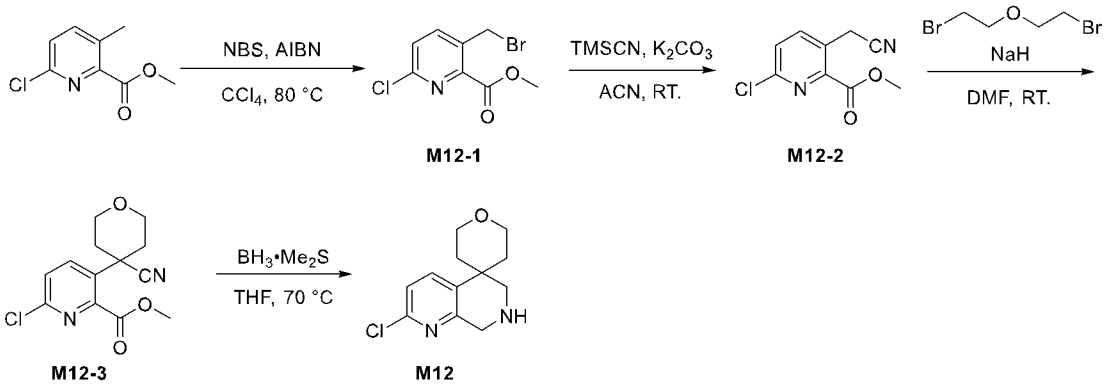
步骤 9：化合物 M11-9 的合成

将 M11-8（250 mg），常温下溶于二甲胺四氢呋喃溶液（15 mL）常温搅拌 0.5 h 后，减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH = 20:1），得到化合物 M11-9（175 mg，87%产率）。ESI-MS m/z: 255.1 $[M+H]^+$。

步骤 10：化合物 M11 的合成

将 M11-9 （150 mg），KI（12 mg），Cs_2CO_3（575 mg），甲胺四氢呋喃溶液（2.4 mL）溶于 DMA（5.0 mL），100 ℃下搅拌过夜后，减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH = 20:1），得到化合物 M11（150 mg，97%产率）。ESI-MS m/z: 264.2 $[M+H]^+$。

中间体 M12 的合成



步骤 1：化合物 M12-1 的合成

在室温下，将 6-氯-3-甲基-2-吡啶羧酸甲酯 (33.00 g) 溶于四氯化碳 (400.00 mL)中，然后加入 NBS (33.12 g)，AIBN (2.91 g)，氮气保护条件下，80℃反应 3 h，停止反应。向反应液中加入一定量水，用 DCM 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。浓缩物经硅胶柱层析（PE：EA=2:1）分离得到目标产物 M12-1 (22.00 g，产率 46.81%)。ESI-MS m/z: 186.0 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 M12-2 的合成

在室温下，将化合物 M12-1 (22.00 g) ，K_2CO_3 (19.50 g)，溶于 ACN (300.00 mL)中，然后冰浴条件下缓慢滴加 TMSCN (12.38 g)，室温反应 13 h，停止反应。向反应液中加入

一定量水，用 EA 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。浓缩物经硅胶柱层析（PE：EA=2:1）分离得到目标产物 M12-2 (10.00 g，产率 57.00%)。ESI-MS m/z: 211.3 $[M+H]^+$。

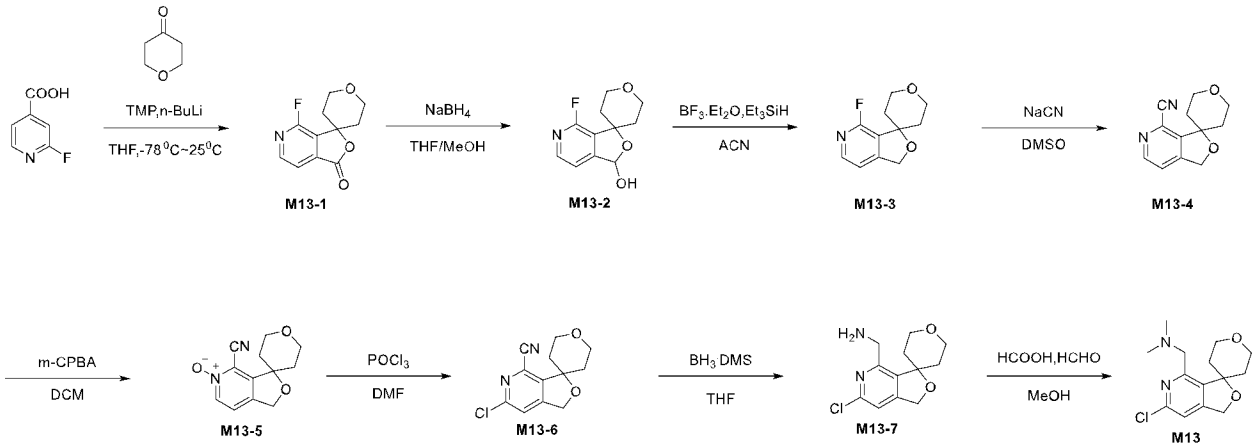
步骤 3：化合物 M12-3 的合成

在室温下，将化合物 NaH (2.29 g) 溶于 DMF (65.00 mL)中，然后冰浴条件下，氮气保护条件下缓慢加入 M12-2 (5.23 g)，保温反应 0.5 h，后缓慢滴加 2,2'-二溴二乙醚 (9.20 g)，室温反应 3 h，停止反应。冰浴条件下用饱和氯化铵溶液淬灭反应，用 EA 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。浓缩物经硅胶柱层析（PE：EA=3:1）分离得到目标产物 M12-3 (4.00 g，产率 57.38%)。ESI-MS m/z: 281.2 $[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 M12 的合成

在室温下，将化合物 M12-3 (3.00 g) 溶于 THF (45.00 mL)中，然后冰浴条件下缓慢滴加硼烷二甲硫醚溶液 (4.3 mL, 10M)，氮气保护条件下，70℃反应 16 h，停止反应。用 1M HCl 溶液调节 PH 至 1~2，然后加热 70℃反应 1 h，停止反应。用 2M NaOH 溶液调节 PH 至 8~9，用 EA 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。浓缩物经硅胶柱层析（DCM：MeOH=19:1）分离得到目标产物 M12 (750.00 mg，产率 29.41%)。ESI-MS m/z: 239.4 $[M+H]^+$。

中间体 M13 的合成



步骤 1：中间体 M13-1 的合成

在室温下，将化合物 2,2,6,6-四甲基哌啶 (10.01 g)，加入到 THF(120.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，控温-78℃，缓慢分批次滴加入正丁基锂（9.33 mL,2.5M/Hexane），加入完毕，控温-78℃反应 40 min，然后缓慢滴加 2-氟-4-吡啶羧酸（5.00 g）的 THF(30.00 mL)溶液至反应体系中，控温-78℃反应 2 h，-78℃缓慢加入四氢吡喃酮（7.10 g）,回温至室温反

应过夜，停止反应。将反应液中加入到250 mL冰水淬灭，然后再用EA100mL萃取3次，有机相用饱和氯化钠100 mL洗涤2次，无水硫酸钠干燥，过滤有机相直接浓缩得到粗品，粗品柱层析（DCM：MeOH=96:4~85:15）分离得到白色固体，即目标产物 M13-1(5.20 g，产率65.75%)。ESI-MS m/z: 224.23 $[M+H]^+$。

步骤2：中间体M13-2的合成

在室温下，将化合物M13-1 (4.50 g)，加入到THF(15.00 mL)和MeOH(45.00 mL)中，然后N_2保护条件下，控温0~5℃，缓慢分批次加入$NaBH_4$（2.29 g），加入完毕撤去冰水浴，室温25℃反应2 h，停止反应。将反应液加入到50 mL甲醇淬灭，直接浓缩得到粗品，粗品柱层析（DCM：MeOH=96:4~90:10）分离得到白色固体，即目标产物 M13-2(3.50 g，产率77.08%)。ESI-MS m/z: 226.23 $[M+H]^+$。

步骤3：中间体M13-3的合成

在室温下，将化合物M13-2 (3.50 g)加入到ACN(60.00 mL)中，然后N_2保护条件下，缓慢加入三乙基硅烷（9.90 mL），继续缓慢加入三氟化硼乙醚（3.92 mL），室温25℃反应2 h，停止反应。将反应液加入到100 mL饱和碳酸氢钠淬灭，然后再用EA60mL萃取3次，有机相用饱和氯化钠50 mL洗涤2次，无水硫酸钠干燥，过滤，有机相直接浓缩抽干得到粗品，粗品柱层析（PE：EA=10:1~1:1）分离得到白色固体，即目标产物 M13-3(3.10 g，产率95.34%)。ESI-MS m/z: 210.21, $[M+H]^+$。

步骤4：中间体M13-4的合成

在室温下，将化合物M13-3（1.50 g），NaCN(0.88 g)加入到DMSO(6.00 mL)中，然后N_2保护条件下，控温150℃反应2.5 h，停止反应。将反应液加入到100 mL饱和碳酸氢钠淬灭，然后再用EA50mL萃取3次，有机相用饱和氯化钠50 mL洗涤2次，无水硫酸钠干燥，过滤，有机相直接浓缩抽干得到粗品，合并水相加入次氯酸钠溶液淬灭氰化钠废液，粗品柱层析（PE：EA=10:1~1:1）分离得到白色粉末状固体，即目标产物M13-4(1.41 g，产率87.72%)。ESI-MS m/z: 217.21, $[M+H]^+$。

步骤5：中间体M13-5的合成

在室温下，将化合物M13-4 (1.40 g)，加入到DCM(20.00 mL)中，然后N_2保护条件下，缓慢分批次加入间氯过氧苯甲酸（2.23 g，85%），室温25℃反应24 h，停止反应。将反应液加入到100 mL饱和碳酸氢钠淬灭，然后再用DCM40mL萃取3次，有机相饱和氯化钠100 mL洗涤2次，无水硫酸钠干燥，过滤，有机相直接浓缩抽干得到粗品，粗品柱层析（DCM：MeOH=95:5~93:7）分离得到白色固体，即目标产物M13-5(1.17 g，产率77.81%)。

ESI-MS m/z: 233.32 $[M+H]^+$。

步骤 6：中间体 M13-6 的合成

在室温下，将化合物 M13-5（1.10 g）加入到 DMF(5.00 mL)中，N_2 保护，冰水浴条件下缓慢加入三氯氧磷（5.00 mL），室温反应 1h，然后 50℃保温反应 2.5 h，停止反应，将反应液加入到 50 mL 冰水淬灭，加入饱和碳酸氢钠调节 PH 至 8~9，然后再用 EA50mL 萃取 4 次，饱和氯化钠 100 mL 洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥，过滤，有机相直接浓缩抽干得到粗品，粗品柱层析（PE：EA=95:5~50:50）分离得到白色固体，即目标产物 M13-6(0.38 g，产率 32.00%)。 ESI-MS m/z: 233.32 $[M+H]^+$。

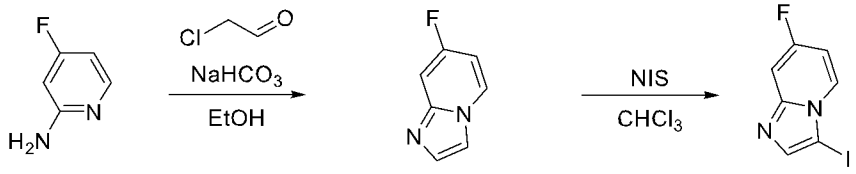
步骤 7：中间体 M13-7 的合成

在室温下，将化合物 M13-6（0.36 g）加入到 THF(15.00 mL)中，然后氮气保护条件下，冰水浴条件下缓慢加入硼烷二甲硫醚（0.43 mL，10M），80℃保温反应 1.5 h，停止反应。降温至室温，向反应液中加入冰水 2 mL，继续向反应液中加入盐酸 10 mL（6M-HCl），80℃保温反应 1 h，加入饱和碳酸氢钠调节 PH 至 8~9，然后再用 EA50mL 萃取 4 次，饱和氯化钠 100 mL 洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥，过滤，有机相直接浓缩抽干得到粗品，粗品柱层析（DCM：MeOH=95:5~90:10）分离得到无色油状物，即目标产物 M13-7(0.27 g，产率 73.81%)。 ESI-MS m/z: 251.73 $[M+H]^+$。

步骤 8：中间体 M13 的合成

在室温下，将化合物 M13-7 (0.24 g)，甲酸（0.22 g），甲醛水溶液(0.23 g，37%)加入到甲醇(3.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，保温 85℃反应 5 h，停止反应。将反应液加入到 50 mL 冰水淬灭，加入饱和碳酸氢钠调节 PH 至 8~9，然后再用 EA25mL 萃取 5 次，饱和氯化钠 30 mL 洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥，过滤，有机相直接浓缩抽干得到粗品，粗品柱层析(DCM:MeOH=95:5~90:10)分离得到无色油状物的目标产物 M13 (0.20 g,产率 75.07%)。ESI-MS m/z: 283.72 $[M+H]^+$。

中间体 M14 的合成：



M14-1 M14

步骤 1：化合物 M14-1 的合成

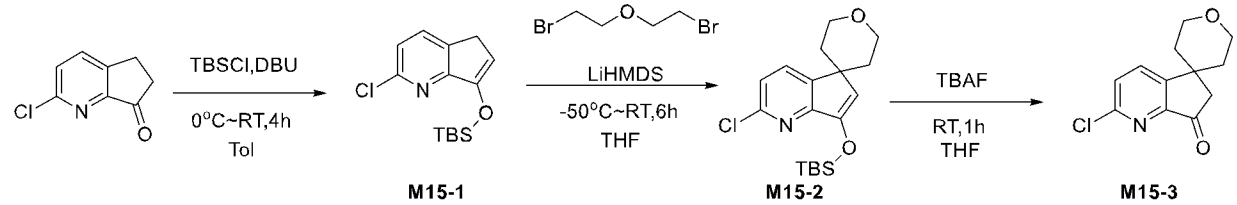
在室温下，将化合物 2-氨基-4-氟吡啶(20.00 g)、2-氯乙醛（50ml，40%/H_2O），$NaHCO_3$

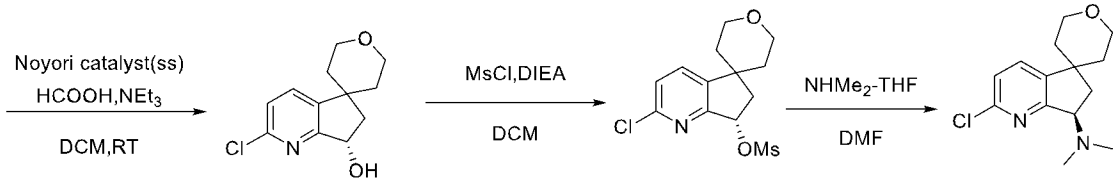
（37.47 g），溶于乙醇（200.00 mL）中，60°C反应 4 h，停止反应。反应液直接浓缩，拌样，柱层析（DCM:MeOH=19:1）分离得到目标产物 M14-1 (22.00g，产率 72.47%)。ESI-MS m/z: 136.95$[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 M14 的合成

在室温下，将化合物 M14-1 (22.00 g) 溶于氯仿 (200.00 mL)中，N_2 置换，冰浴下加入 NIS (40.00 g)，室温反应 3 h，停止反应。拌样，柱层析（DCM:MeOH=40:1）分离得到目标产物 M14 (35.88 g，产率 84.73%)。ESI-MS m/z: 263.02 $[M+H]^+$。

中间体 M15 的合成：





步骤 1：化合物 **M15-1** 的合成

将原料 2-氯-5,6-二氢环戊并[B]吡啶-7-酮 (27.4g)、TBSCl(36.96g)加入至甲苯（200ml）中，在冰浴条件下，控温 0-5°C，滴加 DBU（48.85ml）的甲苯溶液。然后升至室温反应 1 小时。反应完全后，反应液用饱和氯化铵淬灭，然后用 EA 萃取 3 次（300ml 每次），有机相经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干，拌样，经硅胶柱层析（PE）分离得到目标产物 **M15-1**(41.0g，产率 88.97%)。

ESI-MS m/z: 282.10$[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 **M15-2** 的合成

将原料 **M15-1**（ 41.0g ）加入至 THF(200ml) 中，置换 N_2 气，在 -50°C 下滴加 LiHMDS(363.67ml)，升温-20°C 反应 1 小时，滴加 2,2'-二溴二乙醚（18.47ml），然后升温至室温反应 16 小时。反应液用饱和氯化铵淬灭，然后用 EA 萃取 2 次（200ml 每次），有机相经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干得化合物 **M15-2** 的粗品，直接下一步反应。

步骤 3：化合物 **M15-3** 的合成

在室温下，将化合物 **M15-2** (51.0g) 溶于 THF (300 mL) 中，冰浴条件下滴加

TBAF(144.91ml)，然后在室温下反应 0.5 小时。将反应液加入至水中，加入饱和碳酸氢钠水溶液，析出固体，滤饼用 EA 洗涤，得白色固体，即目标产物 **M15-3**（9.62g，产率 27.93%）。ESI-MS m/z: 238.06$[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 **M15-4** 的合成

将化合物 **M15-3**（4.3g）溶于 DCM（60 mL）中，加入三乙胺（12.57ml），Noyori catalyst（ss）（0.46g，0.72mmol），N_2 置换后，冰浴条件下缓慢滴加甲酸（3.41ml），控温 5-10℃，滴完后室温下反应 4 小时。反应液中加水，然后 DCM（80ml，30ml）萃取，合并有机相，有机相经饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干，拌样，经硅胶柱层析（PE:EA=2:1-1:1）分离得到白色固体，即目标产物 **M15-4**（3.67g，产率 84.63%）。

ESI-MS m/z: 240.07$[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 **M15-5** 的合成

将化合物 **M15-4**（1.0g）溶于 DCM（25 mL）中，加入 DIEA(2.07ml)，冰浴条件下滴加 MsCl(0.48 ml)，滴完后 10℃反应 2 小时。反应液用冰水淬灭，然后 DCM 萃取 3 次（25ml 每次），有机相经饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，经硅胶柱层析，然后用 DCM 洗涤，旋除溶剂得浓缩物，然后用 PE:MTBE=2:1 打浆，过滤得白色固体，即目标产物 **M15-5**（1.16g，产率 87.49%）。

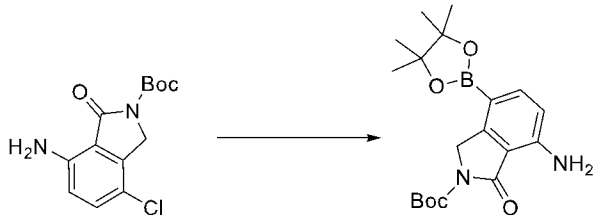
ESI-MS m/z:318.05$[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 **M15** 的合成

将化合物 **M15-5**（1.16g）溶于 DMF(10 mL)中，加入二甲胺的 THF（9.13ml，2M）溶液，然后室温下搅拌反应过夜。反应液用冰水淬灭，然后 EA 萃取 4 次（每次 15ml），饱和盐水洗涤 4 次（每次 10ml），无水硫酸钠干燥，旋干，拌样，经硅胶柱层析（DCM:CH_3OH=97:3-95:5）分离得到白色固体，即目标产物 **M15**（810mg，产率 82.9%）。

ESI-MS m/z: 267.12$[M+H]^+$。

中间体 M16 的合成：



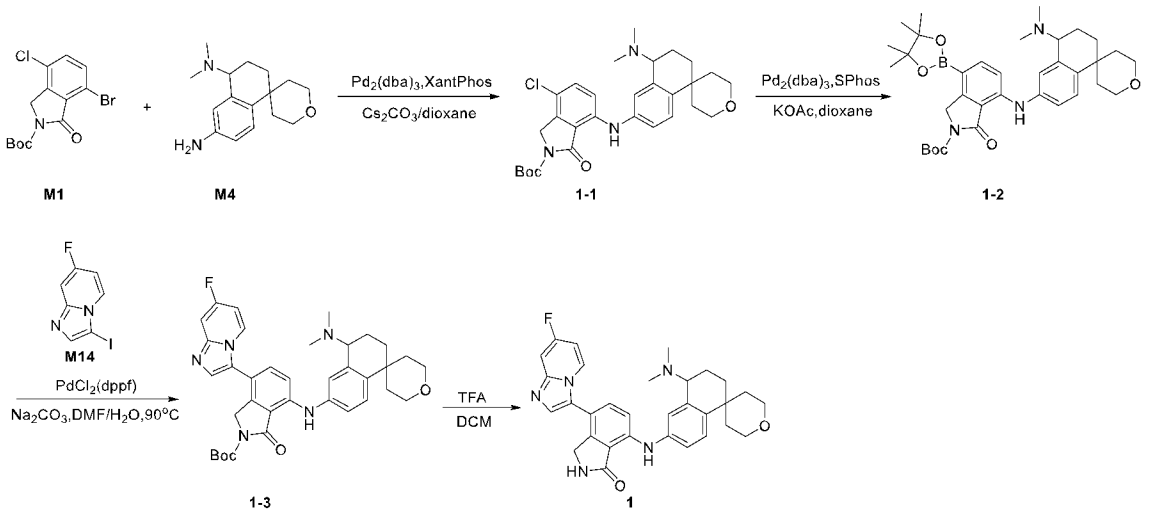
M10 **M16**

步骤 1：化合物 **M16** 的合成

将化合物 M10（40.00 g），联硼酸频那醇酯（71.86 g），乙酸钾（41.65 g），$Pd_2(dba)_3$（6.48 g）和 Sphos（5.81 g）溶于 1,4- Dioxane（500 mL），置换氮气，升温至 100°C，反应 17 小时。冷却，抽滤，DCM 洗涤，滤液减压浓缩，然后浓缩液加 EA(40ml)超声溶解，然后 RT 下缓慢滴加 PE(200ml)，析出固体，固体过滤，固体继续用 PE:MTBE=1:1 打浆，固体过滤，PE 洗涤得到化合物 M16（42.42 g，80%产率）。

ESI-MS m/z: 375.2 $[M+H]^+$。

实施例 1：化合物 7-（4-（二甲氨基）-2', 3,3', 4,5', 6'-六氢-2H-螺环[萘-1,4'-吡喃]-6-基）氨基）-4-（7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基）异吲哚-1-酮的合成



步骤 1：化合物 1-1 的合成

N_2 保护下，将原料 M4 (118 mg)，M1(191.71 mg)，$Pd_2(dba)_3$ (21.06 mg)，XantPhos (26.67 mg)，Cs_2CO_3 (300.34 mg) 加入至 1,4-二氧六环（5.00mL）中，加热 90 度反应 2 小时。反应液过滤，滤饼用 EA 洗涤，滤液旋干，浓缩物经柱层析（DCM:CH_3OH=30:1）分离得到目标产物 1-1 (197 mg，产率 81.3%)。ESI-MS m/z: 526.1 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 1-2 的合成

在室温下，将化合物 1-1 (165 mg)，联硼酸频那醇酯 (159 mg)， $Pd_2(dba)_3$ (29 mg)，Sphos (26 mg)，乙酸钾 (93 mg) 加入到 1,4-二氧六环 (7.5 mL) 中，然后 N_2 保护条件下，90°C反应 18 h，停止反应。反应液趁热过滤，滤液旋干，浓缩物经柱层析（DCM:CH_3OH=20:1）分离得到目标产物 1-2 (175 mg，产率 90.0%)。ESI-MS m/z: 618.6 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 1-3 的合成

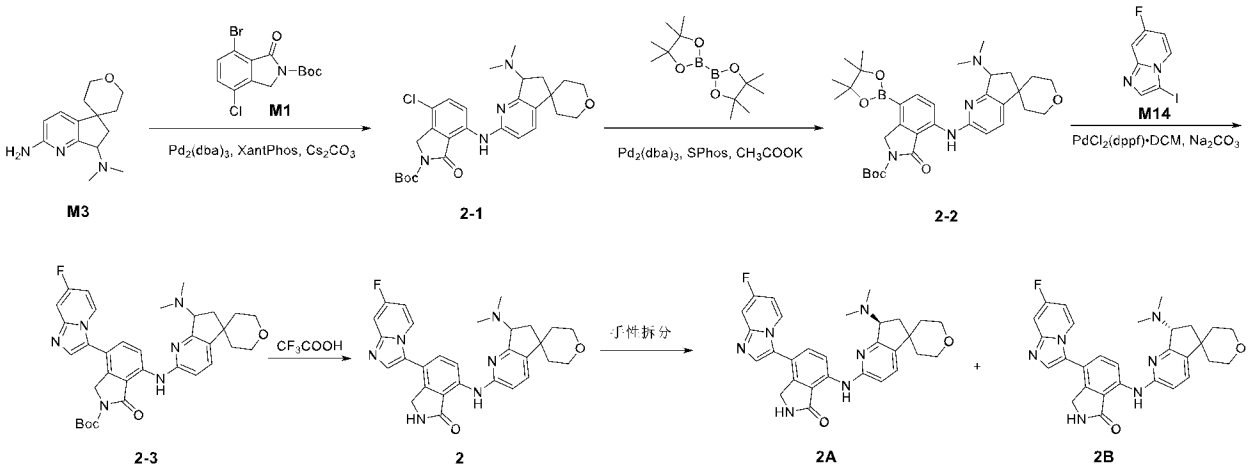
将化合物 1-2 (194 mg)，M14，$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$ (26 mg)，Na_2CO_3 (100 mg)，加入到 DMF (5 mL) 和水（1 ml）中，然后 N_2 保护条件下，90 °C反应 2 h，停止反应。反应液加

水，用 EA 萃取 3 次，每次 5 ml，合并有机相，饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干，浓缩物经柱层析（DCM:CH_3OH=20:1）分离得到目标产物 1-3 (102 mg，产率 51.9%)。ESI-MS m/z: 626.7 $[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 1 的合成

在室温下，将化合物 1-3 (102 mg)加入到二氯甲烷 (5.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，冰水浴加入三氟乙酸（0.3 mL），室温反应 1 h，停止反应。浓缩除去反应溶剂，向反应液中加入 10 mL H_2O 和 10 mL DCM，然后加入 NaOH 调节 PH=9，然后再用 DCM 萃取 3 次，每次 15 mL，合并有机相，饱和氯化钠洗涤，有机相浓缩，浓缩物经柱层析（DCM:CH3OH=10:1）分离得到目标产物 1 (67.2 mg，产率 78.4%)。ESI-MS m/z: 526.6 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.5507.37 (m, 3H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 2H), 3.78-3.59 (m, 5H), 2.47 (s, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 2H)。

实施例 2：化合物 7-（7-（二甲氨基）-2'，3'，5'，6,6'，7-六氢螺环[环戊基]吡啶-5,4'-吡喃]-2-基）氨基）-4-（7-氟咪唑[1,2-a]吡啶-3-基）异吲哚-1-酮的合成与手性拆分



步骤 1：化合物 2-1 的合成

将 M3（45 mg），M1（76 mg），$Pd_2(dba)_3$（17 mg），XantPhos（21 mg）和碳酸铯（178 mg）溶于 1,4- Dioxane（5 mL），置换氮气，升温至 90°C，反应 3 小时。冷却，抽滤，EA 洗涤，滤液经减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH＝92:8），得到化合物 2-1（73 mg，78%产率）。ESI-MS m/z: 513.2 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 2-2 的合成

将化合物 2-1（73 mg），联硼酸频那醇酯（72 mg），$Pd_2(dba)_3$（13 mg），SPhos（12

mg）和乙酸钾（42 mg）溶于 1,4- Dioxane（5 mL），置换氮气，升温至 90℃，反应 8 小时。冷却，抽滤，EA 洗涤，滤液减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH＝93:7），得到化合物 2-2（82 mg，95%产率）。ESI-MS m/z: 605.3 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 2-3 的合成

将化合物 2-2（82 mg），M14（53 mg），$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$（11 mg）和碳酸钠（43 mg）溶于 DMF（4 mL）和水（0.5 mL），置换氮气，升温至 90℃，反应 2 小时。冷却，加水稀释，EA 萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH＝92:8），得到化合物 2-3（60 mg，72%产率）。ESI-MS m/z: 613.2 $[M+H]^+$。

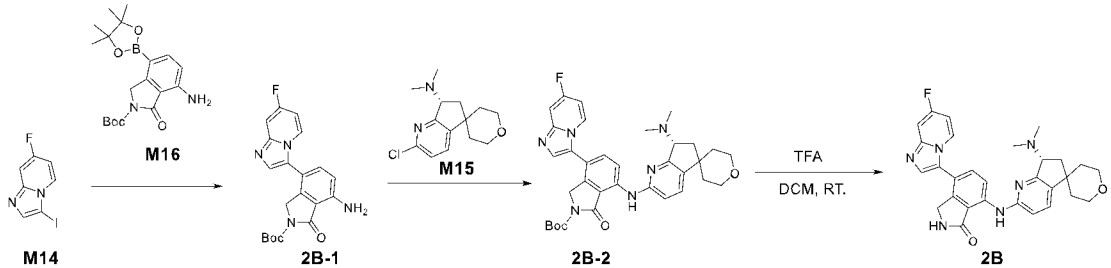
步骤 4：化合物 2 的合成

将 2-3（60 mg）溶于 DCM（1 mL）和 MeOH（1 mL），加入盐酸（2 mL，4M/1,4-Dioxane），升温至 50℃，反应 1 小时。冷却，减压浓缩，经 Pre-HPLC 纯化，得到化合物 2（10 mg，19.9%产率）。ESI-MS m/z: 513.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 7.6, 5.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 3.90 – 3.78 (m, 2H), 3.62 – 3.50 (m, 2H), 2.39 (m, 7H), 2.02 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.34 (m, 1H)。

步骤 5：化合物 2 的手性拆分

将化合物 2（120 mg）的外消旋混合物溶于 DCM（8 ml）、甲醇（2 ml）和乙醇（45 ml）的混合溶液中，通过制备型手性制备柱[CHIRALPAK IE（DAICEL）20*250mm 5um，型号：GX-271（GILSON）；流动性 A：正己烷（AR，双林化学，加 0.1%二乙胺），流动相 B：乙醇（AR，双林化学，加 0.1%二乙胺）；等度（95%流动相 B）；流速：10 ml/min，室温]分离。化合物 2A（峰 1）：保留时间=38.58 min，回收量 37.4 mg；化合物 2B（峰 2）：保留时间=46.88 min，回收量 38.6 mg。

实施例 2B：化合物（R） -7-（（7-（二甲基氨基）-2', 3', 5', 6,6', 7-六氢螺环[环戊二烯[b]吡啶-54'-吡喃]-2-基）氨基）-4-（7-氟咪唑并[1，2-a]吡啶-3-基）异吲哚啉-1-酮的合成



步骤 1：化合物 2B-1 的合成

将化合物 M14（125.00 g），M16（178.53 g），$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$（17.45 g），磷酸钾（303.79 g），1,4-二氧六环（3000mL）和水（500mL）加入至 5000ml 四口瓶中，置换氮气，内温 90℃搅拌 2h。冷至室温垫硅藻土过滤，二氧六环淋洗，加水析出固体，过滤，滤饼用乙醇（300ml）打浆得到固体，再用 THF（200ml）/PE（200ml）打浆得灰色固体，即得到化合物 2B-1（130.0 g，70.8%产率）。ESI-MS m/z: 383.2 $[M+H]^+$。

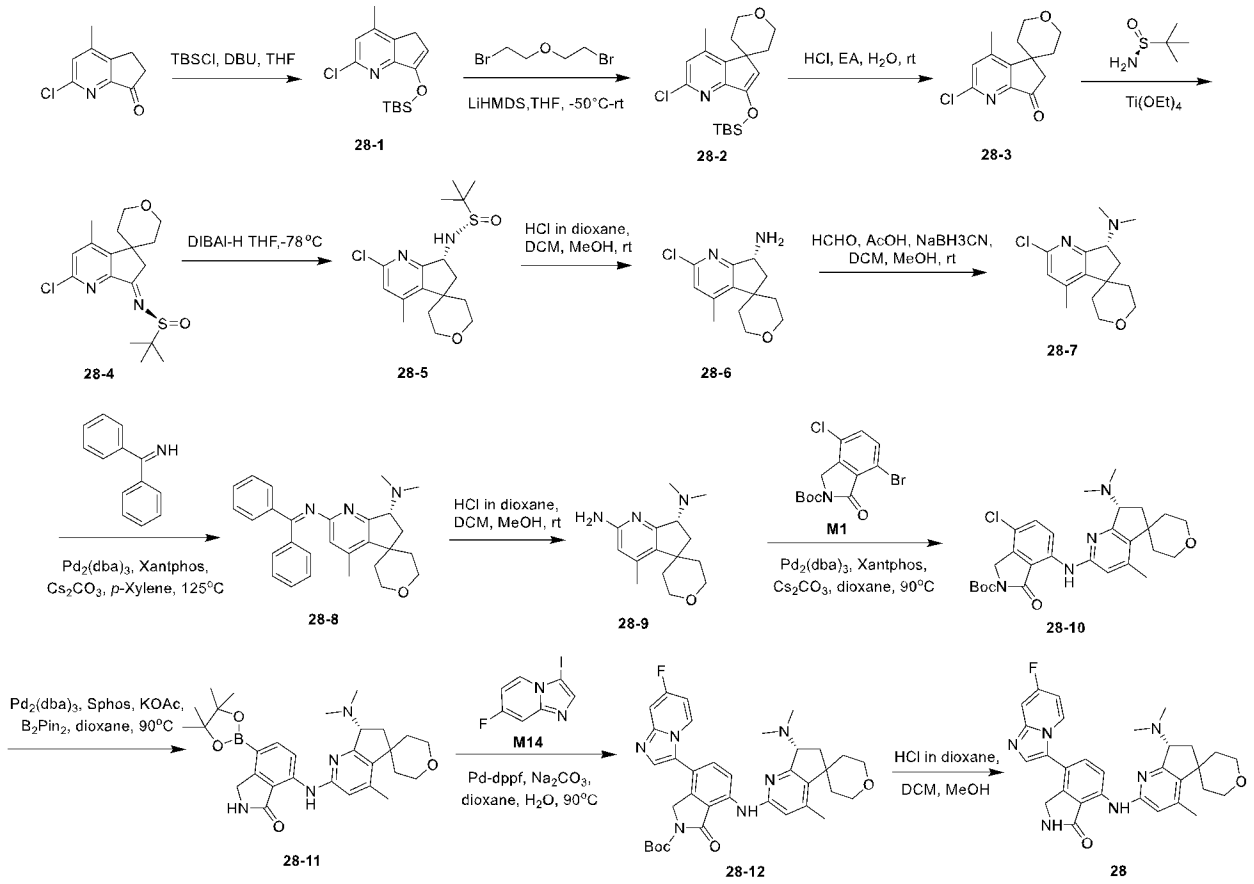
步骤 2：化合物 2B-2 的合成

将化合物 2B-1（121.84 g），M15 （85.00 g），醋酸钯（3.58 g），Xphos/2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯（15.19 g）和碳酸铯（259.54 g），1,4-二氧六环 (2500ml), 加入到 5000 四口瓶中，氮气置换三次，室温预搅拌 5 分钟, 升温至内温 90℃，搅拌 16h。LCMS 检测反应完全，反应液冷却至室温，然后用硅藻土过滤，并用二氧六环（300ml）淋洗，加水（5000ml），析出固体，搅拌均匀，抽滤，固体依次用乙醇（500ml）打浆，EA（500ml）打浆得到化合物 2B-2（141.00 g，71.4%产率）。ESI-MS m/z: 613.3 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 2B 的合成

将化合物 2B-2（54.00 g）溶于 DCM（500 mL）中，N_2 保护下，室温滴加三氟乙酸（100.00 ml），室温继续反应 1 小时。反应液浓缩干，粗品加入 DCM(80ml)溶解，然后缓慢加入饱和碳酸氢钠调 PH 至 8-9，有淡黄色固体析出，加氨水调 PH=11-12，搅拌均匀，抽滤，水洗，滤饼加入甲醇（600ml）,搅拌均匀，回流 30 分钟，自然冷却，搅拌过夜，抽滤，固体用甲醇淋洗，抽干得到目标产物 **2B** (43.20 g，纯度 99.20%，产率 94.5% ，保留时间与实施例 2 中的 2B 相同)。ESI-MS m/z: 513.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.45-8.42 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.22 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.71-1.65 m, 1H), 1.46-1.42 (m, 1H), 1.35-1.32 (m, 1H).

实施例 28：化合物（R） -7-（（7-（二甲氨基）-4-甲基-2', 3', 5', 6,6', 7-六氢螺环[b]吡啶-5,4'-吡喃]-2-基）氨基）-4-（7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基）异吲哚啉-1-酮的合成



步骤 1：化合物 28-1 的合成

冰浴条件下，2-氯-4-甲基-5,6-二氢-7H-环戊二烯并[b]吡啶-7-酮（6.45 g）、TBSCl（8.03 g）溶于四氢呋喃（65 mL），缓慢滴加 DBU（10.61 mL），缓慢升至室温反应 12h，停止反应。加入 EA 萃取，饱和食盐水洗涤有机相，拌样，柱层析（PE：EA=100:1）分离得到目标产物 28-1 (8.30 g，产率 78.99%)。ESI-MS m/z: 296.12 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 28-2 的合成

称取 28-1（5.0 g），溶于四氢呋喃（50 mL）中，在-50°C、氮气保护下，缓慢向体系中加入 LiHMDS（50.7 mL，1M in THF），缓慢升至-30°C，搅拌 0.5h，缓慢向体系中加入 2,2'-二溴二乙醚（4.31 g），缓慢升至室温反应 3h，停止反应。饱和氯化铵溶液淬灭反应，旋干溶液，EA 萃取，饱和食盐水洗涤有机相，收集有机相，旋干，得到 28-2 粗品（7.58 g）。ESI-MS m/z: 366.17 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 28-3 的合成

室温下，称取 28-2 粗品（8.34 g），溶于 EA（15 mL），加入盐酸溶液（60 mL，1M），反应 3h，停止反应。加入碳酸钠调节体系至中性，EA 萃取，饱和食盐水洗涤有机相，拌样，柱层析（PE：EA=1:1）分离得到目标产物 28-3 (1.94 g，产率 33.79%)。ESI-MS m/z:

252.08 $[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 28-4 的合成

称取 28-3（1.88 g）、(R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺（2.71 g）、钛酸四乙酯（30 mL），50℃条件下反应 5h，停止反应。将反应液缓慢滴加到冰水中，加入 EA，剧烈搅拌，加入硅藻土抽滤，EA 萃取，饱和食盐水洗涤有机相，收集有机相，旋干，柱层析（PE：EA=3:1）分离得到目标产物 28-4 (2.12 g，产率 80.19%)。ESI-MS m/z: 355.12 $[M+H]^+$。

步骤 5：化合物 28-5 的合成

称取 28-4（2.58 g），溶于四氢呋喃（30 mL），在氮气保护、-78℃条件下，缓慢向体系中加入 DIBAL-H（25 mL，1M in THF），反应 6h，停止反应。在氮气保护、-78℃条件下，向体系中加入饱和酒石酸钾钠溶液，缓慢升至室温，剧烈搅拌，硅藻土抽滤，EA 萃取，饱和食盐水洗涤有机相，收集有机相，旋干，柱层析（PE：EA=2:1）分离得到目标产物 28-5 (2.16 g，产率 83.25%)。ESI-MS m/z: 357.14 $[M+H]^+$。

步骤 6：化合物 28-6 的合成

称取 28-5（2.16 g），溶于 DCM（10 mL）MeOH（5 mL）的混合溶液中，冰浴条件下，缓慢加入 HCl 溶液（15.13 mL， 4M/dioxane），缓慢升至室温反应 1h，停止反应。旋干溶剂，加入 PE、EA 析出固体，抽滤，得到目标产物 28-6 的盐酸盐（1.23 g，产率 80.41%）。ESI-MS m/z: 253.11 $[M+H]^+$。

步骤 7：化合物 28-7 的合成

称取 28-6（1.33 g），溶于 DCE（20 mL）MeOH（10 mL）的混合溶液中，加入甲醛水溶液（1.40 mL，浓度 37%），AcOH（15 滴），室温条件下反应 0.5h，缓慢向体系中加入氰基硼氢化钠（1.32 g），反应 12h，停止反应。硅藻土抽滤除去不溶物，旋干有机相，柱层析（DCM：MeOH=50:1）分离得到目标产物 28-7 (1.18 g，产率 80.13%)。ESI-MS m/z: 281.14 $[M+H]^+$。

步骤 8：化合物 28-8 的合成

称取 28-7（893 mg）、二苯甲酮亚胺（865 mg）、$Pd_2(dba)_3$（291 mg）、Xantphos （368 mg）、碳酸铯（3.12 g），加入邻二甲苯（10 mL），氮气保护、130℃条件下反应 12h，停止反应。硅藻土抽滤，乙酸乙酯洗涤滤饼，收集有机相，旋干，柱层析（DCM: MeOH=25:1）分离得到目标产物 28-8 (1.30 g，产率 96.05%)。ESI-MS m/z: 426.25 $[M+H]^+$。

步骤 9：化合物 28-9 的合成

称取 28-8（1.30 g）溶于 DCM（20 mL）和 MeOH（10 mL）的混合溶液中，冰浴条件

下缓慢滴加 HCl 溶液（15.27 mL，4M/ dioxnae），缓慢升至室温反应 3h，停止反应。旋干溶液，加入少量甲醇溶解，加入饱和碳酸氢钠溶液调至弱碱性，EA 萃取，饱和食盐水洗涤有机相，收集有机相，旋干，柱层析（DCM：MeOH=20:1）分离得到目标产物 28-9 (530 mg，产率 66.38%)。ESI-MS m/z: 262.19 $[M+H]^+$。

步骤 10：化合物 28-10 的合成

称取 28-9（500 mg）、M1（452 mg）、$Pd_2(dba)_3$（132 mg）、XantPhos （167 mg）、碳酸铯（1.41 g），加入 dioxane（10 mL），氮气保护、90°C条件下反应 2.5h，停止反应。硅藻土抽滤，收集有机相，旋干，柱层析（DCM：MeOH=33:1）分离得到目标产物 28-10 (721 mg，产率 94.83%)。ESI-MS m/z: 527.24 $[M+H]^+$。

步骤 11：化合物 28-11 的合成

称取 28-10（700 mg）、联硼酸频那醇酯（675 mg）、$Pd_2(dba)_3$（243 mg）、SPhos （218 mg）、KOAC（391 mg），加入 dioxane（10 mL），氮气保护、90°C条件下反应 12h，停止反应。硅藻土抽滤，收集有机相，旋干，柱层析（DCM：MeOH=20:1）分离得到目标产物 28-11 (422 mg，产率 51.37%)。ESI-MS m/z: 519.31 $[M+H]^+$。

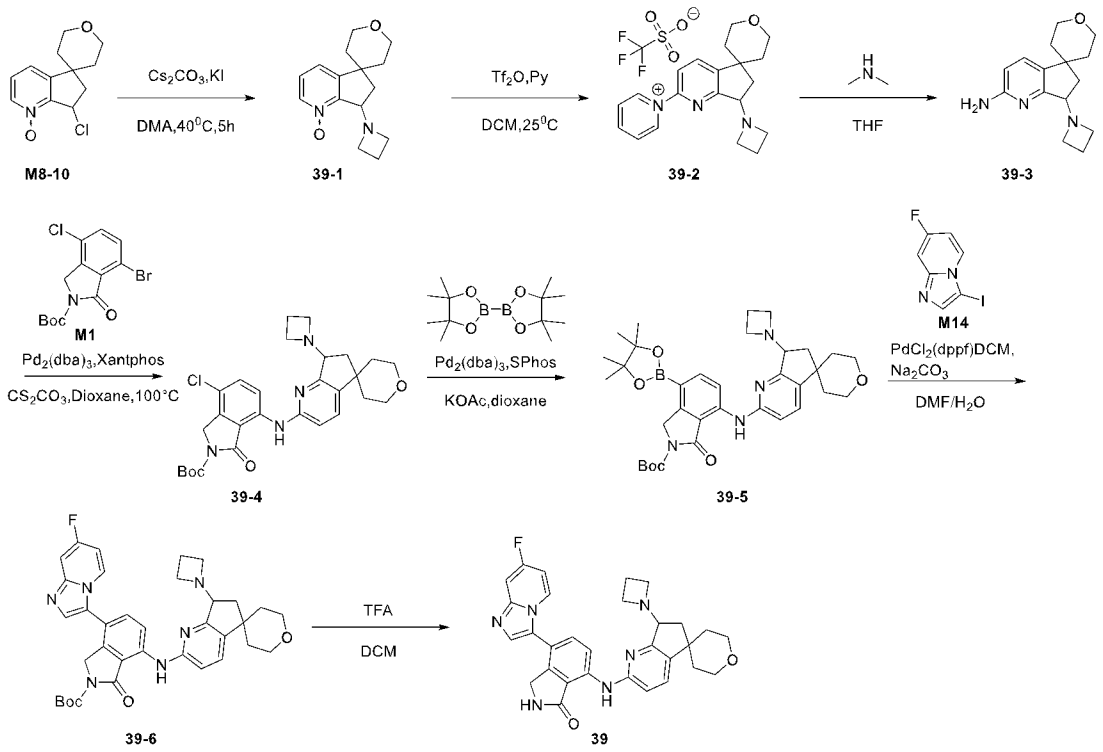
步骤 12：化合物 28-12 的合成

称取 28-11（100 mg）、M14（52 mg）、$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$（13 mg）、碳酸钠（51 mg），加入到 DMF (4 mL)和水(0.50 mL)中，然后 N_2 保护条件下，90°C反应 1h，停止反应。浓缩反应液，浓缩物经硅胶柱层析（DCM：MeOH=12:1）分离得到目标产物 28-12 (100 mg，产率 99%)。ESI-MS m/z: 627.31$[M+H]^+$。

步骤 13：化合物 28 的合成

称取化合物 28-12 (100 mg)溶于二氯甲烷 (1.5 mL)和 MeOH（1.5 mL）中，冰浴条件下缓慢滴加 HCl 溶液（3 mL，4M in dioxane），缓慢升至室温反应 30min，停止反应。浓缩，制备液相分离纯化得到目标产物 28（22.8 mg，纯度 97.26%，产率 27.13%）。ESI-MS m/z: 527.41 $[M+H]^+$。

实施例 39：化合物 7-（7-（氮杂环丁烷-1-基）-2'，3'，5'，6,6'，7-六氢螺环[b]吡啶-5,4'-吡喃]-2-基）氨基）-4-（7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基）异吲哚-1-酮的合成



步骤 1：中间体 39-1 的合成

在室温下，将化合物 M8-10 (1.00 g)，KI（0.14 g），碳酸钾（1.73 g），杂氮环丁胺（2.38 g）加入到 DMF(12.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，保温 40℃反应 5 h，停止反应。将反应液直接浓缩得到粗品，粗品柱层析（DCM：MeOH=95:5~90:10）分离得到目标产物 39-1(0.70 g，产率 64.45%）。 ESI-MS m/z: 261.32 $[M+H]^+$。

步骤 2：中间体 39-2 的合成

在室温下，将化合物 39-1(0.60 g)，吡啶（0.93 mL）加入到 DCM(15.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，控温-50~-40℃缓慢分批次加入三氟甲磺酸酐（0.78 mL），保温-50~-40℃反应 1 h，停止反应。反应液浓干得到粗品，粗品柱层析（DCM：MeOH=95:5~75:25）分离得到目标产物 39-2(1.0 g，产率 92.02%）。ESI-MS m/z: 322.43 $[M+H]^+$。

步骤 3：中间体 39-3 的合成

在室温下，将化合物 39-2 (1.00 g)，加入到二甲胺（15 mL，2M in THF）中，然后 N_2 保护条件下，室温 25℃反应 1 h，停止反应。反应液浓干得到粗品，粗品柱层析（DCM：MeOH=95:5~85:15）分离得到目标产物粗品共计 0.72g，然后层析板 DCM：MeOH（7M-NH_3）=12:1）分离得到目标产物 39-3(0.20 g，产率 24.86%）。ESI-MS m/z: 260.36 $[M+H]^+$。

步骤 4：中间体 39-4 的合成

在室温下，将化合物 39-3 (200.00 mg)，中间体 M1 (320.75 mg)，$Pd_2(dba)_3$(70.60 mg)，XantPhos（89.22 mg），碳酸铯(753.82 mg)加入到 1,4-二氧六环 (6.00 mL)中，然后 N_2 保护

条件下，100℃反应 5 h，停止反应。将反应液浓缩得到粗品，粗品柱层析（DCM：MeOH=95:5~85:15）分离得到目标产物 39-4(240.00 mg，产率 59.27%)。ESI-MS m/z: 526.05 $[M+H]^+$。

步骤 5：中间体 39-5 的合成

在室温下，将化合物 39-4 (240.00 mg)，联硼酸频那醇酯 (232.15 mg)，$Pd_2(dba)_3$(83.70 mg)，SPhos（75.09 mg），醋酸钾(134.58 mg)加入到 1,4-二氧六环 (8.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，100℃反应 12 h，停止反应。将反应液浓缩得到粗品，粗品柱层析（DCM：MeOH=95:5~85:15）分离得到目标产物 39-5(220.00 mg，产率 78.06%)。ESI-MS m/z: 617.58 $[M+H]^+$。

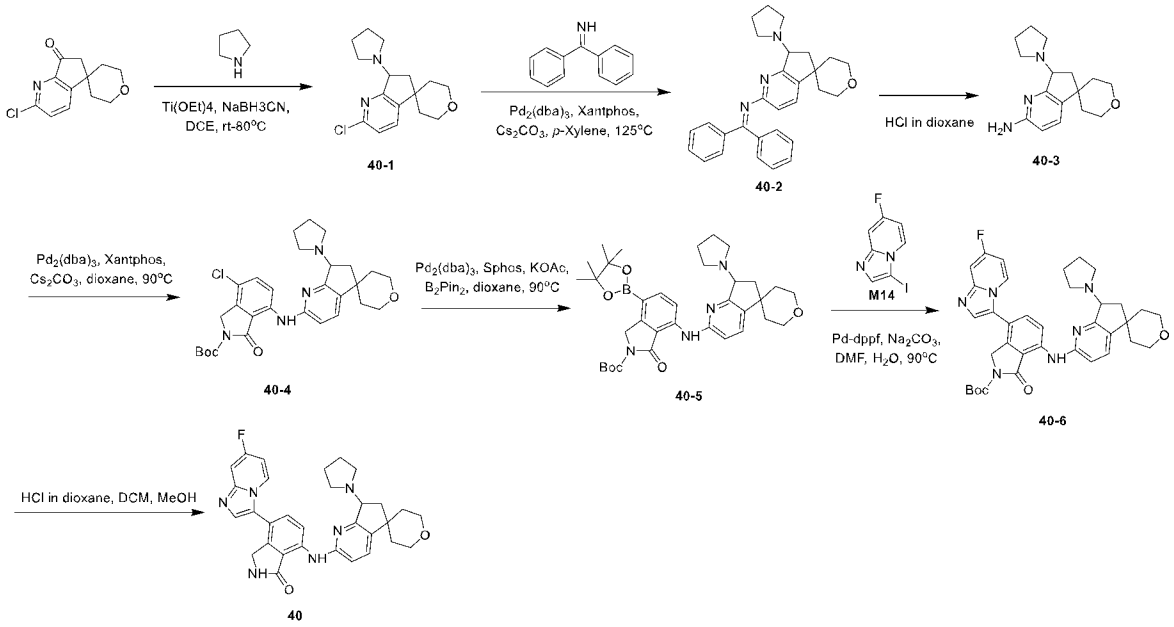
步骤 6：中间体 39-6 的合成

在室温下，将化合物 39-5 (100.00 mg)，M14 (51.02 mg)，$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$ (13.23 mg)，碳酸钠(51.57 mg)加入到 DMF (4.00 mL)和水（0.80 mL）中，然后 N_2 保护条件下，90℃反应 1 h，停止反应。将反应液浓缩得到粗品，粗品柱层析（DCM: MeOH=95:5~85:15）分离得到红色固体状目标产物 39-6(80.00 mg，产率 78.95%)。ESI-MS m/z: 625.73 $[M+H]^+$。

步骤 7：化合物 39 的合成

在室温下，将化合物 39-6 (80.00 mg)加入到二氯甲烷 (4.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，冰水浴加入三氟乙酸（0.80 mL），室温反应 1 h，停止反应。旋蒸除去反应溶剂，向反应液中加入 5 mL H_2O 和 5 mL DCM，然后加入 NaOH 调节 PH>12，然后再用 DCM 萃取 3 次，每次 15 mL，合并有机相，饱和氯化钠洗涤，有机相浓缩得到粗品，粗品加入到 10.00 mL 甲醇打浆，过滤烘干得到目标产物 39 (34.60 mg，产率 51.49%)。ESI-MS m/z: 525.53 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.43 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.57 – 3.49 (m, 2H), 3.44-3.35 (m, 4H), 2.49 (s, 6H), 2.18-2.13 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 1.56-1.53 (m, 1H), 1.33-1.29 (m, 1H)。

实施例 40：化合物 4-（7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基）-7-（（7-（吡咯烷-1-基）-2', 3', 5', 6,6', 7-六氢螺环[b]吡啶-5,4'-吡喃]-2-基）氨基）异吲哚啉-1-酮的合成



步骤 1：化合物 40-1 的合成

称取 2-氯-2'，3'，5'，6'-四氢螺[环戊并[b]吡啶-5，4'-吡喃]-7(6H)-酮（450 mg）、吡咯烷（404 mg）、钛酸四乙酯（216 mg），加入 DCE（10 mL），室温条件下反应 1h，缓慢加入氰基硼氢化钠（357 mg），升至 80°C反应 2h，停止反应。DCM 萃取，饱和食盐水洗涤有机相，收集有机相，旋干，柱层析（DCM：MeOH=33:1）分离得到目标产物 40-1 (540 mg，产率 97.41%)。ESI-MS m/z: 293.14 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 40-2 的合成

称取 40-1（600 mg）、二苯甲酮亚胺（557 mg）、$Pd_2(dba)_3$（375 mg）、Xantphos （474 mg）、碳酸铯（2.00 g），加入邻二甲苯（10 mL），氮气保护、130°C条件下反应 12h，停止反应。硅藻土抽滤，乙酸乙酯洗涤滤饼，收集有机相，旋干，柱层析（DCM：MeOH=20:1）分离得到目标产物 40-2 (850 mg，产率 94.85%)。ESI-MS m/z: 438.25 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 40-3 的合成

称取 40-2（1.20 g）溶于 DCM（20 mL）和 MeOH（10 mL）的混合溶液中，冰浴条件下缓慢滴加 HCl 溶液（13.71 mL，4M in dioxnae），缓慢升至室温反应 3h，停止反应。旋干溶液，加入少量甲醇溶解，加入饱和碳酸氢钠溶液调至弱碱性，EA 萃取，饱和食盐水洗涤有机相，收集有机相，旋干，柱层析（DCM：MeOH=15:1）分离得到目标产物 40-3 (750 mg，产率 99.10%)。ESI-MS m/z: 274.19 $[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 40-4 的合成

称取 40-3（1.0 g）、中间体 M1（660 mg）、$Pd_2(dba)_3$（221 mg）、XantPhos （279

mg）、碳酸铯（2.36 g），加入 dioxane（10 mL），氮气保护、90℃条件下反应 2.5h，停止反应。硅藻土抽滤，收集有机相，旋干，柱层析（DCM：MeOH=33:1）分离得到目标产物 40-4 (893 mg，产率 68.61%)。ESI-MS m/z: 539.24 $[M+H]^+$。

步骤 5：化合物 40-5 的合成

称取 40-4（883 mg）、联硼酸频那醇酯（832 mg）、$Pd_2(dba)_3$（300 mg）、SPhos （269 mg）、KOAc（482 mg），加入 dioxane（10 mL），氮气保护、90℃条件下反应 12h，停止反应。硅藻土抽滤，收集有机相，旋干，柱层析（DCM：MeOH=20:1）分离得到目标产物 40-5 (905 mg，产率 87.62%)。ESI-MS m/z: 631.37 $[M+H]^+$。

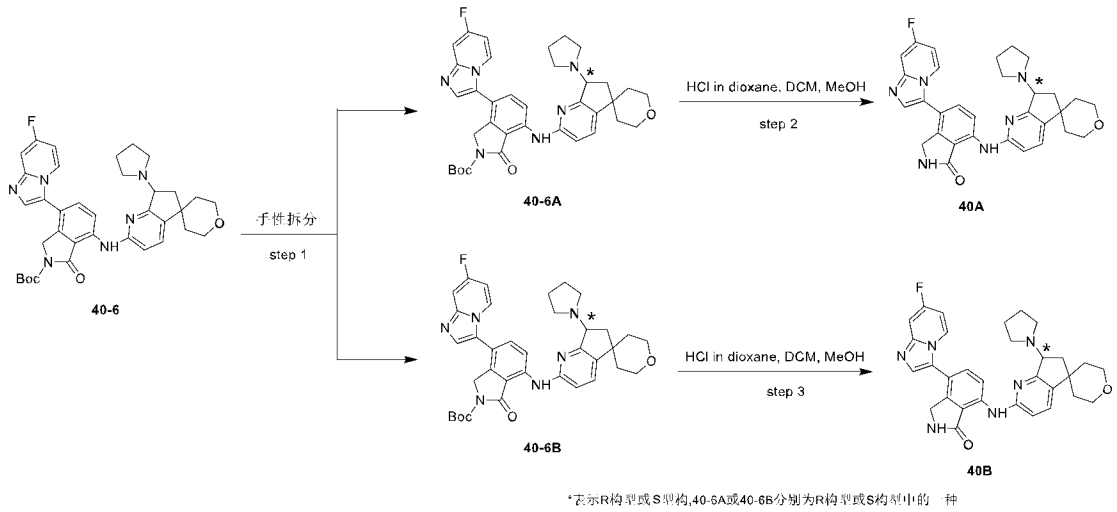
步骤 6：化合物 40-6 的合成

称取 40-5（100 mg）、M14（62 mg）、$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$（13 mg）、碳酸钠（51 mg），加入到 dioxane (4 mL)和水(0.50 mL)中，然后 N_2 保护条件下，90℃反应 1h，停止反应。浓缩反应液，浓缩物经硅胶柱层析（DCM：MeOH=12:1）分离得到目标产物 40-6 (70 mg，产率 69.10%)。ESI-MS m/z: 639.31$[M+H]^+$。

步骤 7：化合物 40 的合成

称取化合物 40-6 (100 mg)溶于二氯甲烷 (1.5 mL)中，冰浴条件下缓慢滴加 TFA（1.5 mL），缓慢升至室温反应 30min，停止反应。浓缩，制备液相分离纯化得到目标产物 40（16.7 mg，纯度 99.60%，产率 28.29%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.39 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.52 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 14.6, 7.7 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 18.3 Hz, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.92 – 3.81 (m, 2H), 3.69 – 3.57 (m, 1H), 3.56 – 3.50 (m, 1H), 3.49 – 3.33 (m, 2H), 2.91 (dd, J = 13.4, 8.2 Hz, 1H), 2.21 – 1.92 (m, 6H), 1.86 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.68 (dd, J = 12.1, 8.6 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 12.5 Hz, 1H)。ESI-MS m/z: 539.42 $[M+H]^+$。

化合物 40A 和 40B 的合成：



步骤 1：化合物 **40-6A** 和 **40-6B** 的合成

40-6 样品配置：70 mg 样品 **40-6** 溶于 6ml 的乙醇：正己烷（2:1）溶液中。色谱条件：1，手性制备柱 YMC CHIRAL ART Celluose-SB 250*20.0mm S-5um；2，仪器型号 GILSON GX-271；3，流动相，流动相 A 为正己烷，流动相 B 为 0.1%二已胺 in 乙醇，以流动相 A:流动相 B 为 7:3 等度洗脱，流速 20ml/min，波长 254nm，室温分离。化合物 **40-6A**（峰 1）：保留时间=13.035min，回收量 35 mg；化合物 **40-6B**（峰 2）：保留时间=17.645 min，回收量 36 mg。

步骤 2：化合物 **40A** 的合成

称取化合物 **40-6A** (36 mg)溶于二氯甲烷 (1.5 mL)和甲醇（1.5 mL）中，冰浴条件下缓慢滴加 HCl 溶液（3 mL，4M in dioxane），缓慢升至室温反应 30 min，停止反应。浓缩除去有机溶剂，得到目标产物 **40A**（21.1 mg，纯度 99.74%，产率 69.46%）。ESI-MS m/z: 539.40 $[M+H]^+$。

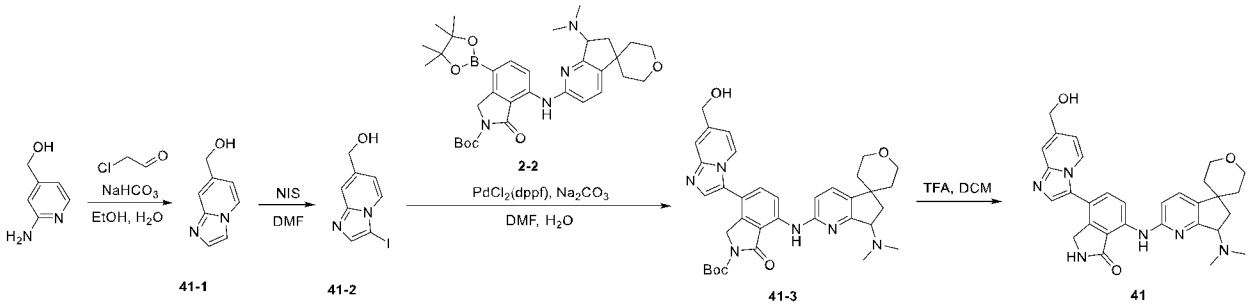
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.64 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.73 – 8.65 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5, 3.8 Hz, 2H), 7.54 (td, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 14.4, 8.0 Hz, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 2H), 3.95 – 3.81 (m, 3H), 3.63 – 3.52 (m, 2H), 3.42 – 3.33 (m, 2H), 2.89 (dd, J = 13.4, 8.2 Hz, 1H), 2.21 – 1.84 (m, 7H), 1.74 – 1.62 (m, 1H), 1.59 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.45 – 1.37 (m, 1H).

步骤 3：化合物 **40B** 的合成

称取化合物 **40-6B** (35 mg)溶于二氯甲烷 (1.5 mL)和甲醇（1.5 mL）中，冰浴条件下缓慢滴加 HCl 溶液（3 mL，4M in dioxane），缓慢升至室温反应 30 min，停止反应。浓缩除去有机溶剂，得到目标产物 **40B**（22.2 mg，纯度 99.10%，产率 75.21%）。ESI-MS m/z: 539.40 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.75 – 8.62 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5, 5.0 Hz, 2H), 7.55 (td, J = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 14.4, 7.9 Hz, 1H), 4.45 – 4.36 (m, 2H), 3.96 – 3.80 (m, 3H), 3.57 – 3.47 (m, 2H), 3.37 (dd, J = 13.0, 6.5 Hz, 2H), 2.93 – 2.84 (m, 1H), 2.03 (tdd, J = 23.7, 15.1, 9.6 Hz, 7H), 1.70 – 1.63 (m, 1H), 1.59 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 12.5 Hz, 1H).

实施例 41：化合物 7-（（7-（二甲基氨基）-2'，3'，5'，6,6'，7-六氢螺环[b]吡啶-5,4'-吡喃]-2-基）氨基）-4-（7-（羟甲基）咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基）异吲哚-1-酮的合成



步骤 1：化合物 41-1 的合成

在室温下，将化合物 2-氨基吡啶-4-甲醇（2.00 g）、2-氯乙醛（6.32 g，40%/H_2O），$NaHCO_3$（2.71 g），溶于乙醇（20.00 mL）和水（4.00mL）中，70°C反应 2 h，停止反应。反应液直接浓缩，拌样，柱层析（DCM:MeOH=10:1）分离得到目标产物 41-1（2.34g，产率 98.03%）。ESI-MS m/z: 149.12 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 41-2 的合成

在室温下，将化合物 41-1 (2.34g) 溶于 DMF (20.00 mL)中，N_2 置换，冰浴下加入 NIS (3.91 g)，室温反应 2 h，停止反应。加入 EA/THF 与水萃取三次，饱和食盐水洗涤有机相，拌样，柱层析（DCM:MeOH=13:1）分离得到目标产物 41-2（3.26g，产率 75.32%）。ESI-MS m/z: 275.10 $[M+H]^+$。

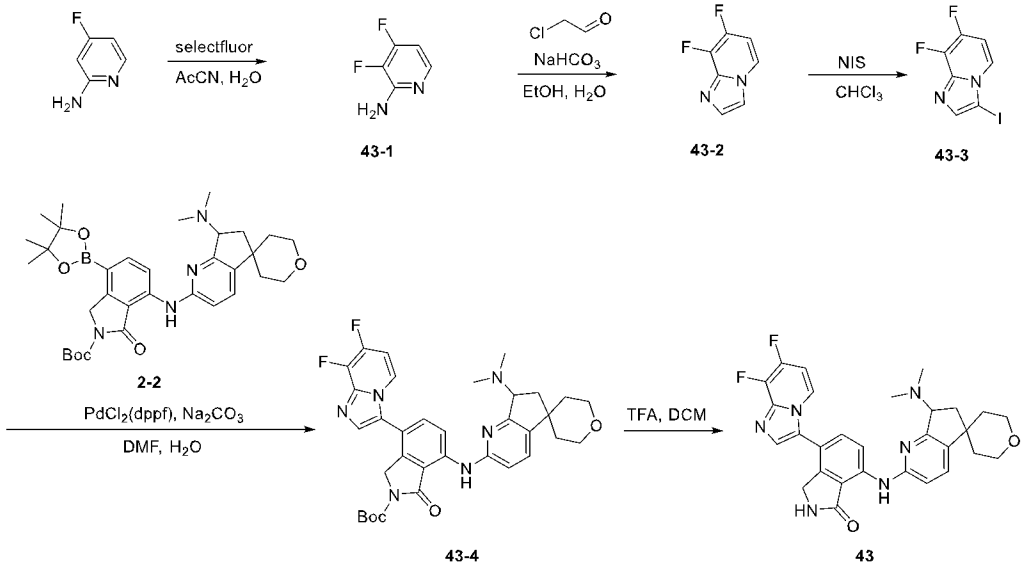
步骤 3：化合物 41-3 的合成

在室温下，将化合物 2-2 (80.00 mg)，41-2 (44.00 mg)，$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$（11.00 mg），碳酸钠 (42.00 mg) 加入到 DMF (2.00 mL)和水(0.50 mL)中，然后 N_2 保护条件下，90°C反应 1h，停止反应。浓缩反应液，浓缩物经硅胶柱层析（DCM：MeOH=7:1）分离得到目标产物 41-3(44.00 mg，产率 53.06%）。ESI-MS m/z: 625.50$[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 41 的合成

在室温下，将化合物 41-3(44.00 mg)溶于二氯甲烷 (1.50 mL)中，加入 TFA (0.40mL)，室温反应 10min，停止反应。浓缩，用饱和碳酸氢钠溶液调节 PH 至碱性，用 DCM 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，制备板纯化得到目标产物 41（15.70 mg，纯度 97.16%，产率 41.26%）。ESI-MS m/z: 525.51 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.91-6.83 (m, 2H), 5.42 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.63-3.50 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.89-1.84 m, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.48-1.41 (m, 1H), 1.34-1.31 (m, 1H).

实施例 43：化合物 4-（7,8-二氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基）-7-（（7-（二甲氨基）-2'，3'，5'，6,6'，7-六氢螺环[b]吡啶-5,4'-吡喃]-2-基）氨基）异吲哚-1-酮的合成



步骤 1：化合物 43-1 的合成

将 2-氨基-4-氟吡啶(2.00 g)、selectfluor(7.58 g)溶于乙腈 (20.00 mL)和水(10.00 mL)中，N_2 置换，60℃反应 12 h，停止反应。浓缩，用 DCM 溶解，拌样，柱层析（DCM:MeOH=16:1）分离得到目标产物 43-1 (56.00 mg，产率 2.41%)。ESI-MS m/z: 131.06 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 43-2 的合成

在室温下，将化合物 43-1 (56.00 mg)、2-氯乙醛（169.00mg，40%/H_2O），$NaHCO_3$（72.00 mg），溶于乙醇（3.00 mL）和水（0.60mL）中，70℃反应 12 h，停止反应。反应液直接浓缩，拌样，柱层析（DCM:MeOH=19:1）分离得到目标产物 43-2 (53.00mg，产率 78.85%)。ESI-MS m/z: 155.03$[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 43-3 的合成

在室温下，将化合物 43-2 (53.00mg) 溶于氯仿 (2.00 mL)中，N_2 置换，冰浴下加入 NIS (84.03mg)，室温反应 2 h，停止反应。拌样，柱层析（DCM:MeOH=40:1）分离得到目标产物 43-3(75.00mg，产率 78.33%)。ESI-MS m/z: 280.92 $[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 43-4 的合成

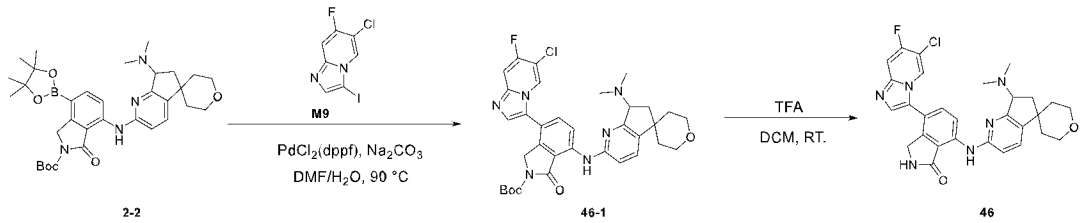
在室温下，将化合物 2-2 (70.00 mg)，43-3(65.00 mg)，$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$ (9.00 mg)，碳酸钠 (37.00 mg) 加入到 DMF (2.00 mL)和水(0.50 mL)中，然后 N_2 保护条件下，90℃反应 1h，停止反应。浓缩反应液，浓缩物经硅胶柱层析（DCM：MeOH=10:1）分离得到目标产物 43-4(17.00 mg，产率 23.27%)。ESI-MS m/z: 630.45$[M+H]^+$。

步骤 5：化合物 43 的合成

在室温下，将化合物 43-4(17.00 mg)溶于二氯甲烷 (2 mL)中，加入 TFA (0.50mL)，室温反应 10min，停止反应。浓缩，用饱和碳酸氢钠溶液调节 PH 至碱性，用 DCM 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，制备板纯化得到目标产物 43（6.84 mg，纯度 97.40%，产率 46.51%）。ESI-MS m/z: 531.21 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.32-8.29 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.11-5.07 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.62-3.50 (m, 3H), 2.93 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.55-1.51 (m, 1H), 1.45-1.37 (m, 1H)。

实施例 46：化合物 4-（6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基）-7-（（7-（二甲氨基）-2'，3'，5'，6,6'，7-六氢螺环[b]吡啶-5,4'-吡喃]-2-基）氨基）异吲哚啉-1-酮的合成



步骤 1：化合物 46-1 的合成

在室温下，将化合物 2-2 (70.00 mg)，M9 (40.00 mg)，$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$ (11.00 mg)，碳酸钠 (37.00 mg) 加入到 DMF (4.00 mL)和水(0.40 mL)中，然后 N_2 保护条件下，85℃反应 40 min，停止反应。向反应液中加入一定量水，用 EA 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。浓缩物经硅胶柱层析（DCM：MeOH=13:1）分离得到

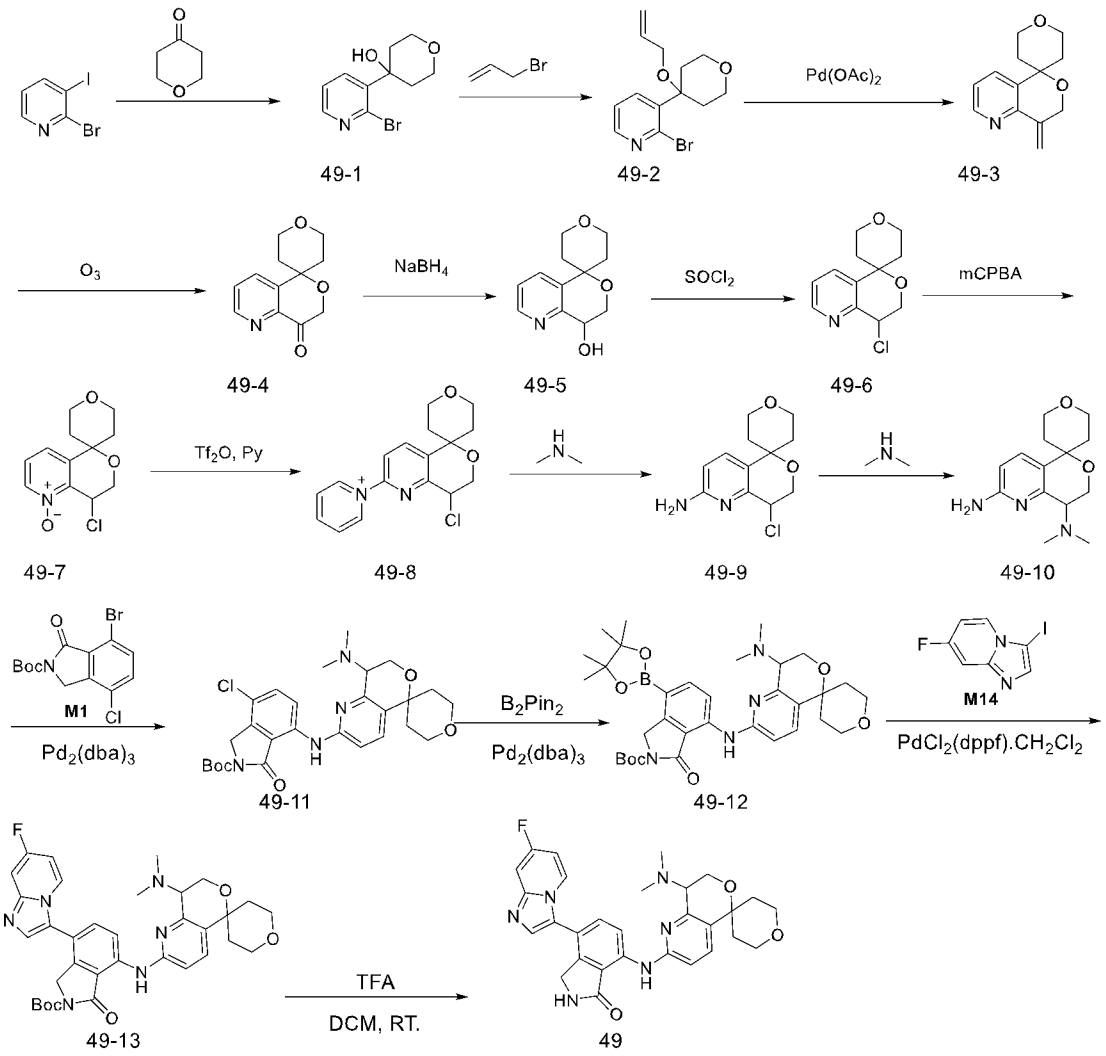
目标产物 46-1 (30.00 mg，产率 60.05%)。ESI-MS m/z: 647.2[M+H]$^+$。

步骤 2：化合物 46 的合成

在室温下，将化合物 46-1 (30.00 mg)溶于二氯甲烷 (5.00 mL)中，加入 TFA (396.22 mg)，室温反应 0.5h，停止反应。用饱和碳酸氢钠溶液调节 PH 至碱性，用 DCM 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，打浆，得到目标产物 **46**（27.30 mg，纯度 98.45%，产率 70.69%）。ESI-MS m/z: 547.1 [M+H]$^+$。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.63-3.51 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.06 – 1.97 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.46-1.44 (m, 1H), 1.35-1.32 (m, 1H).

实施例 49：化合物 7-（（8'-（二甲氨基）-2,3,5,6,7'，8'-六氢螺 [吡喃-4,5'-吡喃 [4,3-b]吡啶]-2'-基）氨基）-4-（7-氟咪唑[1,2-a]吡啶-3-基）异吲哚-1-酮



步骤 1：化合物 49-1 的合成

将 2-溴-3 碘吡啶（10 g, 35.2 mmol）溶于 THF（150 mL），然后将反应体系置于-20 ℃，在氮气保护下缓慢滴加异丙基氯化镁（4.4 g, 42.3 mmol）滴加完毕后在此温度下反应 2 h 后，加入四氢吡喃酮（5.3 g, 52.8 mmol），然后室温搅拌过夜。将反应液用饱和氯化铵溶液淬灭，减压浓缩除去部分溶剂，用 EA 萃取，合并有机层，依次用 1M HCl、水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化（PE:EA＝70:30-65:35），得到化合物 49-1（3.2 g，35 %产率）。ESI-MS m/z: 258.0 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 49-2 的合成

将化合物 49-1（3.0 g, 9.3 mmol），溶于 DMF（25 mL）中，在冰浴下加入 NaH（0.74 g, 18.6 mmol），加入完毕后常温搅拌反应 30 min。随后，滴加烯丙基溴（1.6 g, 13.0 mmol）和 TBAI（0.34 g, 0.93 mmol）的 DMF 溶液，然后室温搅拌反应过夜。加水淬灭，减压浓缩除去部分溶剂，EA 萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱

层析纯化（PE:EA＝70:30-65:35），得到化合物 49-2（2.8 g，80%产率）。ESI-MS m/z: 298.1 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 49-3 的合成

将化合物 49-2（1.5 g, 5.0 mmol），$Pd(OAc)_2$（0.17 g, 0.75 mmol），XantPhox（0.44 g, 0.75 mmol），TEA（2.1 ml, 15 mmol）溶于 ACN （15 mL），氮气保护下 90 ℃下反应 6 h。反应完全后，减压浓缩，柱层析纯化（PE:EA＝70:30-65:35），得到化合物 49-3（0.84 g，77%产率）。ESI-MS m/z: 218.1 $[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 49-4 的合成

将化合物 49-3（0.34 g, 5.5 mmol）， 溶于 MeOH（5 mL）和 DCM（10 mL）中，在 -50 ℃下通入臭氧，反应 30 min 后，加入二甲硫醚（0.34 g, 5.5 mmol）。反应完全后，减压浓缩，柱层析纯化（PE:EA＝70:40-50:50），得到化合物 49-4（0.24 g，83%产率）。ESI-MS m/z: 220.1 $[M+H]^+$。

步骤 5：化合物 49-5 的合成

冰浴下，向 49-4（0.15 g, 0.68 mmol）的 MeOH （2.5 mL）和 THF（2.5 mL）溶液中分批加入硼氢化钠（38.8 mg，1.0 mmol），撤去冰浴，常温反应 1 小时。加水淬灭，减压浓缩除去部分溶剂，EA 萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到化合物 49-5（112 mg，74%产率）。ESI-MS m/z: 222.1 $[M+H]^+$。

步骤 6：化合物 49-6 的合成

冰浴下，向 49-5（0.11 g, 0.50 mmol）的 DCM（5 mL）溶液中滴加氯化亚砜（0.18 mL），撤去冰浴，升温至 40℃，反应 1 小时。减压浓缩，加少量甲醇溶解，用饱和碳酸氢钠溶液调 PH 至碱性，EA 萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化（PE:EA = 20:80），得到化合物 49-6（115 mg，96%产率）。ESI-MS m/z: 239.0 $[M+H]^+$。

步骤 7：化合物 49-7 的合成

常温下，将 49-6（410 mg, 1.71 mmol），溶于 DCM（20 mL）中，常温下加入 mCPBA（590 mg, 3.43 mmol），然后常温反应 3 h 后，LC-MS 检测原料反应完全。加入饱和碳酸氢钠溶液（10 mL），常温搅拌 30 min 后，DCM 进行萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH = 20:1），得到化合物 49-7（428 mg，98%产率）。ESI-MS m/z: 256.1 $[M+H]^+$。

步骤 8：化合物 49-8 的合成

将 49-7（400 mg, 1.56 mmol），吡啶（1.2 g, 15.6 mmol）溶于 DCM（10 mL）中，冰浴下加入 Tf_2O（1.3 g, 4.68 mmol），然后常温反应 0.5 h 后，LC-MS 检测原料反应完全。减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH = 20:1），得到化合物 49-8（472 mg，96%产率）。ESI-MS m/z: 317.1 $[M]^+$。

步骤 9：化合物 49-9 的合成

将 49-8（250 mg, 0.79 mmol），常温下溶于二甲胺四氢呋喃溶液（15 mL）常温搅拌 0.5h 后，减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH＝20:1），得到化合物 49-9（175 mg，87%产率）。ESI-MS m/z: 255.1 $[M+H]^+$。

步骤 10：化合物 49-10 的合成

将 49-9 （150 mg, 0.59 mmol），KI（12 mg, 0.12 mmol）， Cs_2CO_3（575 mg, 1.78 mmol），二甲胺四氢呋喃溶液（2.4 mL）溶于 DMA（5.0 mL）100 ℃下搅拌过夜后，减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH = 20:1），得到化合物 49-10（150 mg，97%产率）。ESI-MS m/z: 264.2 $[M+H]^+$。

步骤 11：化合物 49-11 的合成

将 49-10 （300 mg, 1.14 mmol），中间体 M1（434 mg, 1.25 mmol），$Pd_2(dba)_3$ （104 mg, 0.11 mmol）， XantPhos （132 mg, 0.23 mmol），Cs_2CO_3（1.11 g, 3.42 mmol）， 溶于 1,4-二氧六环（8.0 mL），然后氮气保护下封管，90 ℃下搅拌反应 4 h 后，减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH＝20:1），得到化合物 49-11（480 mg，80%产率）。ESI-MS m/z: 529.3 $[M+H]^+$。

步骤 12：化合物 49-12 的合成

将 49-11 （250 mg, 0.47 mmol），$Pd_2(dba)_3$ （86.5 mg, 0.09 mmol）， 联硼酸频那醇酯（240 mg, 0.95 mmol），SPhos（77.6 mg, 0.19 mmol），AcOK（139 mg, 1.42 mmol），溶于 1,4-二氧六环（4.0 mL），然后氮气保护下封管，90 ℃下搅拌反应 16 h 后，减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH＝20:1），得到化合物 49-12（293 mg，72%产率）。ESI-MS m/z: 621.5 $[M+H]^+$。

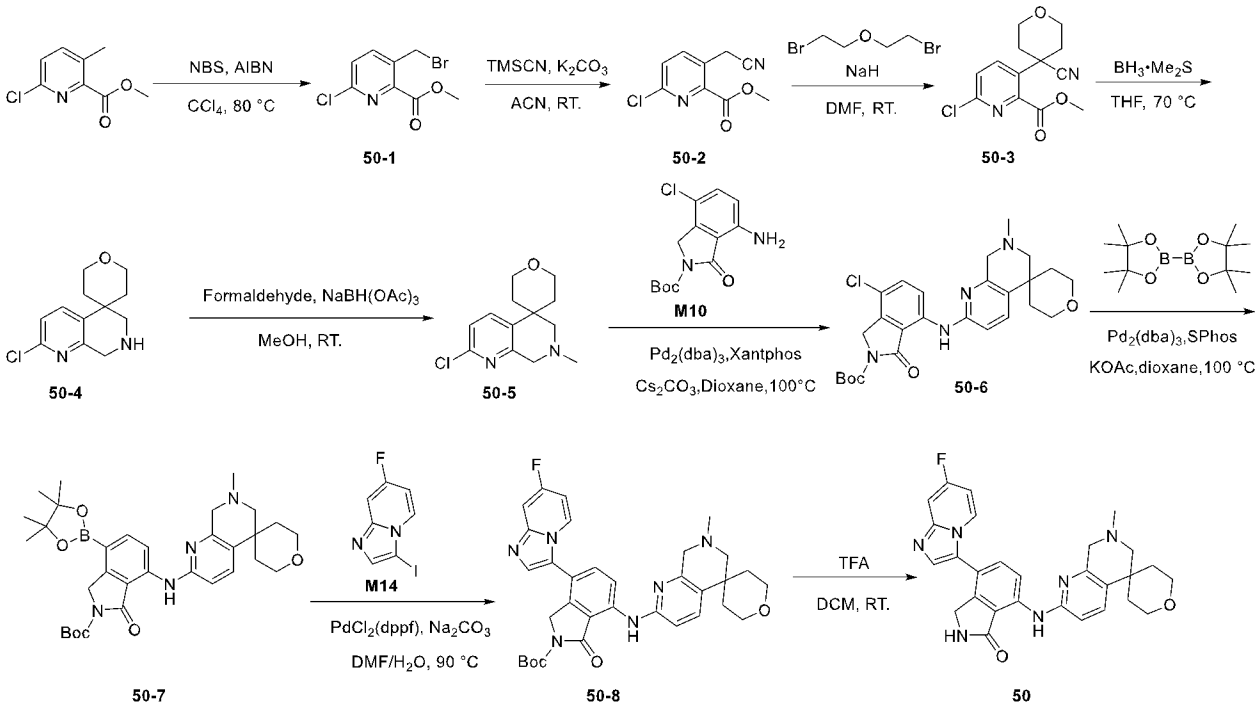
步骤 13：化合物 49-13 的合成

将 49-12 （100 mg, 0.47 mmol），M14（54.9 mg, 0.21 mmol），$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ （86.5 mg, 0.09 mmol），Na_2CO_3（51.2 mg, 0.48 mmol）， 溶于 DMF（5.0 mL）和 H_2O（0.5 mL），然后氮气保护下封管，90 ℃下搅拌反应 0.5 h 后，减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH = 10:1），得到化合物 49-13（60 mg，59%产率）。ESI-MS m/z: 629.5 $[M+H]^+$。

步骤 14：化合物 49 的合成

将 49-13 （50 mg, 0.47 mmol）溶于 CH_2Cl_2（5.0 mL），然后在常温下加入 TFA（0.5 mL）搅拌反应 15 分钟后，反应完全。使用饱和碳酸氢钠洗，然后使用二氯甲烷萃取，粗品使用乙酸乙酯和正己烷打浆，得到化合物 49（25 mg，60%产率）。ESI-MS m/z: 529.5 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.45 – 8.40 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 6.97 (td, *J* = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.45 – 4.34 (m, 2H), 4.09 (dd, *J* = 12.3, 2.3 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 12.3, 3.8 Hz, 1H), 3.77 – 3.58 (m, 4H), 3.54 – 3.42 (m, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.37 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.78 (ddd, *J* = 19.4, 18.8, 8.8 Hz, 2H), 1.58 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H).

实施例 50：化合物 4-（7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基）-7-（（7′-甲基-2,3,5,6,7′，8′-六氢-6′-螺[吡喃-4,5′-[1,7]萘啶]-2′-基）氨基）异吲哚-1-酮的合成



步骤 1：化合物 50-1 的合成

在室温下，将 6-氯-3-甲基-2-吡啶羧酸甲酯 (5.00 g) 溶于四氯化碳 (60.00 mL)中，然后加入 NBS (5.00 g)，AIBN (440.00 mg)，氮气保护条件下，80℃反应 3 h，停止反应。向反应液中加入一定量水，用 DCM 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。浓缩物经硅胶柱层析（PE：EA=2:1）分离得到目标产物 50-1 (5.43 g，产率 80.00%)。ESI-MS m/z: 186.0 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 50-2 的合成

在室温下，将化合物 50-1 (5.00 g) ，K_2CO_3 (5.23 g)，溶于 ACN (70.00 mL)中，然后冰浴条件下缓慢滴加 TMSCN (3.00 g)，室温反应 13 h，停止反应。向反应液中加入一定量水，用 EA 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。浓缩物经硅胶柱层析（PE：EA=2:1）分离得到目标产物 50-2 (2.15 g，产率 54.00%)。ESI-MS m/z: 211.3 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 50-3 的合成

在室温下，将化合物 NaH (520.00 mg) 溶于 DMF (30.00 mL)中，然后冰浴条件下，氮气保护条件下缓慢加入 50-2 (2.00 g)，保温反应 0.5 h，后缓慢滴加 2,2'-二溴二乙醚 (3.52 g)，室温反应 3 h，停止反应。冰浴条件下用饱和氯化铵溶液淬灭反应，用 EA 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。浓缩物经硅胶柱层析（PE: EA=3:1）分离得到目标产物 50-3 (1.20 g，产率 45.02%)。ESI-MS m/z: 281.2 $[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 50-4 的合成

在室温下，将化合物 50-3 (1.20 g) 溶于 THF (30.00 mL)中，然后冰浴条件下缓慢滴加硼烷二甲硫醚溶液 (1.6 mL, 10M)，氮气保护条件下，70℃反应 16 h，停止反应。用 1M HCl 溶液调节 PH 至 1~2，70℃反应 1 h，停止反应。用 2M NaOH 溶液调节 PH 至 8~9，用 EA 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。浓缩物经硅胶柱层析（DCM：MeOH=19:1）分离得到目标产物 50-4(250.00 mg，产率 30.00%)。ESI-MS m/z: 239.4 $[M+H]^+$。

步骤 5：化合物 50-5 的合成

在室温下，将化合物 50-4 (250.00 mg) 溶于 MeOH (10.00 mL)中，加入冰醋酸 (1.00 mL)，然后冰浴条件下，氮气保护条件下缓慢加入甲醛水溶液 (127.00 mg，37% in water)，保温反应 1 h，后缓慢滴加 $NaBH(OAc)_3$ (665.00 mg)，室温反应 1h，停止反应。用饱和碳酸氢钠溶液调节 PH 至 8~9，用 EA 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。浓缩物经硅胶柱层析（DCM：MeOH=19:1）分离得到目标产物 50-5(208.00 mg，产率 79.00%)。ESI-MS m/z: 253.4 $[M+H]^+$。

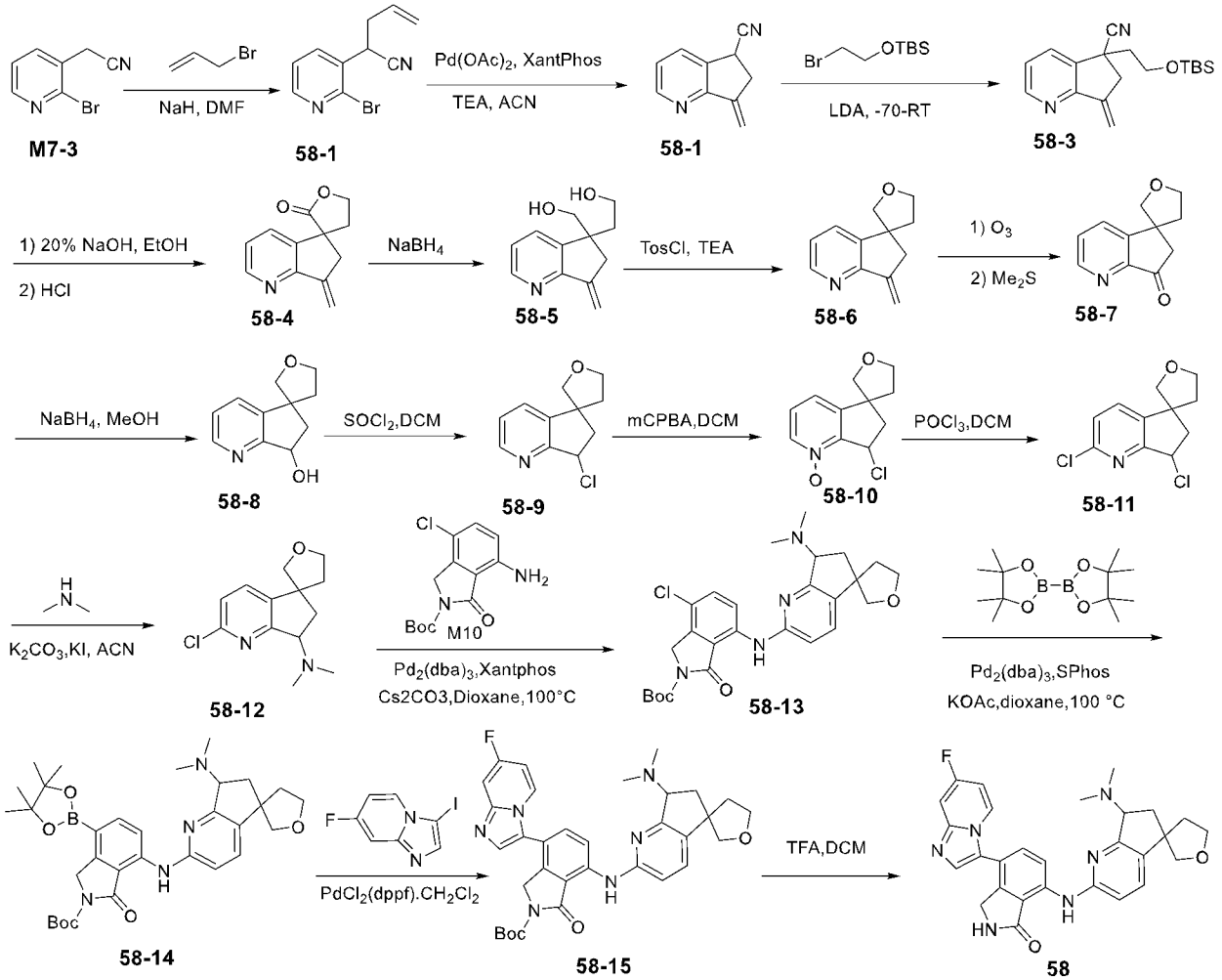
步骤 6：化合物 50-6 的合成

在室温下，将化合物 50-5 (208.00 mg), M10 (267.00 mg), $Pd_2(dba)_3$ (76.00 mg), XantPhos (94.00mg)，碳酸铯 (800.00 mg) 加入到 1,4-二氧六环 (6.00mL)中。然后 N_2 保护条件下，100℃反应 3h，停止反应。将反应液浓缩，浓缩物经硅胶柱层析（DCM:MeOH=13:1）分离

得到目标产物 50-6 (200.00 mg，产率 49.00%)。ESI-MS m/z: 499.3[M+H]+。

后续合成步骤参考实施例 2 的合成制备得到化合物 50。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 7.6, 5.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 2H)。

实施例 58：化合物 7-（（7-（二甲基氨基）-4'，5'，6,7-四氢-2'H-螺环[环戊烷[b]吡啶-5,3'-呋喃]-2-基）氨基）-4-（7-氟咪唑并[1，2-a]吡啶-3-基）异吲哚-1-酮的合成



步骤 1：化合物 58-1 的合成

将 NaH (2.03g , 60% , 50.75mmol) 溶于 DMF（80 mL）中，在冰浴下加入化合物 2-(2-溴吡啶-3-基)乙腈 (10.00g , 50.75mmol)（3.0 g, 9.3 mmol）的 DMF 溶液 10 mL，加入完毕后 0 ℃搅拌反应 30 min。随后，滴加烯丙基溴 (6.14g , 50.75mmol)的 DMF 溶液 20 mL，然后室温搅拌反应过夜。加水淬灭，减压浓缩除去部分溶剂，EA 萃取，合并有机层，饱和

食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化（PE:EA＝8:1-3:1），得到化合物 58-1（9.6 g，80 %产率）。ESI-MS m/z: 236.9 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 58-2 的合成

将化合物 58-1 (9.46g , 39.90mmol) ，醋酸钯 (0.18g , 0.80mmol)，XantPhox (0.46g , 0.80mmol)，TEA (16.64mL , 119.70mmol)溶于 ACN （150 mL），氮气保护下 90 ℃下反应 16 h。反应完全后，减压浓缩，柱层析纯化（PE:EA = 70:30-65:35），得到化合物 58-2（4.1 g，66%产率）。ESI-MS m/z: 157.1 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 58-3 的合成

将化合物 58-2 (4.12g , 26.38mmol), 溶于 THF（200 mL）中，在-78 ℃下加入 LDA (19.78 mL , 2.00mol/L , 39.57mmol), 加入完毕后 0 ℃下搅拌反应 15 min。随后，在-78 ℃下加入(2-溴乙氧基)-叔丁基二甲基硅烷 (9.47g , 39.57mmol)的 THF 溶液 10 mL，然后室温搅拌反应 8 小时。加饱和氯化铵淬灭， EA 萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化（PE:EA = 10:1-5:1），得到化合物 58-3 （9.6 g，80 % 产率）。ESI-MS m/z: 315.4 [M+H]+。

步骤 4：化合物 58-4 的合成

将化合物 58-3 (4.0g , 12.7mmol) 溶于 EtOH（50 mL）中，加入 20%的氢氧化钠水溶液 50 mL，然后 100 ℃加热反应 1 小时，原料反应完全后加入 4N 盐酸调 pH=2-3， 随后将反应室温搅拌过夜。加饱和碳酸氢钠调 pH=7-8， EA 萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化（PE:EA＝10:1-3:1），得到化合物 58-4 （2.0 g，78 %产率）。ESI-MS m/z: 202.2 [M+H]+。

步骤 5：化合物 58-5 的合成

冰浴下，向 58-4（2.0 g, 9.94 mmol）的 MeOH （90 mL）和 THF（30 mL）溶液中分批加入硼氢化钠（1.13 g，29.8 mmol），撤去冰浴，常温反应 1 小时。加水饱和氯化铵淬灭，减压浓缩，柱层析纯化（DCM: MeOH= 10:1），得到化合物 58-5（2.0 g，98%产率）。ESI-MS m/z: 206.1 $[M+H]^+$。

步骤 6：化合物 58-6 的合成

将化合物 58-5 (2.00g , 9.74mmol)， TEA (1.63mL , 11.69mmol)，溶于 50 mL 的 DCM 中，0 ℃下加入对甲苯磺酰氯 (1.86g , 9.74mmol)，然后常温反应过夜，减压浓缩，柱层析纯化（PE:EA = 10:1-3:1），得到化合物 58-6 （0.70 g，37 %产率）。ESI-MS m/z: 188.1 [M+H]+。

步骤 7：化合物 58-7 的合成

将化合物 58-6 (0.9 g , 4.81mmol) 溶于 MeOH (20 mL)和 DCM (40 mL)混合溶剂中，然后在-40℃到-20 ℃下通入臭氧，反应完全后加入 Me_2S (1.49g , 24.03mmol) ，减压浓缩，柱层析纯化（PE:EA＝4:1-1:1），得到化合物 58-7 （0.72g，79 %产率）。ESI-MS m/z: 190.2 [M+H]+。

步骤 8：化合物 58-8 的合成

冰浴下，向 58-7（0.71 g, 3.75 mmol）的 MeOH （15 mL）和 THF（15 mL）溶液中分批加入硼氢化钠（0.21 g，5.63 mmol），撤去冰浴，常温反应 1 小时。加水淬灭，减压浓缩除去部分溶剂，EA 萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到化合物 58-8（0.69 g，96%产率）。ESI-MS m/z: 192.2 [M+H]+。

步骤 9：化合物 58-9 的合成

冰浴下，向 58-8（0.69g, 3.61mmol）的 DCM（25 mL）溶液中滴加氯化亚砜（1.3 mL），撤去冰浴，升温至 40℃，反应 1 小时。减压浓缩，加少量甲醇溶解，用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至碱性，EA 萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化（PE:EA = 20:80），得到化合物 58-9（0.69 g，91%产率）。ESI-MS m/z: 209.1 $[M+H]^+$。

步骤 10：化合物 58-10 的合成

常温下，将 58-9（0.60 g, 2.85 mmol）溶于 DCM（20 mL）中，常温下加入 mCPBA（0.98 g, 5.70 mmol），然后常温反应 3 h 后，LC-MS 检测原料反应完全。加入饱和碳酸氢钠溶液（30 mL），常温搅拌 30 min 后，DCM 进行萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH = 20:1），得到化合物 58-10（450 mg，69%产率）。ESI-MS m/z: 225.1 $[M]^+$。

步骤 11：化合物 58-11 的合成

将 58-10（450 mg, 2.0 mmol）溶于 DCM（15 mL）中，冰浴下加入 $POCl_3$（1.5 g, 10.0 mmol），然后常温反应 16 h 后，LC-MS 检测原料反应完全。加饱和碳酸氢钠调 pH=7-8，EA 萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH＝20:1），得到化合物 58-11（300 mg，61%产率）。ESI-MS m/z: 244.1 $[M]^+$。

步骤 12：化合物 58-12 的合成

将 58-11（300 mg, 1.25 mmol），KI（20 mg, 0.10 mmol），K_2CO_3（509 mg, 3.70 mmol），甲胺四氢呋喃溶液（5 mL）溶于 ACN（5.0 mL）中，80 ℃下搅拌过夜后，减压浓缩，柱层

析纯化（DCM:MeOH＝20:1），得到化合物 58-12（200 mg，64%产率）。ESI-MS m/z: 253.1 $[M+H]^+$。

步骤 13：化合物 58-13 的合成

将 58-12（200 mg, 0.80 mmol），化合物 M10（257 mg, 0.90 mmol）, $Pd_2(dba)_3$ （72.4 mg, 0.10 mmol）， XantPhos （94.5 mg, 0.15 mmol）， Cs_2CO_3（0.70 g, 2.35 mmol）溶于 1,4-二氧六环（8.0 mL），然后氮气保护下封管，90 ℃下搅拌反应 4 h 后，减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH＝20:1），得到化合物 58-13（300 mg，79%产率）。ESI-MS m/z: 499.3 $[M+H]^+$。

步骤 14：化合物 58-14 的合成

将 58-13 （300 mg, 0.60 mmol），$Pd_2(dba)_3$（110 mg, 0.10 mmol）， 联硼酸频那醇酯（305 mg, 1.2 mmol）， SPhos（98.7 mg, 0.25 mmol）， AcOK（177 mg, 1.8 mmol）溶于 1,4-二氧六环（8.0 mL），然后氮气保护下封管，90 ℃下搅拌反应 16 h 后，减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH = 20:1），得到化合物 58-14（300 mg，84%产率）。ESI-MS m/z: 591.5 $[M+H]^+$。

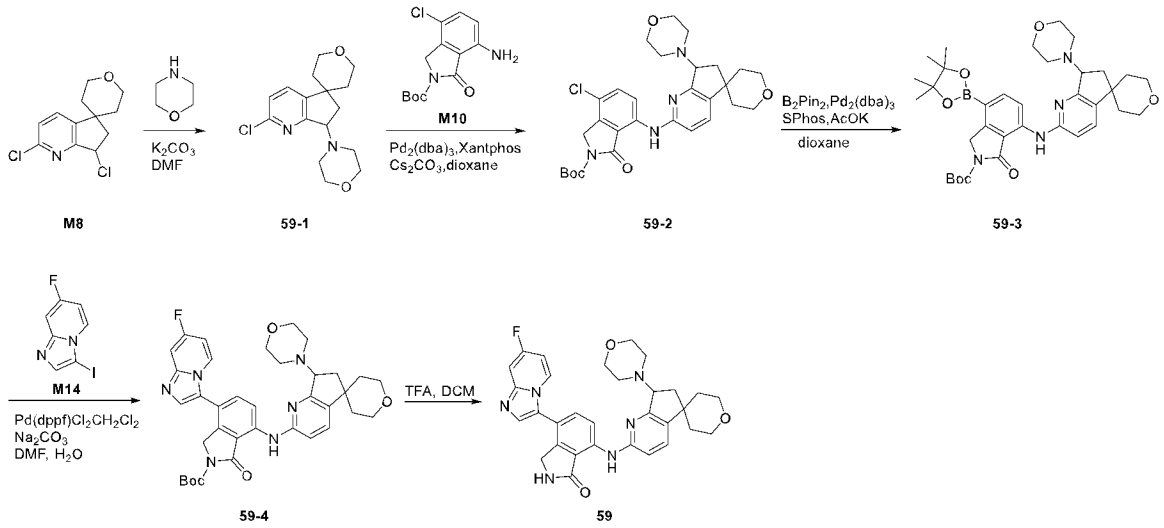
步骤 15：化合物 58-15 的合成

将 58-14 （100 mg, 0.17 mmol），7-氟-3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶（48.6 mg, 0.18 mmol），$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ （13.8 mg, 0.02 mmol）， Na_2CO_3（54 mg, 0.5mmol），溶于 DMF（4mL）和 H_2O（0.4 mL），然后氮气保护下封管，90 ℃下搅拌反应 0.5 h 后，减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH = 10:1），得到化合物 58-15（58 mg，57%产率）。ESI-MS m/z: 599.4 $[M+H]^+$。

步骤 16：化合物 58 的合成

将 58-15（35 mg, 0.47 mmol）溶于 CH_2Cl_2（5.0 mL），然后在常温下加入 TFA（0.5 mL）搅拌反应 15 分钟后，反应完全。旋干，反相制备得到化合物 58（16.2 mg，55%产率）。ESI-MS m/z: 499.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 – 7.65 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.20 – 5.01 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.97 (dd, J = 30.7, 22.7 Hz, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.35 (d, J = 18.2 Hz, 2H), 2.14 (s, 1H), 1.99 (s, 1H).

实施例 59：化合物 4-（7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基）-7-（7-吗啉-2', 3', 5', 6,6', 7-六氢螺环[b]吡啶-5,4'-吡喃]-2-基）氨基）异吲哚-1-酮的合成



步骤 1：化合物 59-1 的合成

将中间体 M8 (200.00 mg)、吗啉(202.00 mg)、碳酸钾(321.00 mg)溶于 DMF(3.00 mL)中，80℃反应 4 h。反应结束后，加入乙酸乙酯与水萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，分离，无水硫酸钠干燥，过滤，拌样，经硅胶柱层析（PE:EA=1:4）分离得到目标产物 59-1(173.00 mg，产率 72.31%)。ESI-MS m/z: 309.18$[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 59-2 的合成

将 59-1(173.00 mg)、M10 (190.00 mg)、$Pd_2(dba)_3$(51.00 mg)、Xantphos (65.00 mg)、Cs_2CO_3(547 mg)溶于 1,4-二氧六环中(5.00 mL)，100℃反应 3h。反应结束后，过滤，二氯甲烷洗涤滤饼，浓缩，拌样，经硅胶柱层析（PE:EA=1:4）分离得到目标产物 59-2(164.00 mg，产率 52.74%)。ESI-MS m/z: 555.35$[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 59-3 的合成

将 59-2(164.00 mg)、B_2Pin_2 (150.00 mg)、$Pd_2(dba)_3$ (54.00 mg)、Sphos (49.00 mg)、AcOK (87.00 mg)溶于 1,4-二氧六环中(5.0 0mL)，100℃反应 14h。反应结束后，过滤，二氯甲烷洗涤滤饼，浓缩，拌样，经硅胶柱层析（PE:EA=1:5）分离得到目标产物 59-3(147.00 mg，产率 76.94%)。ESI-MS m/z: 647.53$[M+H]^+$。

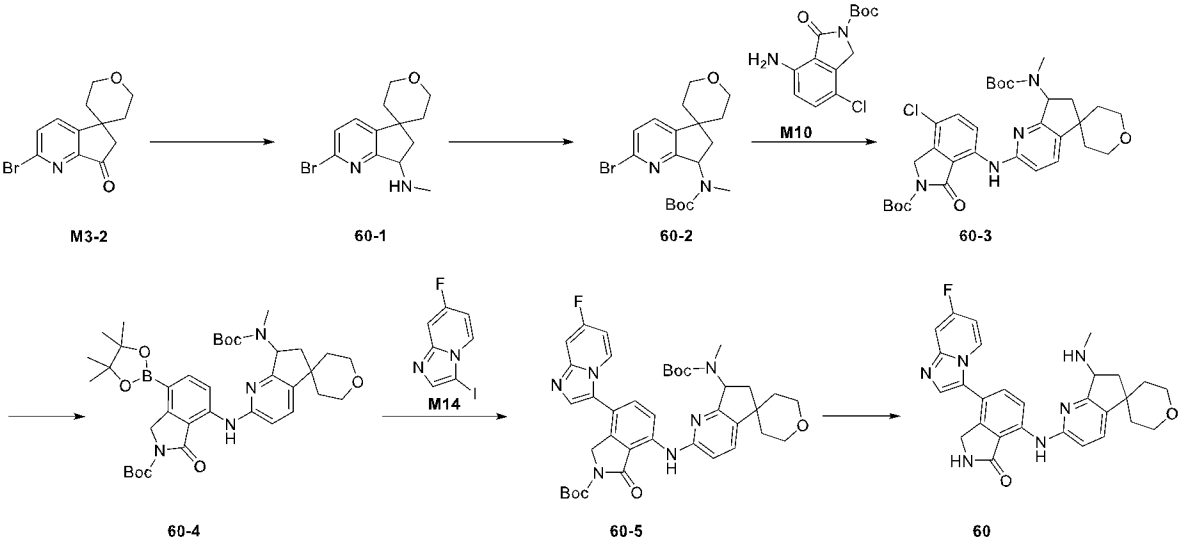
步骤 4：化合物 59-4 的合成

在室温下，将化合物 59-3(147.00 mg), M14 (77.00 mg), $[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$ (19.00 mg), 碳酸钠 (72.00 mg) 加入到 DMF (5.00 mL)和水(1.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，85℃反应 1h，停止反应。向反应液中加入一定量水，用 EA 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。浓缩物经硅胶柱层析（DCM：MeOH=13:1）分离得到目标产物 59-4 (77.00 mg，产率 51.74%)。ESI-MS m/z: 655.31$[M+H]^+$。

步骤 5：化合物 59 的合成

在室温下，将化合物 59-4 (77.00 mg)溶于二氯甲烷 (5.00 mL)中，加入 TFA (1.00mL)，室温反应 0.5h，停止反应。用饱和碳酸氢钠溶液调节 PH 至碱性，用 DCM 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，制备板纯化得到目标产物 59（20.40mg，纯度 97.29%，产率 30.43%）。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.44-4.32 (m, 2H), 4.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 3.61 (s, 4H), 3.58-3.50 (m, 2H), 2.88 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.46 (s, 1H), 1.35 (d, J = 13.1 Hz, 1H)。ESI-MS m/z: 555.43 $[M+H]^+$。

实施例 60：化合物 4-（7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基）-7-（（7-（甲氨基）-2', 3', 5', 6,6', 7-六氢螺环[b]吡啶-5,4'-吡喃]-2-基）氨基）异吲哚-1-酮的合成



步骤 1：化合物 60-1 的合成

在室温下，将中间体 M3-2 (300.00 mg)，甲胺四氢呋喃溶液 (1.59 mL，2.0 mol/L)，钛酸四乙酯 (242.55 mg) 加入到 DCE (10.00 mL)中。在室温下反应 1h 后，再加入氰基硼氢化钠 (200.45 mg)，然后升温到 60℃反应 1h。向反应液中加入 50 mL H_2O，过滤，滤饼用 DCM 洗涤三次，然后再用 DCM 30 mL 萃取 3 次，合并有机相，饱和氯化钠洗涤，柱层析（DCM:MeOH =95:5）分离得到目标产物 60-1 (160.00 mg，产率 50.63%)。ESI-MS m/z: 297.2 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 60-2 的合成

在室温下，将 60-1 (160.00 mg)，DMAP (6.57 mg) 加入到 DCM (5.00 mL) 中，冰水浴下滴加 Boc_2O (0.19 mL)，然后室温反应 1 h。将反应液滴加到水(30.00 mL)中，再用 DCM 30 mL 萃取 3 次，合并有机相，饱和氯化钠洗涤，柱层析（PE:EA=60:40）分离得到目标产物 60-2 (155.00 mg，产率 72.46%)。ESI-MS m/z: 397.1 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 60-3 的合成

在室温下，将化合物 60-2 (120.00 mg)，M10 (85.38 mg)，$Pd_2(dba)_3$ (27.65 mg)，XantPhos/4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (34.95mg)，碳酸铯 (295.19 mg) 加入到 1,4-二氧六环 (5.00mL)中。然后 N_2 保护条件下，100℃反应 1h。将反应液浓缩，浓缩物经硅胶柱层析（PE:EA=70:30）分离得到目标产物 60-3 (150.00 mg，产率 82.90%)。ESI-MS m/z: 599.3$[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 60-4 的合成

在室温下，将化合物 60-3 (180.00 mg)，B_2Pin_2 (152.57 mg)，$Pd_2(dba)_3$ (55.03 mg)，SPhos (49.35 mg)，乙酸钾 (88.44 mg) 加入到 1,4-二氧六环 (5.00 mL)中。然后 N_2 保护条件下，100℃反应 6h。将反应液浓缩，浓缩物经硅胶柱层析（PE:EA=67:33）分离得到目标产物 60-4 (190.00 mg，产率 91.58%)。ESI-MS m/z: 691.4$[M+H]^+$。

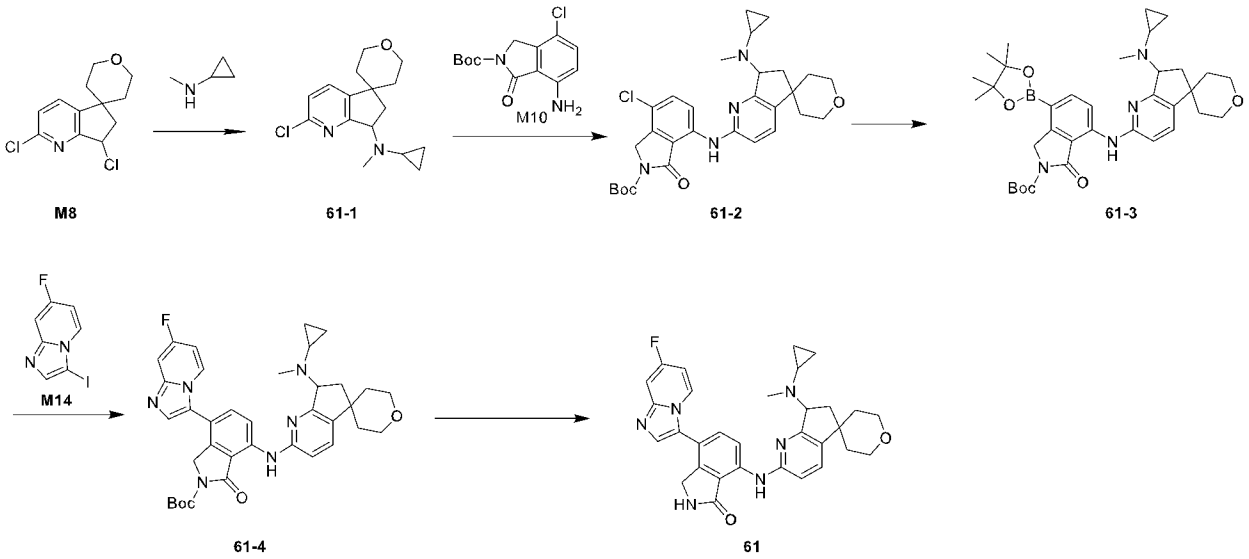
步骤 5：化合物 60-5 的合成

在室温下，将化合物 60-4 (180.00 mg)，M14 (86.49 mg)，$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$ (22.46 mg)，碳酸钠 (87.47 mg) 加入到 DMF (4.00 mL)和水(0.40 mL)中，然后 N_2 保护条件下，100℃反应 2 h。将反应液浓缩，浓缩物经硅胶柱层析（DCM:MeOH=97:3）分离得到目标产物 60-5 (150.00 mg，产率 78.03%)。ESI-MS m/z: 699.5$[M+H]^+$。

步骤 6：化合物 60 的合成

在室温下，将化合物 60-5 (150.00 mg)，TFA (1.00 mL) 加入到 DCM (2.00 mL)中，然后室温反应 30 min。将反应液浓缩，用饱和碳酸氢钠水溶液调节 PH=9, 再用 DCM 30 mL 萃取 3 次，合并有机相，饱和氯化钠洗涤，柱层析（DCM:MeOH=90:10）分离得到目标产物 60 (19.50 mg，产率 17.37%)。ESI-MS m/z: 499.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.44 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.17 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 3.64 – 3.48 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.65 – 2.58 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.81 – 1.66 (m, 2H), 1.42 (dd, J = 42.1, 12.9 Hz, 2H).

实施例 61：化合物 7-（（7-（环丙基（甲基）氨基）-2'，3'，5'，6,6'，7-六氢螺[环戊基[b]吡啶-5,4'-吡喃]-2-基）氨基）-4-（7-氟咪唑[1,2-a]吡啶-3-基）异吲哚-1-酮



步骤 1：化合物 **61-1** 的合成

称取 M8（300 mg）、N-甲基环丙胺（248 mg）、碳酸钾（482 mg）、碘化钾（39 mg），加入 ACN（10 mL），80℃条件下反应 12h，停止反应。滤除不溶物，DCM 洗涤滤渣，浓缩滤液，柱层析（PE：EA=2:1）分离得到目标产物 **61-1**（230 mg，产率 67.59%）。ESI-MS m/z: 293.14 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 **61-2** 的合成

称取 **61-1**（265 mg）、M10（307 mg）、$Pd_2(dba)_3$（83 mg）、XantPhos （105 mg）、碳酸铯（885 mg），加入 dioxane（10 mL），氮气保护、120℃条件下反应 4h，停止反应。硅藻土抽滤，收集有机相，旋干，柱层析（DCM：MeOH=33:1）分离得到目标产物 **61-2**（679 mg，产率 139.18%）。ESI-MS m/z: 539.41 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 **61-3** 的合成

称取 **61-2**（670 mg）、联硼酸频那醇酯（631 mg）、$Pd_2(dba)_3$（341 mg）、SPhos （306 mg）、KOAc（366 mg），加入 dioxane（10 mL），氮气保护、120℃条件下反应 8h，停止反应。硅藻土抽滤，收集有机相，旋干，柱层析（DCM：MeOH=20:1）分离得到目标产物 **61-3**（290 mg，37.00%），ESI-MS m/z: 631.39 $[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 **61-4** 的合成

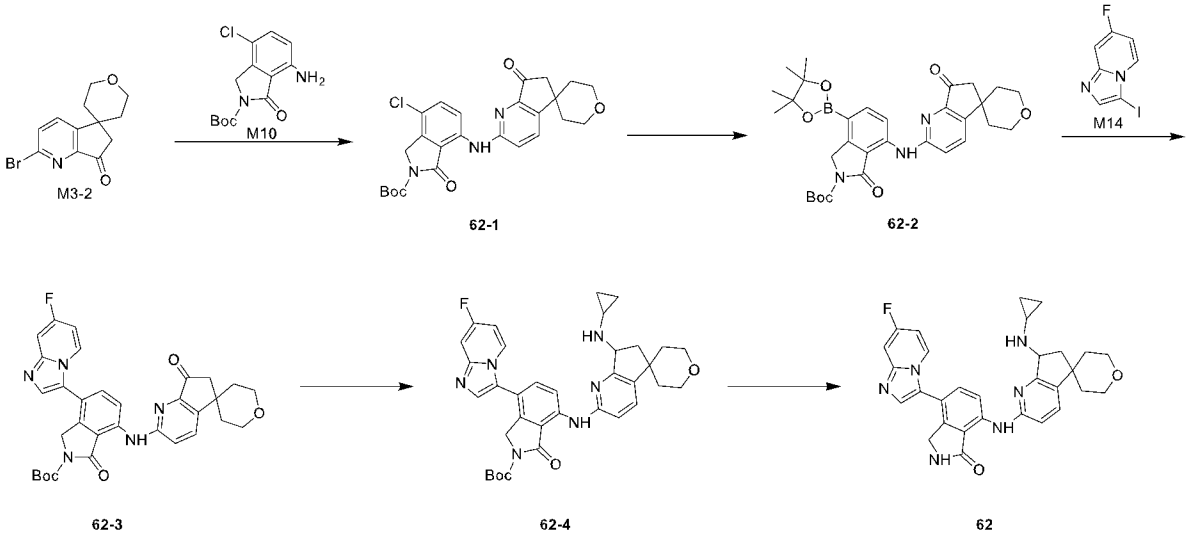
称取 **61-3**（290 mg）、M14（145 mg）、$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$（38 mg）、碳酸钠（146 mg），加入到 DMF (8 mL)和水(2 mL)中，然后 N_2 保护条件下，90℃反应 2h，停止反应。

滤除不溶物，DCM 洗涤滤渣，浓缩滤液，浓缩物经硅胶柱层析（DCM：MeOH=8:1）分离得到目标产物 **61-4** (120 mg，产率 40.85%)。ESI-MS m/z: 639.39 $[M+H]^+$。

步骤 5：化合物 **61** 的合成

称取化合物 **61-4** (120 mg)溶于二氯甲烷 (1.5 mL)和甲醇（1.5 mL）中，冰浴条件下缓慢滴加氯化氢的二氧六环溶液（3 mL, 4M in dioxane），缓慢升至室温反应 30 min，停止反应。浓缩，制备液相分离纯化得到目标产物 **61**（41.9 mg，产率 41.40%）。ESI-MS m/z: 539.41 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.63 – 8.53 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.86 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.93 – 3.84 (m, 3H), 3.63 – 3.49 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 1.72 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 39.3 Hz, 2H), 0.87 (s, 2H).

实施例 62：化合物 7-（（7-（环丙基氨基）-2', 3', 5', 6,6', 7-六氢螺[环戊基[b]吡啶-5,4'-吡喃]-2-基）氨基）-4-（7-氟咪唑[1,2-a]吡啶-3-基）异吲哚-1-酮



步骤 1：化合物 **62-1** 的合成

称取 M3-2（700 mg）、M10（842 mg）、$Pd_2(dba)_3$（227 mg）、XantPhos （287 mg）、碳酸铯（2.43 g），加入 dioxane（15 mL），氮气保护、120℃条件下反应 4h，停止反应。硅藻土抽滤，收集有机相，旋干，柱层析（DCM: MeOH=40:1）分离得到目标产物 **62-1** (1.20 g，产率 84.12%)。ESI-MS m/z: 484.16 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 **62-2** 的合成

称取 **62-1**（1.01 g）、联硼酸频那醇酯（1.06 g）、$Pd_2(dba)_3$（573 mg）、SPhos （514 mg）、KOAC（615 mg），加入 dioxane（25 mL），氮气保护、120℃条件下反应 8h，停

止反应。硅藻土抽滤，收集有机相，旋干，柱层析（DCM：MeOH=20:1）分离得到目标产物 **62-2** (1.10 g，91.59%)，ESI-MS m/z: 576.29 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 **62-3** 的合成

称取 **62-2**（2.20 g）、M14（1.20 g）、$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$（312 mg）、碳酸钠（1.22 g），加入到 DMF (40 mL)和水(10 mL)中，然后 N_2 保护条件下，90℃反应 2h，停止反应。滤除不溶物，DCM 洗涤滤渣，浓缩滤液，浓缩物经硅胶柱层析（DCM：MeOH=8:1）分离得到目标产物 **62-3** (1.63 g，产率 73.06%)。ESI-MS m/z: 584.26 $[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 **62-4** 的合成

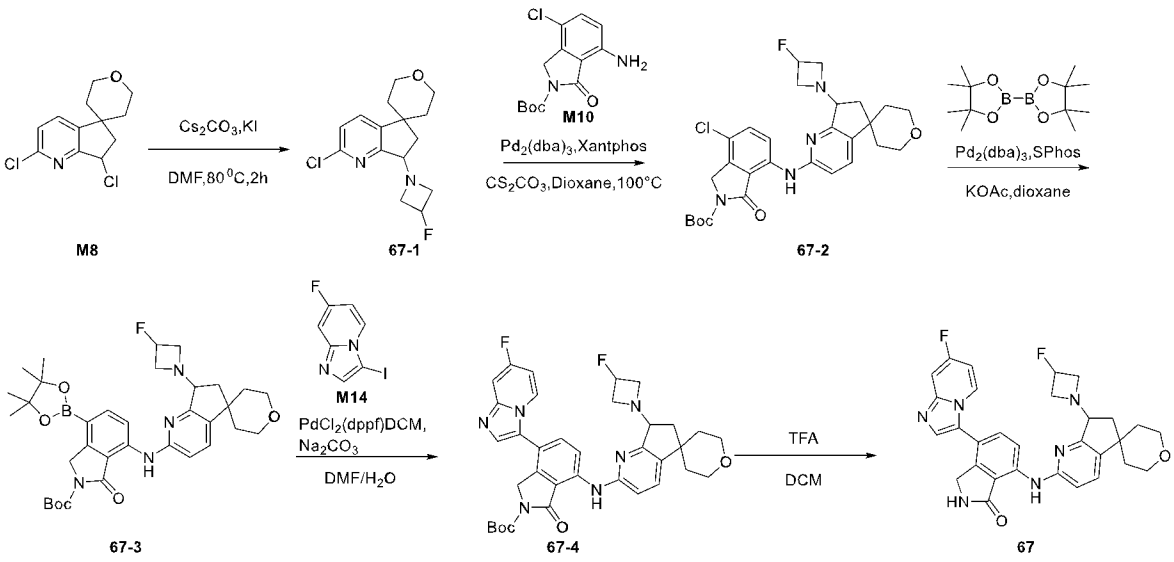
称取 **62-3**（150 mg）、环丙胺（73 mg）、钛酸四乙酯（176 mg），加入 DCE（5 mL）、MeOH（2 mL），室温条件下反应 1h，缓慢加入氰基硼氢化钠（48 mg），升至 80℃反应 2h，停止反应。DCM 萃取，饱和食盐水洗涤有机相，收集有机相，旋干，柱层析（DCM：MeOH=33:1)分离得到目标产物 **62-4** (175 mg, 产率 109.00%)。ESI-MS m/z: 625.34 $[M+H]^+$。

步骤 5：化合物 **62** 的合成

称取化合物 **62-4** (350 mg)溶于二氯甲烷 (3 mL)和甲醇（3 mL）中，冰浴条件下缓慢滴加氯化氢的二氧六环溶液（6 mL, 4M in dioxane），缓慢升至室温反应 30 min，停止反应。浓缩，制备液相分离纯化得到目标产物 **62**（51.40 mg，产率 17.49%）。ESI-MS m/z: 525.48 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.28 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 7.3, 5.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 14.7, 5.3 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.11 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.50 – 4.33 (m, 2H), 3.93 – 3.83 (m, 2H), 3.55 (dt, J = 38.8, 11.2 Hz, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.88 (dd, J = 13.4, 8.2 Hz, 1H), 2.16 – 2.03 (m, 2H), 1.71 (td, J = 12.9, 4.4 Hz, 1H), 1.52 – 1.44 (m, 2H), 1.02 (dt, J = 15.9, 7.3 Hz, 1H), 0.96 – 0.80 (m, 3H).

实施例 67：化合物 7-（7-（3-氟氮杂环丁烷-1-基）-2', 3', 5', 6,6', 7-六氢螺环[b]吡啶-5,4'-吡喃]-2-基）氨基）-4-（7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基）异吲哚啉-1-酮的合成



步骤 1：中间体 67-1 的合成

在室温下，将化合物 M8 (300.00 mg)，KI（39.60 mg），碳酸钾（963.70 mg），3-氟丫丁啶盐酸盐（648.10 mg）加入到 DMF(6.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，保温 80℃反应 2 h，停止反应。将反应液直接浓缩得到粗品，粗品柱层析（PE：EA=95:5~65:35）分离得到目标产物 67-1(250.00 mg，产率 72.49%)。 ESI-MS m/z: 297.78 $[M+H]^+$。

步骤 2：中间体 67-2 的合成

在室温下，将化合物 67-1 (250.00 mg)，中间体 M10 (274.35 mg)，$Pd_2(dba)_3$(74.08 mg)，XantPhos（93.56 mg），碳酸铯(790.47 mg)加入到 1,4-二氧六环 (6.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，90℃反应 2 h，停止反应。将反应液浓缩得到粗品，粗品柱层析（DCM：MeOH=95:5~85:15）分离得到目标产物 67-2(250.00 mg，产率 56.93%)。ESI-MS m/z: 544.05 $[M+H]^+$。

步骤 3：中间体 67-3 的合成

在室温下，将化合物 67-2 (250.00 mg)，联硼酸频那醇酯 (233.83 mg)，$Pd_2(dba)_3$(84.34 mg)，SPhos（75.62 mg），醋酸钾(135.55 mg)加入到 1,4-二氧六环 (8.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，100℃反应 12 h，停止反应。将反应液浓缩得到粗品，粗品柱层析（DCM：MeOH=95:5~85:15）分离得到目标产物 67-3(160.00 mg，产率 54.77%)。ESI-MS m/z: 634.55 $[M+H]^+$。

步骤 4：中间体 67-4 的合成

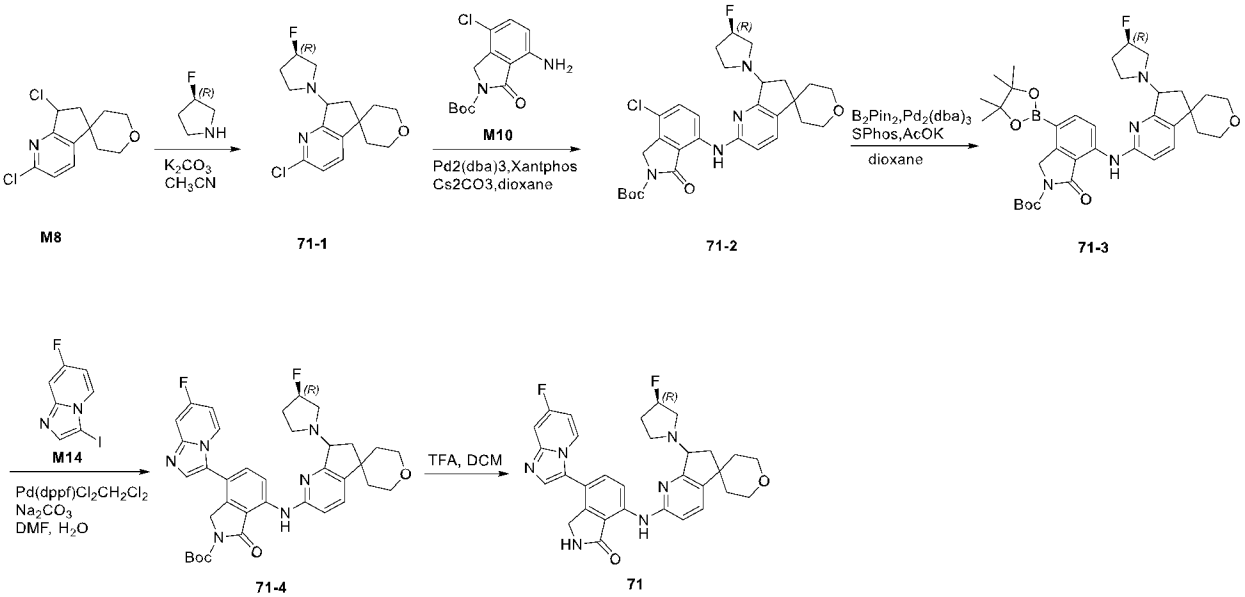
在室温下，将化合物 67-3 (100.00 mg)，M14 (49.57 mg)，$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$ (12.82 mg)，碳酸钠(50.11 mg)加入到 DMF (4.00 mL)和水（0.80 mL）中，然后 N_2 保护条件下，

90℃反应 1 h，停止反应。将反应液浓缩得到粗品，粗品柱层析（DCM: MeOH=95:5~85:15）分离得到目标产物 67-4(80.00 mg，产率 78.98%)。ESI-MS m/z: 643.71 $[M+H]^+$。

步骤 5：化合物 67 的合成

在室温下，将化合物 67-4 (80.00 mg)加入到二氯甲烷 (4.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，冰水浴加入三氟乙酸（0.80 mL），室温反应 1 h，停止反应。旋蒸除去反应溶剂，向反应液中加入 5 mL H_2O 和 5 mL DCM，然后加入 NaOH 调节 PH>12，然后再用 DCM 15 mL 萃取 3 次，合并有机相，饱和氯化钠洗涤，有机相浓缩得到粗品，粗品柱层析（DCM: MeOH=95:5~85:15）分离得到粗品，加入到 5.00 mL 甲醇打浆，过滤烘干得到目标产物 67 (37.50 mg，产率 55.51%)。ESI-MS m/z: 543.53 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 7.5, 5.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 699-6.95 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.28 – 5.23 (m, 1H), 5.17 – 5.11 (m, 1H), 4.39 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.89 – 3.75 (m, 4H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 2H), 2.29-2.24 (m, 1H), 1.93 – 1.77 (m, 3H), 1.53-1.49 (m, 1H), 1.35-1.31 (m, 1H)。

实施例 71：4-（7-氟咪唑并化合物 [1,2-a]吡啶-3-基）-7-（（7-（（R）-3-氟吡咯烷-1-基）-2', 3', 5', 6, 6', 7-六氢螺[环戊基[b]吡啶-5,4'-吡喃]-2-基）氨基）异吲哚-1-酮



步骤 1：化合物 **71-1** 的合成

将 M8(300.00mg)、3(R)-氟吡咯烷盐酸盐(310mg)、碳酸钾(481mg)溶于乙腈(10 mL)中，80℃反应 12h。反应结束后，加入乙酸乙酯与水萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，分离，无水硫酸钠干燥，过滤，拌样，经硅胶柱层析（PE:EA=1:1）分离得到目标产物 **71-1**(280

mg，产率 77.53%）。ESI-MS m/z: 311.14[M+H]$^+$。

步骤 2：化合物 **71-2** 的合成

将 **71-1**（280 mg）、M10(306 mg)、$Pd_2(dba)_3$(82 mg)、Xantphos(104 mg)、Cs_2CO_3(880 mg)溶于 1,4-二氧六环中(10 mL)，110℃反应 5h。反应结束后，过滤，二氯甲烷洗涤滤饼，浓缩，拌样，经硅胶柱层析（DCM:MeOH=50:1）分离得到目标产物 **71-2**（200 mg，产率 39.85%）。ESI-MS m/z: 557.37[M+H]$^+$。

步骤 3：化合物 **71-3** 的合成

将 **71-2**（200 mg）、B_2Pin_2(182 mg)、$Pd_2(dba)_3$(65 mg)、Sphos(59 mg)、AcOK(105 mg)溶于 1,4-二氧六环中(10 mL)，100℃反应 6h。反应结束后，过滤，二氯甲烷洗涤滤饼，浓缩，拌样，经硅胶柱层析（DCM:MeOH=30:1）分离得到目标产物 **71-3**（171 mg，产率 73.44%）。ESI-MS m/z: 649.31[M+H]$^+$。

步骤 4：化合物 **71-4** 的合成

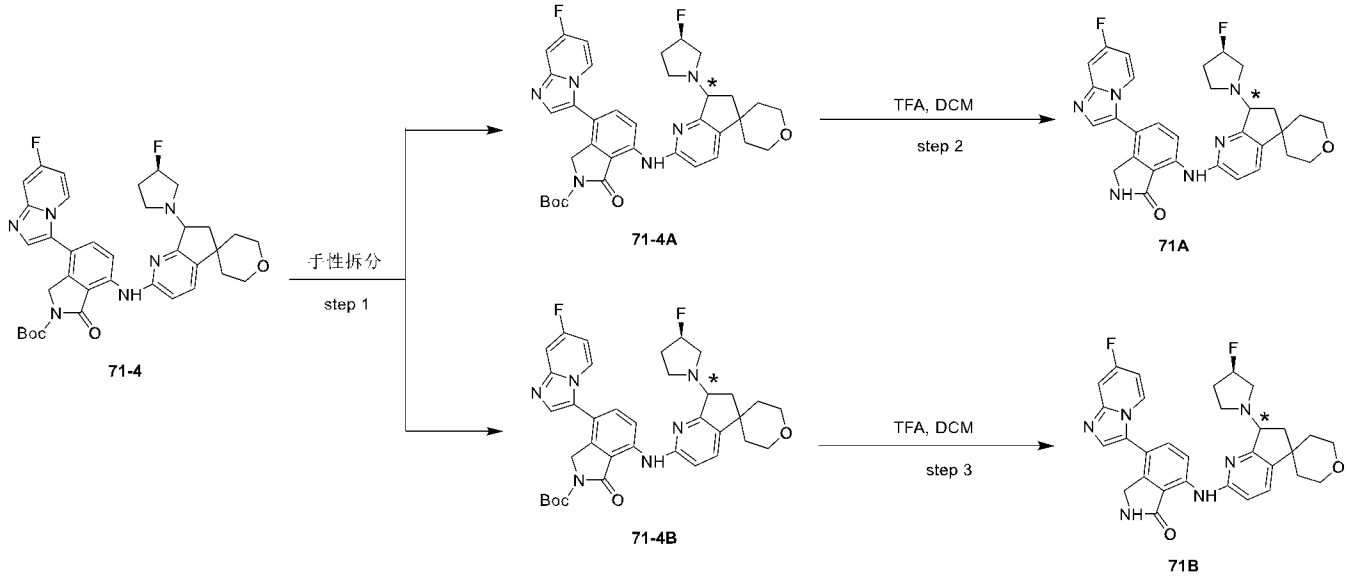
在室温下，将化合物 **71-3**（171 mg），M14 (104 mg)，$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$（21 mg），碳酸钠 (83 mg) 加入到 DMF (4.5 mL)和水(0.5 mL)中，然后 N_2 保护条件下，90℃反应 2h，停止反应。向反应液中加入一定量水，用 EA 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。浓缩物经硅胶柱层析（DCM：MeOH=19:1）分离得到目标产物 **71-4**（138 mg，产率 79.69%）。ESI-MS m/z: 657.30[M+H]$^+$。

步骤 5：化合物 **71** 的合成

在室温下，将化合物 **71-4**（138 mg)溶于二氯甲烷 (5 mL)中，加入 TFA (1mL)，室温反应 0.5h，停止反应。用饱和碳酸氢钠溶液调节 PH 至碱性，用 DCM 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，经硅胶柱层析（DCM：MeOH=17:1）分离得到产物，用 2M HCl 水溶解成盐得到目标产物的盐酸盐 **71**（47.60 mg，产率 39.84%）。ESI-MS m/z: 557.19[M+H]$^+$。

1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (s, 1H), 10.31 – 10.15 (m, 1H), 8.95 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.84 – 8.47 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 7.84 – 7.80 (m, 2H), 7.57 – 7.53 (m, 1H), 7.20 – 7.06 (m, 1H), 5.70 – 5.35 (m, 1H), 5.18 – 5.13 (m, 1H), 4.48 – 4.12 (m, 3H), 4.00 – 3.79 (m, 7H), 3.02 – 2.90 (m, 1H), 2.42 – 2.26 (m, 1H), 2.25 – 1.98 (m, 3H), 1.67 – 1.58 (m, 1H), 1.66 – 1.55 (m, 1H), 1.43 – 1.40 (m, 1H).

化合物 71A 和 71B 的合成：



*表示R构型或S构型,71-4A ,71-4B分别为R构型或S构型中的一种

步骤 1：化合物 **71-4A** 和 **71-4B** 的合成

71-4 样品配置：200 mg 样品 **71-4** 溶于 6ml 的二氯甲烷：甲醇（3:2）溶液中。色谱条件：1，手性制备柱 YMC CHIRAL ART Celluose-SB 250*20.0mm S-5um；2，仪器型号 GILSON GX-271；3，流动相，流动相 A 为正己烷，流动相 B 为 0.1%二已胺 in 乙醇，以流动相 A：流动相 B 为 6:4 等度洗脱，流速 20ml/min，波长 254nm，室温分离。化合物 **71-4A**（峰 1）：保留时间=13.566min，回收量 70 mg；化合物 **71-4B**（峰 2）：保留时间=20.645 min，回收量 55 mg。

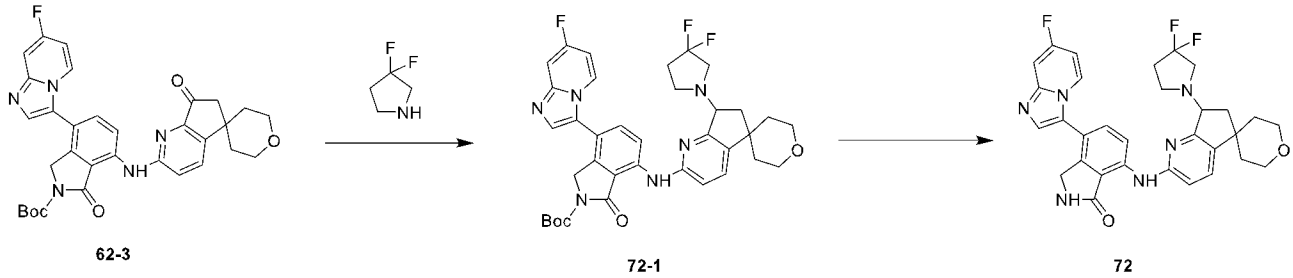
步骤 2：化合物 **71A** 的合成

在室温下，将化合物 **71-4A**（70 mg)溶于二氯甲烷 (2 mL)中，加入 TFA (0.5mL)，室温反应 0.5h，停止反应。用饱和碳酸氢钠溶液调节 PH 至碱性，用 DCM 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，经制备板纯化（DCM：MeOH=15:1）分离得到产物 71**A**（25.90mg，纯度 98.09%，产率 42.82%）。ESI-MS m/z: 557.39 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 **71B** 的合成

在室温下，将化合物 **71-4B**（55 mg)溶于二氯甲烷 (2 mL)中，加入 TFA (0.5mL)，室温反应 0.5h，停止反应。用饱和碳酸氢钠溶液调节 PH 至碱性，用 DCM 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，经制备板纯化（DCM：MeOH=15:1）分离得到产物 71**B**（21.80mg，纯度 99.44%，产率 46.53%）。ESI-MS m/z: 557.39 $[M+H]^+$。

实施例 72：化合物 7-（（7-（3,3-二氟吡咯烷-1-基）-2', 3', 5', 6,6', 7-六氢螺环[b]吡啶-5,4'-吡喃]-2-基）氨基）-4-（7-氟咪唑[1,2-a]吡啶-3-基）异吲哚-1-酮



62-3 72-1 72

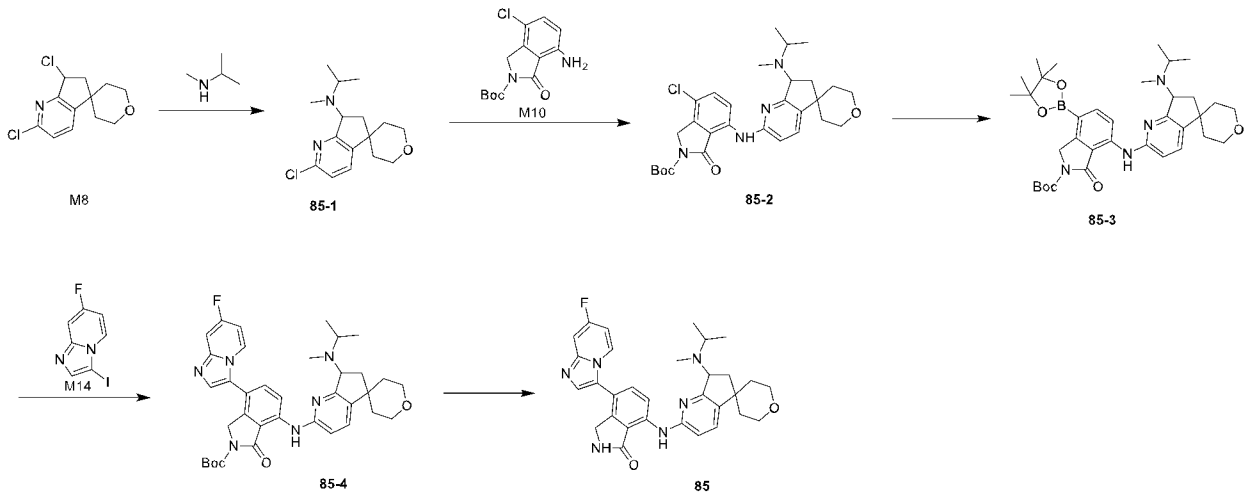
步骤 1：化合物 72-1 的合成

称取化合物 62-3（300 mg）、3,3-二氟吡咯烷（165 mg）、钛酸四乙酯（117 mg），加入 DCE（5 mL）、MeOH（2 mL），室温条件下反应 1h，缓慢加入氰基硼氢化钠（97 mg），升至 80℃反应 2h，停止反应。DCM 萃取，饱和食盐水洗涤有机相，收集有机相，旋干，柱层析（DCM：MeOH=33:1）分离得到目标产物 **72-1**（290 mg，产率 83.62%）。ESI-MS m/z: 675.39 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 **72** 的合成

称取化合物 **72-1** (100 mg)溶于二氯甲烷 (3 mL)和甲醇（3 mL）中，冰浴条件下缓慢滴加氯化氢的二氧六环溶液（6 mL, 4M in dioxane），缓慢升至室温反应 30 min，停止反应。浓缩，制备液相分离纯化得到目标产物 **72**（26.20 mg，产率 30.77%）。ESI-MS m/z: 575.44 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.66 – 8.58 (m, 1H), 8.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 14.8, 8.5 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.40 (dd, J = 33.7, 18.3 Hz, 2H), 4.25 – 3.47 (m, 11H), 2.66 (d, J = 23.5 Hz, 1H), 2.15 – 1.96 (m, 2H), 1.77 – 1.65 (m, 1H), 1.51 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 12.6 Hz, 1H).

实施例 85：4-（7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基）-7-（（7-（异丙基（甲基）氨基）-2', 3', 5', 6,6', 7-六氢螺[环戊基[b]吡啶-5,4'-吡喃]-2-基）氨基）异吲哚-1-酮



M8 85-1 M10 85-2 85-3

M14 85-4 85

步骤 1：化合物 **85-1** 的合成

称取 M8（300 mg）、N-甲基异丙基（255 mg）、碳酸钾（482 mg）、碘化钾（39 mg），加入 ACN（10 mL），80℃条件下反应 12h，停止反应。滤除不溶物，DCM 洗涤滤渣，浓缩滤液，柱层析（PE：EA=2:1）分离得到目标产物 **85-1**（400 mg，产率 116.75%）。ESI-MS m/z: 295.17 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 **85-2** 的合成

称取 **85-1**（380 mg）、M10（437 mg）、$Pd_2(dba)_3$（118 mg）、XantPhos （149 mg）、碳酸铯（1.26 g），加入 dioxane（15 mL），氮气保护、120℃条件下反应 4h，停止反应。硅藻土抽滤，收集有机相，旋干，柱层析（DCM：MeOH=33:1）分离得到目标产物 **85-2**（729 mg，产率 104.53%）。ESI-MS m/z: 541.28 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 **85-3** 的合成

称取 **85-2**（719 mg）、联硼酸频那醇酯（675 mg）、$Pd_2(dba)_3$（365 mg）、SPhos （327 mg）、KOAC（391 mg），加入 dioxane（15 mL），氮气保护、120℃条件下反应 8h，停止反应。硅藻土抽滤，收集有机相，旋干，柱层析（DCM：MeOH=20:1）分离得到目标产物 **85-3** (324 mg，38.54%)，ESI-MS m/z: 633.41 $[M+H]^+$。

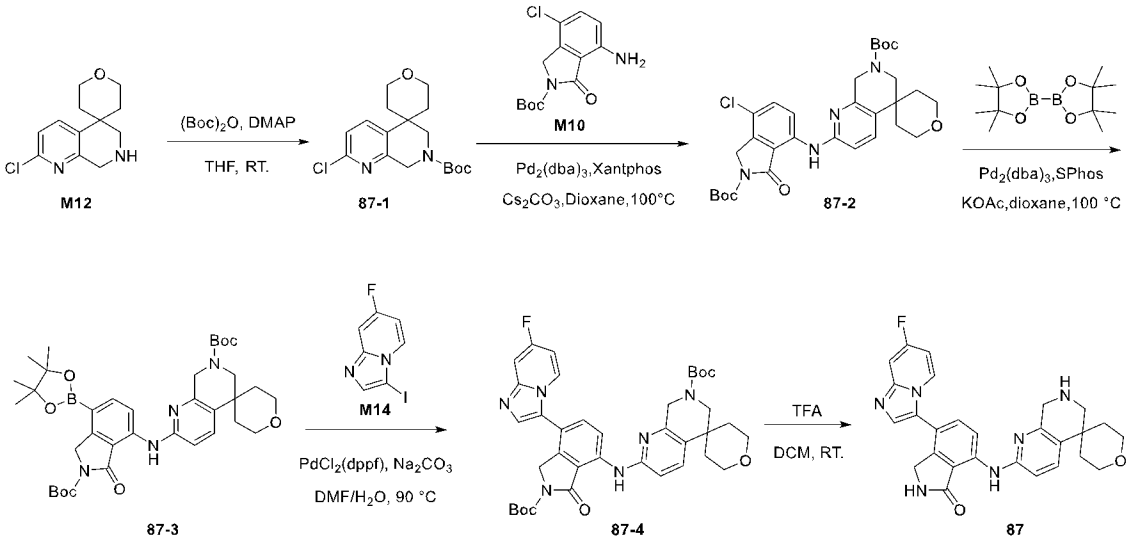
步骤 4：化合物 **85-4** 的合成

称取 **85-3**（324 mg）、M14（161 mg）、$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$（42 mg）、碳酸钠（163 mg），加入到 DMF (8 mL)和水(2 mL)中，然后 N_2 保护条件下，90℃反应 2h，停止反应。滤除不溶物，DCM 洗涤滤渣，浓缩滤液，浓缩物经硅胶柱层析（DCM：MeOH=8:1）分离得到目标产物 **85-4**（300 mg，产率 91.41%）。ESI-MS m/z: 641.36 $[M+H]^+$。

步骤 5：化合物 **85** 的合成

称取化合物 **85-4** (300 mg)溶于二氯甲烷 (3 mL)和甲醇（3 mL）中，冰浴条件下缓慢滴加氯化氢的二氧六环溶液（6 mL, 4M in dioxane），缓慢升至室温反应 30 min，停止反应。浓缩，制备液相分离纯化得到目标产物 **85**（133.60 mg，产率 52.78%）。ESI-MS m/z: 541.50 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.23 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 9.97 (d, J = 39.3 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.69 – 8.56 (m, 1H), 8.44 (dd, J = 14.5, 8.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.88 – 7.77 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 6.8, 4.3 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.24 – 5.13 (m, 1H), 4.81 – 4.01 (m, 3H), 3.94 – 3.83 (m, 2H), 3.67 – 3.46 (m, 2H), 3.02 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 2.74 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 2.24 – 2.03 (m, 2H), 1.64 (dd, J = 12.1, 8.4 Hz, 1H), 1.58 – 1.33 (m, 8H).

实施例 87:化合物 4-（7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基）-7-（（2,3,5,6,7', 8'-六氢-6'H-螺[吡喃-4,5'-[1,7]萘吡啶]-2'-基）氨基）异吲哚-1-酮



步骤 1：化合物 87-1 的合成

在室温下，将化合物 M12(250.00 mg)，DMAP (64.00 mg)， 加入到 THF (6.00mL)中，缓慢滴加二碳酸二叔丁酯 (457.00 mg)。室温反应 3h，停止反应。加入一定量水，用 EA 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。浓缩物经硅胶柱层析（PE: EA=3:1）分离得到目标产物 87-1 (136.00 mg，产率 38.41%)。ESI-MS m/z: 339.2 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 87-2 的合成

在室温下，将化合物 87-1 (130.00 mg)，M10 (130.17 mg)，$Pd_2(dba)_3$ (35.16 mg)，XantPhos (44.38mg)，碳酸铯 (375.05 mg) 加入到 1,4-二氧六环 (6.00mL)中。然后 N_2 保护条件下，100℃反应 3h，停止反应。将反应液浓缩，浓缩物经硅胶柱层析（PE:EA=1.5:1）分离得到目标产物 87-2 (85.00 mg，产率 37.86%)。ESI-MS m/z: 585.3[M+H]+。

步骤 3：化合物 87-3 的合成

在室温下，将化合物 87-2 (85.00 mg)，B_2Pin_2 (73.79mg)，$Pd_2(dba)_3$ (26.65 mg)，SPhos (23.85mg)，乙酸钾 (42.78 mg) 加入到 1,4-二氧六环 (5.00mL)中。然后 N_2 保护条件下，100℃反应 6h。将反应液浓缩，浓缩物经硅胶柱层析（DCM:MeOH=24:1）分离得到目标产物 87-3(80.00 mg，产率 81.37%)。ESI-MS m/z: 677.4[M+H]+。

步骤 4：化合物 87-4 的合成

在室温下，将化合物 87-3 (80.00 mg)，M14(37.18 mg)，$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$ (10.00 mg)，碳酸钠 (37.58 mg) 加入到 DMF (4.00 mL)和水(0.40 mL)中，然后 N_2 保护条件下，85℃

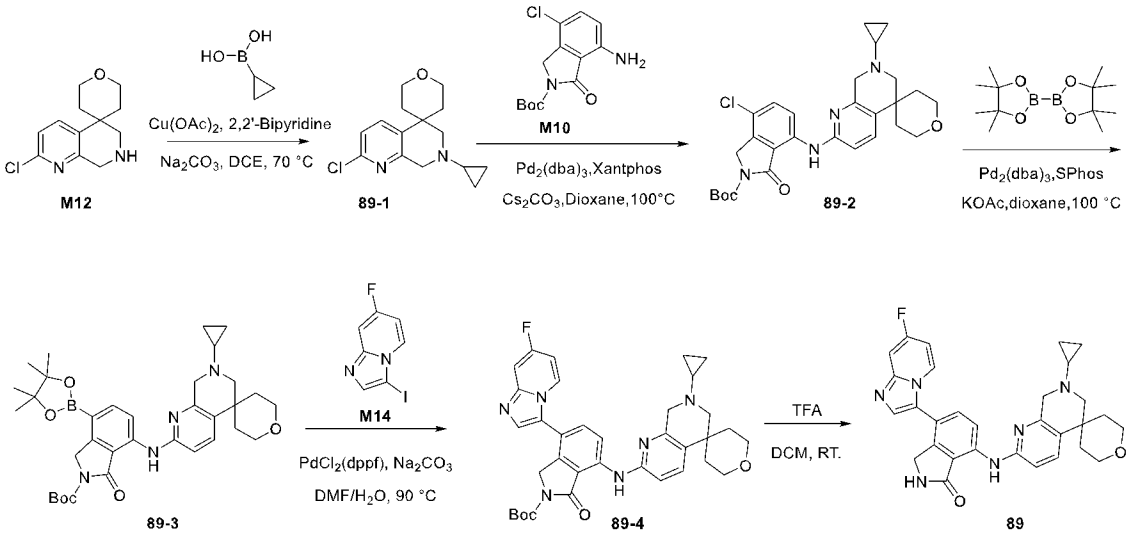
反应 40 min，停止反应。向反应液中加入一定量水，用 EA 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。浓缩物经硅胶柱层析（DCM：MeOH=24:1）分离得到目标产物 87-4(50.00 mg，产率 61.78%)。ESI-MS m/z: 685.2[M+H]+。

步骤 5：化合物 87 的合成

在室温下，将化合物 87-4 (50.00 mg)溶于二氯甲烷 (5.00 mL)中，加入 TFA (396.22 mg)，室温反应 0.5h，停止反应。用饱和碳酸氢钠溶液调节 PH 至碱性，用 DCM 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，打浆，得到目标产物 **87**（30.40 mg，纯度 99.40%，产率 85.94%）。ESI-MS m/z: 585.1 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 7.6, 5.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 1.95-3.86 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H).

实施例 89：7-（（7'-环丙基-2,3,5,6,7'，8'-六氢-6'H-螺[吡喃-4,5'-[1,7]萘啶]-2'-基）氨基）-4-（7-氟咪唑[1,2-a]吡啶-3-基）异吲哚-1-酮



步骤 1：化合物 **89-1** 的合成

在室温下，将化合物 M12 (250.00 mg)，环丙基硼酸 (180.00 mg)，醋酸铜 (190.00 mg)，2,2'-联吡啶 (163.00 mg)，碳酸钠 (222.00 mg)加入到 DCE (6.00mL)中，70℃反应 4h，停止反应。加入一定量氨水，用 DCM 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。浓缩物经硅胶柱层析（PE：EA=5:1）分离得到目标产物 **89-1** (130.00 mg，产率 45.44%)。ESI-MS m/z: 279.2 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 **89-2** 的合成

在室温下，将化合物 **89-1** (130.00 mg)， **M10** (145.17 mg)，$Pd_2(dba)_3$ (41.02 mg)，XantPhos/4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (51.90mg)，碳酸铯 (438.29 mg) 加入到 1,4-二氧六环 (6.00mL)中。然后 N_2 保护条件下，100℃反应 3h,停止反应。将反应液浓缩，浓缩物经硅胶柱层析（PE:EA=4:1）分离得到目标产物 **89-2** (67.00 mg，产率 28.46%)。ESI-MS m/z: 525.3[M+H]+。

步骤 3：化合物 **89-3** 的合成

在室温下，将化合物 **89-2** (67.00 mg)，B_2Pin_2/联硼酸频那醇酯 (62.88mg)，$Pd_2(dba)_3$ (22.71 mg)，SPhos/2-双环已基膦-2',6'-二甲氧基联苯 (20.32mg)，乙酸钾 (36.45 mg) 加入到 1,4-二氧六环 (5.00mL)中。然后 N_2 保护条件下，100℃反应 6h。将反应液浓缩，浓缩物经硅胶柱层析（PE:EA=3:1）分离得到目标产物 **89-3** (70.00 mg，产率 91.71%)。ESI-MS m/z: 617.4[M+H]+。

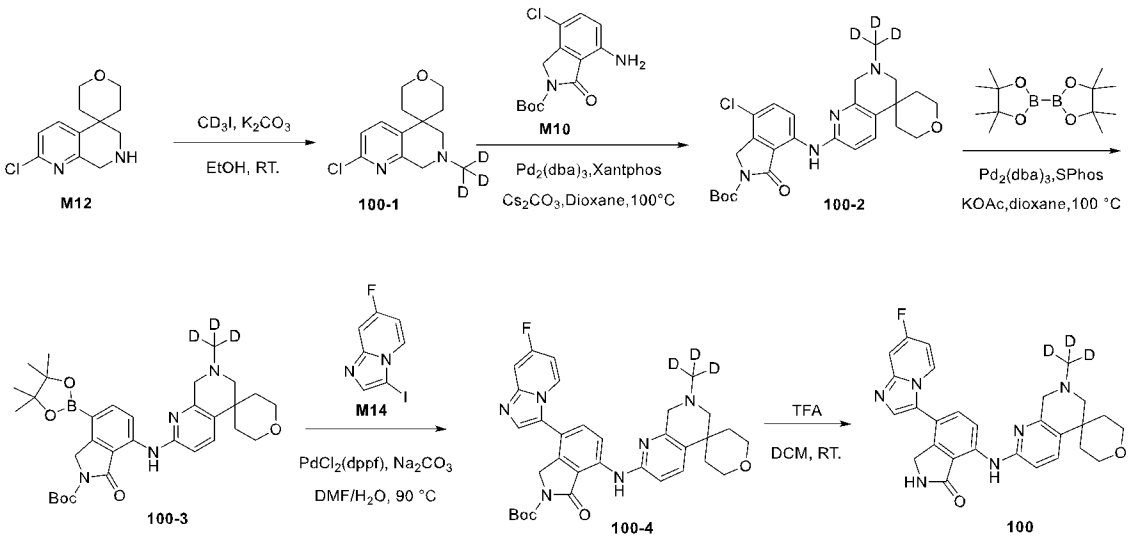
步骤 4：化合物 **89-4** 的合成

在室温下，将化合物 **89-3** (70.00 mg)，M14(35.69 mg)，$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$ (10.00 mg)，碳酸钠 (37.58 mg) 加入到 DMF (4.00 mL)和水(0.40 mL)中，然后 N_2 保护条件下，85℃反应 40 min，停止反应。向反应液中加入一定量水，用 EA 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。浓缩物经硅胶柱层析（DCM：MeOH=24:1）分离得到目标产物 **89-4**(50.00 mg，产率 70.52%)。ESI-MS m/z: 625.2[M+H]+。

步骤 5：化合物 **89** 的合成

在室温下，将化合物 **89-4** (50.00 mg)溶于二氯甲烷 (5.00 mL)中，加入 TFA (396.22 mg)，室温反应 0.5h，停止反应。用饱和碳酸氢钠溶液调节 PH 至碱性，用 DCM 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，打浆，得到目标产物 **89**（28.00 mg，纯度 99.22%，产率 55.17%）。ESI-MS m/z: 525.1 $[M+H]^+$。

实施例 100 ：化合物 4-（7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基）-7-（（7'-（甲基-d3）-2,3,5,6,7',8'-六氢-6'H-螺[吡喃-4,5'-[1,7]萘吡啶]-2'-基）氨基）异吲哚-1-酮



步骤 1：化合物 **100-1** 的合成

在室温下，将化合物 **M12**(250.00 mg)，碳酸钾 (283.69 mg) 加入到乙醇 (10.00mL)中，缓满滴加氘代碘甲烷 (223.17 mg)。室温反应 16h，停止反应。加入一定量水，用 EA 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。浓缩物经硅胶柱层析（DCM: MeOH=19:1）分离得到目标产物 **100-1** (207.00 mg，产率 78.86%)。ESI-MS m/z: 256.2 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 **100-2** 的合成

在室温下，将化合物 **100-1** (207.00 mg)， **M10** (256.17 mg)，$Pd_2(dba)_3$ (72.02 mg)，XantPhos/4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (91.90mg)，碳酸铯 (772.29 mg) 加入到 1,4-二氧六环 (6.00mL)中。然后 N_2 保护条件下，100℃反应 3h,停止反应。将反应液浓缩，浓缩物经硅胶柱层析（DCM: MeOH=19:1）分离得到目标产物 **100-2** (149.00 mg，产率 36.69%)。ESI-MS m/z: 502.3[M+H]+。

步骤 3：化合物 **100-3** 的合成

在室温下，将化合物 **100-2** (149.00 mg)，B_2Pin_2/联硼酸频那醇酯 (151.88mg)，$Pd_2(dba)_3$ (55.71 mg)，SPhos/2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯 (49.32mg)，乙酸钾 (87.45 mg) 加入到 1,4-二氧六环 (5.00mL)中。然后 N_2 保护条件下，100℃反应 6h。将反应液浓缩，浓缩物经硅胶柱层析（DCM: MeOH=19:1）分离得到目标产物 **100-3** (76.00 mg，产率 43.18%)。ESI-MS m/z:594.4[M+H]+。

步骤 4：化合物 **100-4** 的合成

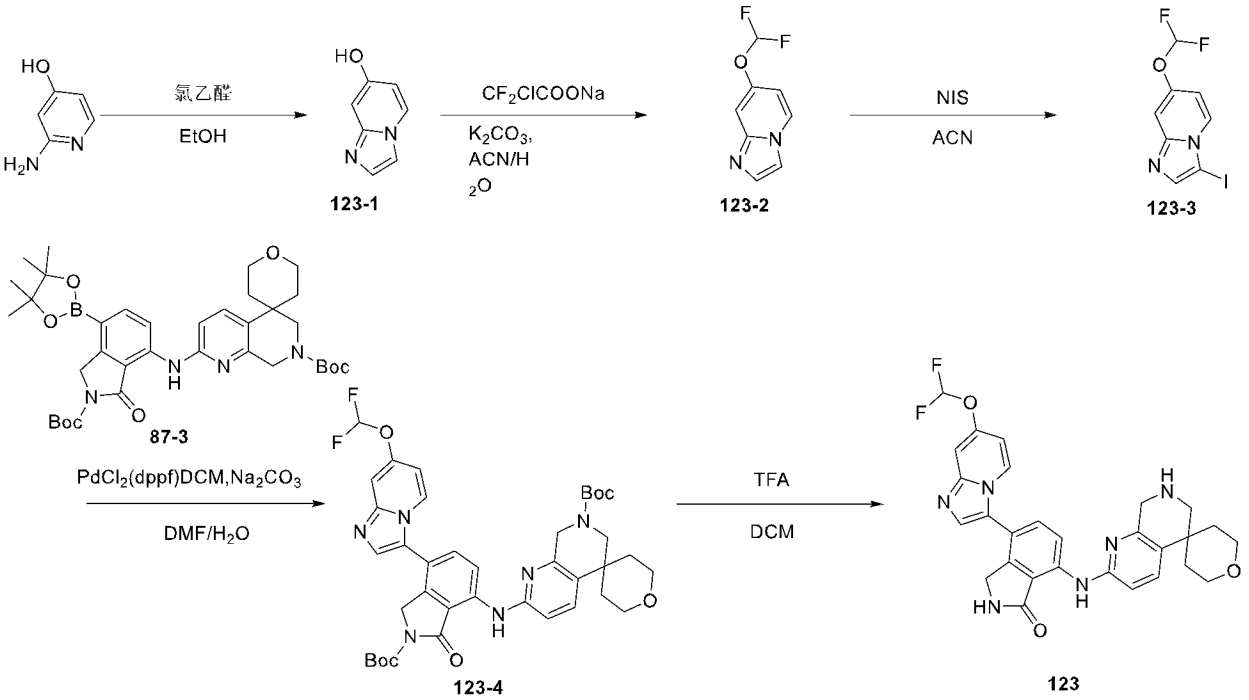
在室温下，将化合物 **100-3** (76.00 mg)，M14(40.69 mg)，$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$ (11.00 mg)，碳酸钠 (41.58 mg) 加入到 DMF (4.00 mL)和水(0.40 mL)中，然后 N_2 保护条件下，85℃反应 40 min，停止反应。向反应液中加入一定量水，用 EA 萃取 3 次，合并有机相，饱和

食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。浓缩物经硅胶柱层析（DCM：MeOH=19:1）分离得到目标产物 **100-4**(50.00 mg，产率 64.93%)。ESI-MS m/z: 602.2[M+H]+。

步骤 5：化合物 **100** 的合成

在室温下，将化合物 **100-4** (50.00 mg)溶于二氯甲烷 (5.00 mL)中，加入 TFA (396.22 mg)，室温反应 0.5h，停止反应。用饱和碳酸氢钠溶液调节 PH 至碱性，用 DCM 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，打浆，得到目标产物 **100**（30.7.00 mg，纯度 96. 46%，产率 59.21%）。ESI-MS m/z: 502.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 7.5, 5.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 10.0, 2.6 Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.75-3.71 (m, 2H), 363-3.57 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.58-1.54 (m, 2H).

实施例 123：化合物 4-（7-（二氟甲氧基）咪唑并[1，2-a]吡啶-3-基）-7-（（2,3,5,6,7'，8'-六氢-6'H-螺并[吡喃-4,5'-[1,7]萘啶]-2'-基）氨基）异吲哚-1-酮的合成



步骤 1：化合物 123-1 的合成

在室温下，将化合物 2-氨基-4-羟基吡啶(2.00 g)，氯乙醛（10.69 g，40%水溶液），加入到乙醇(15.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，保温 80°C反应 18 h，停止反应。将反应液直接浓缩得到粗品，粗品柱层析（DCM：MeOH=95:5~85:15）分离得到目标产物 123-1(2.2 g，产率 90.30%)。 ESI-MS m/z: 135.15 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 123-2 的合成

在室温下，将化合物 123-1(1.00 g)，二氟氯乙酸钠（5.68 g），碳酸钾（2.06 g）加入到水（7.5 mL）和乙腈(37.50 mL)中，然后 N_2 保护条件下，保温 110℃反应 24 h，停止反应。将反应液直接过滤固体，再用 10mL (DCM:MeOH =10:1)洗涤固体，重复 3 次，合并母液浓干得到粗品，粗品经柱层析（DCM：MeOH=97:3~90:10）分离得到目标产物粗品 123-2(1.4 g，产率 101.98%)。 ESI-MS m/z: 185.20 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 123-3 的合成

在室温下，将化合物粗品 123-2(500.00 mg)，加入到乙腈(10.00 mL)中，然后冰水浴条件下，缓慢分批次加入 NIS（733.10 mg），室温反应 0.5 h，停止反应。将反应液直接加入 50 mL 水淬灭反应，再用 10mL DCM 萃取 3 次，饱和氯化钠洗涤，有机相浓干得到粗品，粗品经柱层析（DCM：MeOH=97:3~90:10）分离得到目标产物 123-3(75 mg，产率 8.91%)。ESI-MS m/z:311.10 $[M+H]^+$。

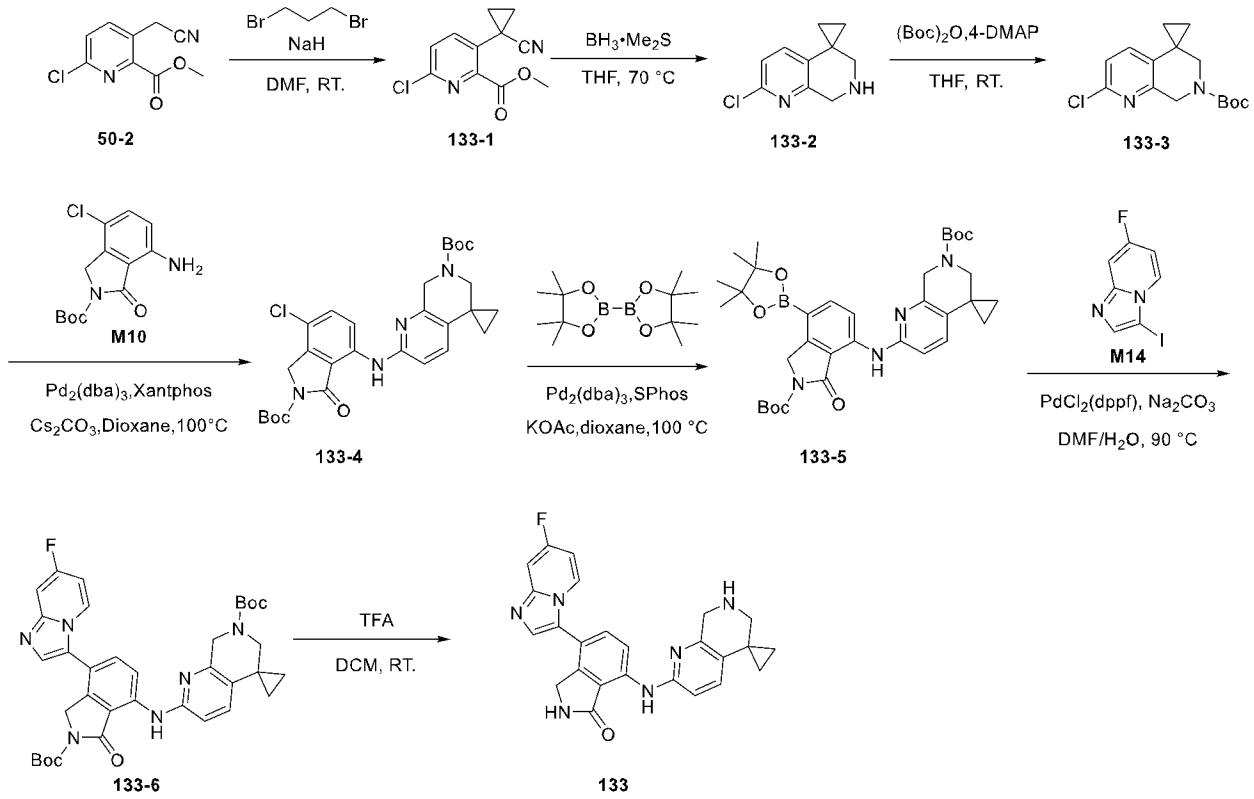
步骤 4：化合物 123-4 的合成

在室温下，将化合物 123-3 (25.20 mg)，化合物 87-3 (50.00 mg)，$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$ (6.04 mg)，碳酸钠(23.50 mg)加入到 DMF (2.00 mL)和水（0.40 mL）中，然后 N_2 保护条件下，90℃反应 4 h，停止反应。将反应液浓缩得到粗品，粗品柱层析（DCM：MeOH=95:5~85:15）分离得到目标产物 123-4(30.00 mg，产率 55.40%)。ESI-MS m/z: 733.71 $[M+H]^+$。

步骤 5：化合物 123 的合成

在室温下，将化合物 123-4 (30.00 mg)加入到二氯甲烷 (4.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，冰水浴加入三氟乙酸（1.00 mL），室温反应 1 h，停止反应。旋蒸除去反应溶剂，制备分离得到目标产物 123 (2.20 mg，纯度 99.42%，产率 10.04%)。ESI-MS m/z: 533.53 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 9.31 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.80 (dd, J = 11.4, 4.5 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 11.7 Hz, 4H), 2.02 (td, J = 13.6, 4.9 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 13.2 Hz, 2H).

实施例 133：化合物 7-（（7'，8'-二氢-6'H-螺环[环丙烷-1,5'-[1,7]萘啶]-2'-基）氨基）-4-（7-氟咪唑并[1，2-a]吡啶-3-基）异吲哚-1-酮的合成



步骤 1：化合物 133-1 的合成

在室温下，将化合物 NaH (2.18 g) 溶于 DMF (40.00 mL)中，然后冰浴条件下，氮气保护条件下，缓慢加入溶于 DMF (10.00 mL)的 50-2 (5.00 g)，保温反应 0.5 h，后缓慢滴加 1,2-二溴乙烷 (3.52 g)，室温反应 3 h，停止反应。冰浴条件下用饱和氯化铵溶液淬灭反应，用 EA 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。浓缩物经硅胶柱层析（PE：EA=3:1）分离得到目标产物 133-1 (1.28 g，产率 22.78%)。ESI-MS m/z: 236.78 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 133-2 的合成

在室温下，将化合物 133-1 (1.28 g) 溶于 THF (20.00 mL)中，然后冰浴条件下缓慢滴加硼烷二甲硫醚溶液 (2.16 mL, 10M)，氮气保护条件下，70℃反应 20 h，停止反应。用 1M HCl 溶液调节 PH 至 1~2，70℃反应 1 h，停止反应。用 2M NaOH 溶液调节 PH 至 8~9，用 EA 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。浓缩物经硅胶柱层析（DCM：MeOH=19:1）分离得到目标产物 133-2(240.00 mg，产率 22.79%)。ESI-MS m/z: 237.65 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 133-3 的合成

在室温下，将化合物 133-2(240.00 mg)，4-DMAP (150.00 mg)，加入到 THF (8.00mL)

中,缓慢滴加二碳酸二叔丁酯 (670.00 mg)。室温反应 5h，停止反应。加入 8ml 水，用 EA 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。浓缩物经硅胶柱层析（PE：EA=3:1）分离得到目标产物 133-3 (310.00 mg，产率 85.31%)。ESI-MS m/z: 295.80 $[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 133-4 的合成

在室温下，将化合物 133-3 (310.00 mg)，M10 (327.05 mg)，$Pd_2(dba)_3$ (96.33 mg)，XantPhos/4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (121.63 mg)，碳酸铯 (1027.90 mg) 加入到 1,4-二氧六环 (8.00mL)中。然后 N_2 保护条件下，100°C反应 8 h，停止反应。将反应液浓缩，浓缩物经硅胶柱层析（PE:EA=1.5:1）分离得到目标产物 133-4 (330.00 mg，产率 37.86%)。ESI-MS m/z: 542.08[M+H]+。

步骤 5：化合物 133-5 的合成

在室温下，将化合物 133-4 (330.00 mg)，B_2Pin_2/联硼酸频那醇酯 (309.80 mg)，$Pd_2(dba)_3$ (111.70 mg)，SPhos/2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯 (100.20 mg)，乙酸钾 (179.60 mg) 加入到 1,4-二氧六环 (8.00 mL)中。然后 N_2 保护条件下，100°C反应 8 h。将反应液浓缩，浓缩物经硅胶柱层析（PE：EA：DCM=10:1:1~5:1:1~3:1:1）分离得到目标产物 133-5(150.00 mg，产率 38.88%)。ESI-MS m/z: 633.62[M+H]+。

步骤 6：化合物 133-6 的合成

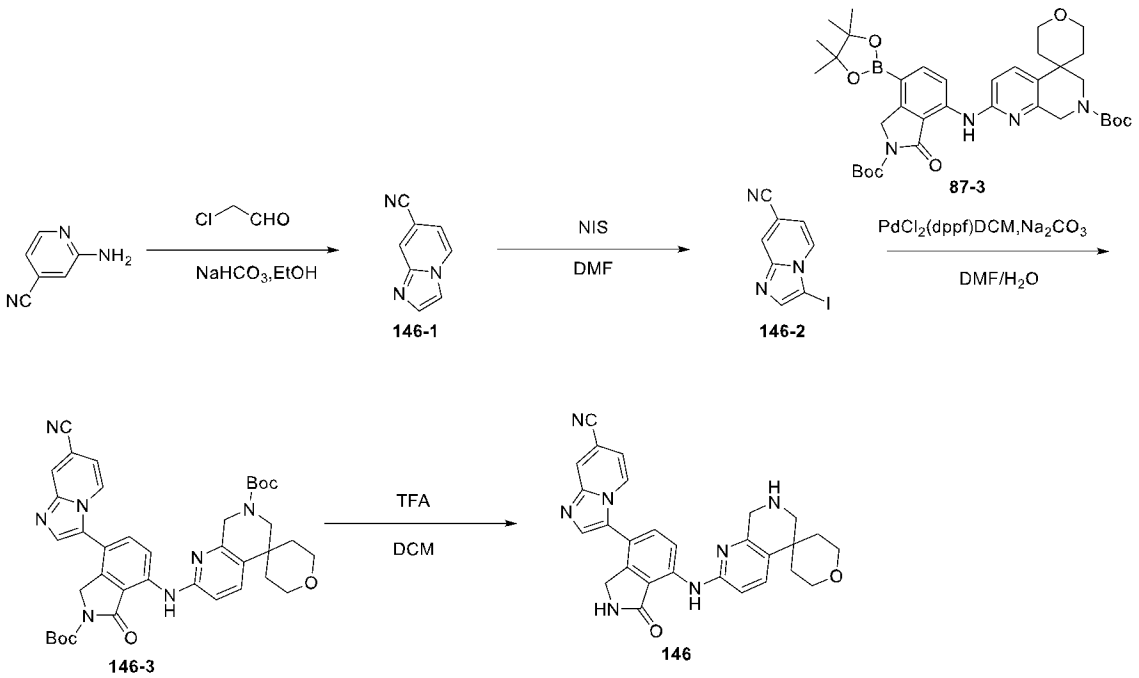
在室温下，将化合物 133-5 (80.00 mg)，M14(41.01 mg)，$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$ (11.60 mg)，碳酸钠 (45.25 mg) 加入到 DMF (4.00 mL)和水(0.40 mL)中，然后 N_2 保护条件下，85°C反应 30 min，停止反应。反应液直接旋干得到粗品。浓缩物经硅胶柱层析（DCM：MeOH=97:3~88:12）分离得到目标产物 133-6(70.00 mg，产率 76.78%)。ESI-MS m/z: 641.63[M+H]+。

步骤 7：化合物 133 的合成

在室温下，将化合物 133-6 (70.00 mg)溶于二氯甲烷 (4.00 mL)中，加入 TFA (1.00 mL)，室温反应 1.5h，停止反应。反应液浓缩得到粗品，制备分离得到目标产物 133（34.10 mg，纯度 99.80%，产率 70.69%）。ESI-MS m/z: 441.16 $[M+H]^+$。三氟乙酸盐 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 10.19 (s, 1H), 9.53 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.74 (d, J=8.5, 1H), 8.68 – 8.60 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (d, J=7.7, 1H), 7.78 (d, J=8.5, 1H), 7.33 (d, J=7.0, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.10 (d, J=51.0, 1H), 6.98 (d, J=8.6, 1H), 4.41 (s, 4H), 1.19 (d, J=48.0, 2H), 1.10 (s, 4H).

实施例 146：化合物 3-（7-（（2,3,5,6,7'，8'-六氢-6'-H-螺并[吡喃-4,5'-[1,7]萘啶啶]-2'-基）

氨基）-1-氧代异吲哚-4-基）咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲腈的合成



步骤 1：中间体 146-1 的合成

在室温下，将化合物 2-氨基-4-氰基吡啶（2.00 g），氯乙醛（6.59 g，40%水溶液），碳酸氢钠（4.23 g）加入到乙醇(30.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，保温 80℃反应 8 h，停止反应。将反应液直接浓缩得到粗品，粗品柱层析（DCM：MeOH=95:5~90:10）分离得到目标产物 146-1(1.64 g，产率 68.24%）。 ESI-MS m/z: 144.15 $[M+H]^+$。

步骤 2：中间体 146-2 的合成

在室温下，将化合物 146-1(1.64 g)，加入到 DMF(40.00 mL)中，然后冰水浴条件下，缓慢分批次加入 NIS（3.09 g），室温反应 2 h，停止反应。将反应液直接加入 50 mL 冰水淬灭反应，大量白色固体析出，过滤烘干得到目标产物 146-2(2.30 g，产率 74.62%）。 ESI-MS m/z:270.12 $[M+H]^+$。

步骤 3：中间体 146-3 的合成

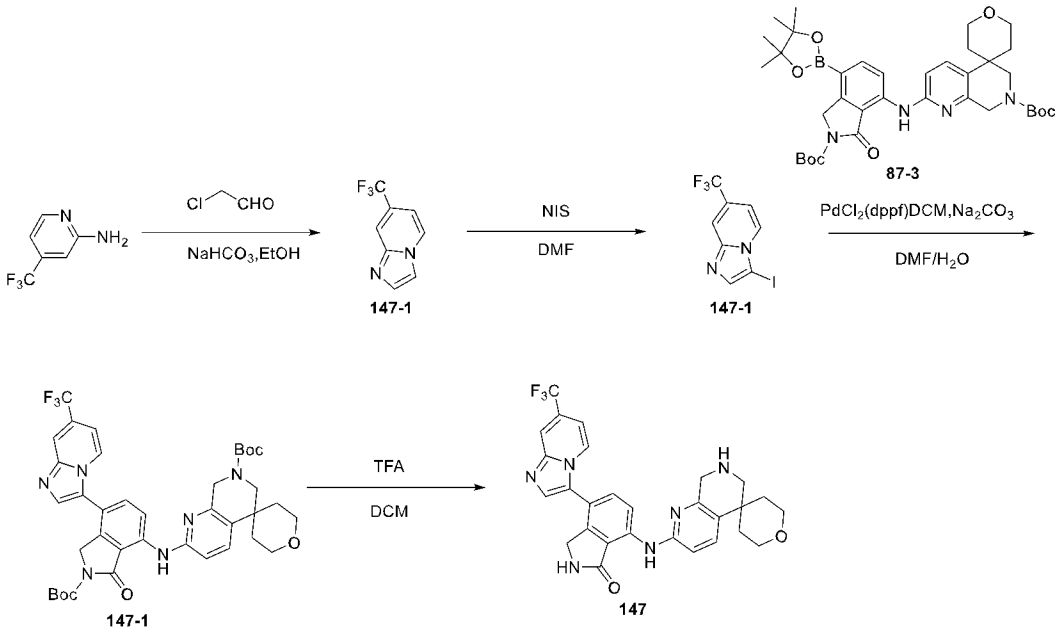
在室温下，将化合物 146-2 (43.80 mg)，中间体 87-3 (100.00 mg)，$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$ (12.00 mg)，碳酸钠(47.00 mg)加入到 DMF (4.00 mL)和水（0.50 mL）中，然后 N_2 保护条件下，90℃反应 1 h，停止反应。将反应液浓缩得到粗品，粗品柱层析（DCM：MeOH=95:5~85:15）分离得到目标产物 146-3(80.00 mg，产率 78.24%）。ESI-MS m/z: 692.73 $[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 146 的合成

在室温下，将化合物 146-3 (80.00 mg)加入到二氯甲烷 (4.00 mL)中，然后 N_2 保护条件

下，冰水浴加入三氟乙酸（1.00 mL），室温反应 1.5 h，停止反应。旋蒸除去反应溶剂，制备分离得到目标产物 146 (55.50 mg，纯度 99.67%，产率 97.67%)。ESI-MS m/z: 491.53 $[M+H]^+$。三氟乙酸盐 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 9.27 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.83-3.78 (m, 2H), 3.71-3.58 (m, 4H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 2H).

实施例 147：化合物 7-（（2,3,5,6,7', 8'-六氢-6'-H-吡喃[4,5'-[1,7]萘啶]-2'-基）氨基）-4-（7-（三氟甲基）咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基）异吲哚-1-酮的合成



步骤 1：中间体 147-1 的合成

在室温下，将化合物 2-氨基-4-三氟甲基吡啶（1.00 g），氯乙醛（2.42 g，40%水溶液），碳酸氢钠（1.55 g）加入到乙醇(15.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，保温 80℃反应 4 h，停止反应。将反应液直接浓缩得到粗品，粗品柱层析（DCM：MeOH=95:5~90:10）分离得到目标产物 147-1(1.00 g，产率 87.09%)。 ESI-MS m/z: 187.15 $[M+H]^+$。

步骤 2：中间体 147-2 的合成

在室温下，将化合物 147-1(1.00 g)，加入到 DMF(15.00 mL)中，然后冰水浴条件下，缓慢分批次加入 NIS（1.05 g），室温反应 1 h，停止反应。将反应液直接加入 50 mL 冰水淬灭反应，大量淡黄色固体析出，过滤烘干得到目标产物 147-2(0.70 g，产率 41.76%)。ESI-MS m/z:313.12 $[M+H]^+$。

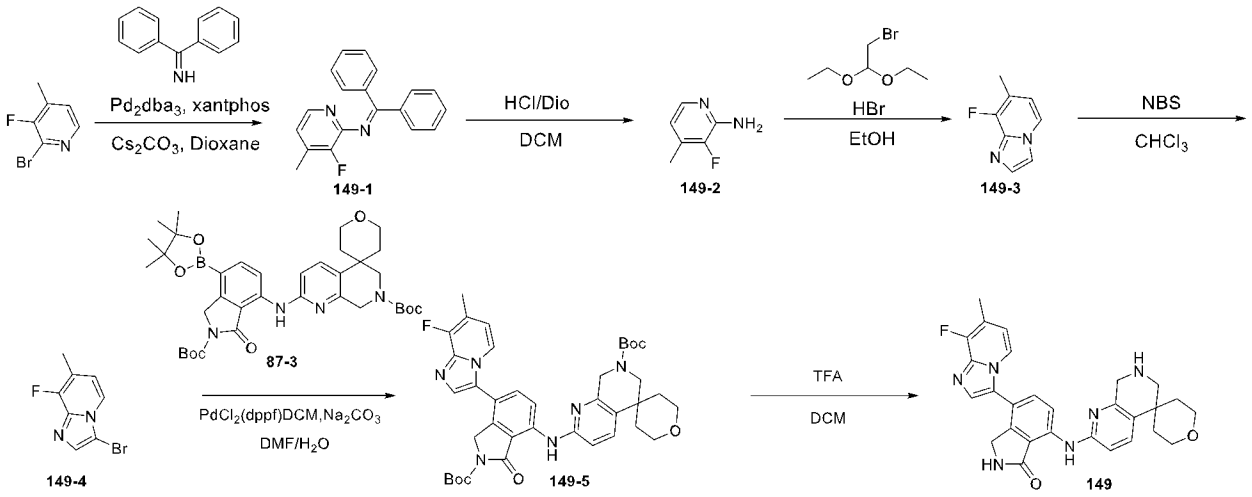
步骤 3：中间体 147-3 的合成

在室温下，将化合物 147-2 (40.56 mg)，中间体 87-3 (80.00 mg)，$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$ (9.60 mg)，碳酸钠(37.60 mg)加入到 DMF (4.00 mL)和水（0.50 mL）中，然后 N_2 保护条件下，90°C反应 1 h，停止反应。将反应液浓缩得到粗品，粗品柱层析（PE：EA=95:5~50:50）分离得到目标产物 147-3(70.00 mg，产率 80.60%)。ESI-MS m/z: 735.73 $[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 147 的合成

在室温下，将化合物 147-3 (70.00 mg)加入到二氯甲烷 (4.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，冰水浴加入三氟乙酸（1.00 mL），室温反应 1.5 h，停止反应。旋蒸除去反应溶剂，制备分离得到目标产物 147 (50.80 mg，纯度 99.77%，产率 99.49%)。ESI-MS m/z: 534.53 $[M+H]^+$。三氟乙酸盐 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.26 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.66-3.61 (m, 4H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H).

实施例 149：化合物 4-（8-氟-7-甲基咪唑并[1，2-a]吡啶-3-基）-7-（（2,3,5,6,7'，8'-六氢-6'H-螺并[吡喃-4,5'-[1,7]萘吡啶]-2'-基）氨基）异吲哚-1-酮的合成



步骤 1：化合物 149-1 的合成

在室温下，将化合物 2-溴-3-氟-4-甲基吡啶 (3.00 g)，二苯甲酮亚胺(4.29 g)，$Pd_2(dba)_3$ (1.45 g)，XantPhos (1.83 g)，碳酸铯 (15.43 g) 加入到 1,4-二氧六环 (40.00 mL)中。然后 N_2 保护条件下，110°C反应 20 h，停止反应。将反应液过滤除盐，用 EA 洗涤滤饼 3 次，每次 30mL，合并滤液浓缩，浓缩物经硅胶柱层析（PE:EA=90:10~75:25）分离得到目标产物 149-1 (4.20 g，产率 91.63%)。ESI-MS m/z: 291.41$[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 149-2 的合成

在室温下，将化合物 149-1 (4.20 mg)加入到二氯甲烷 (15.00 mL)中，然后冰水浴加入

HCl（10.00 mL,4M in Dioxane），室温反应 1 h，停止反应。旋蒸除去反应溶剂得到粗品，然后加入 30mL H_2O 和 30mL EA ，EA 萃取除杂，剩余水相加入饱和碳酸氢钠调碱至 PH=8~9，然后 DCM 萃取 3 次，每次 50mL，饱和氯化钠洗涤，柱层析（PE：EA=90:10~50:50）分离得到淡黄色固体状目标产物 149-2 (1.20 g，产率 65.77%)。ESI-MS m/z: 127.13 $[M+H]^+$。

步骤 3：中间体 149-3 的合成

在室温下，将化合物 149-2（1.24 g），2-溴-1,1-二乙氧基乙烷（3.75 g），加入到乙醇(8.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，冰水浴条件下缓慢加入 HBr（1.5 mL，40% H_2O），保温 80℃反应 36 h，停止反应。向反应液中加入 NaOH 水溶液调碱至 PH>10，然后 4DCM 萃取 4 次，每次 50mL，饱和氯化钠洗涤，柱层析（PE：EA=90:10~50:50）分离得到淡黄色固体状目标产物 149-3 (0.62 g，产率 43.40%)。ESI-MS m/z: 151.13 $[M+H]^+$。

步骤 4：中间体 149-4 的合成

在室温下，将化合物 149-3(0.62 g)，加入到 DMF(10.00 mL)中，然后冰水浴条件下，缓慢分批次加入 NIS（1.11 g），室温反应 2 h，停止反应。将反应液直接加入 50 mL 冰水淬灭反应，大量淡黄色固体析出，过滤烘干得到淡黄色固体的目标产物 149-4(0.90 g，产率 78.96%)。 ESI-MS m/z:277.10 $[M+H]^+$。

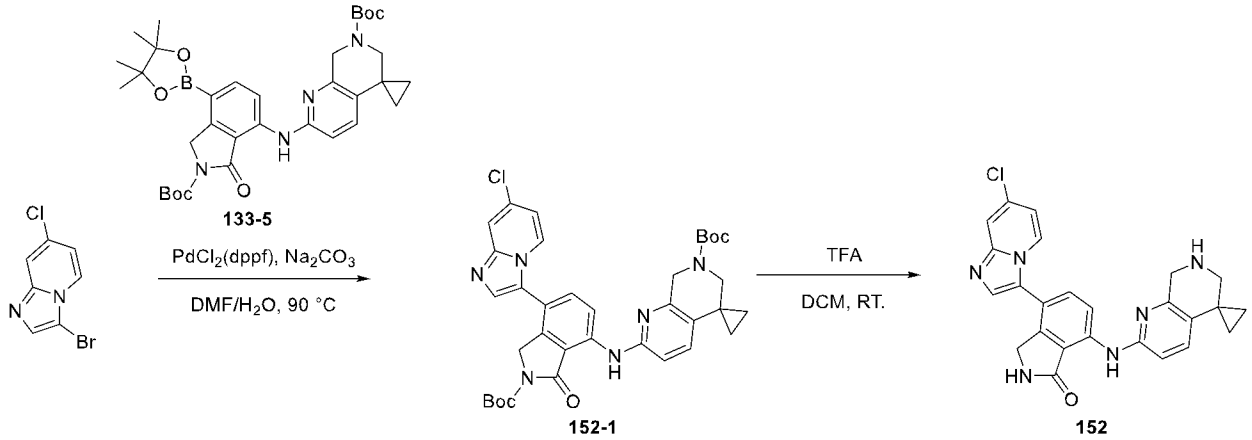
步骤 5：中间体 149-5 的合成

在室温下，将化合物 149-4 (35.90 mg)，中间体 87-3 (80.00 mg)，$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$ (9.60 mg)，碳酸钠(37.60 mg)加入到 DMF (4.00 mL)和水（0.50 mL）中，然后 N_2 保护条件下，90℃反应 1 h，停止反应。将反应液浓缩得到粗品，粗品柱层析（DCM: EA=95:5~50:50）分离得到淡黄色固体状目标产物 149-5(70.00 mg，产率 84.75%)。ESI-MS m/z: 699.80 $[M+H]^+$。

步骤 6：化合物 149 的合成

在室温下，将化合物 149-5 (70.00 mg)加入到二氯甲烷 (4.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，冰水浴加入三氟乙酸（1.00 mL），室温反应 1.5 h，停止反应。旋蒸除去反应溶剂，制备分离得到白色固体状目标产物 149 (4.50 mg，纯度 99.86%，产率 9.00%)。ESI-MS m/z: 499.81 $[M+H]^+$。三氟乙酸盐 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.64 (d, J = 11.5 Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H).

实施例 152：化合物 4-（7-氯咪唑并[1，2-a]吡啶-3-基）-7-（（7'，8'-二氢-6'H-螺并[环丙烷-1,5'-[1，7]萘吡啶]-2'-基）氨基）异吲哚-1-酮的合成



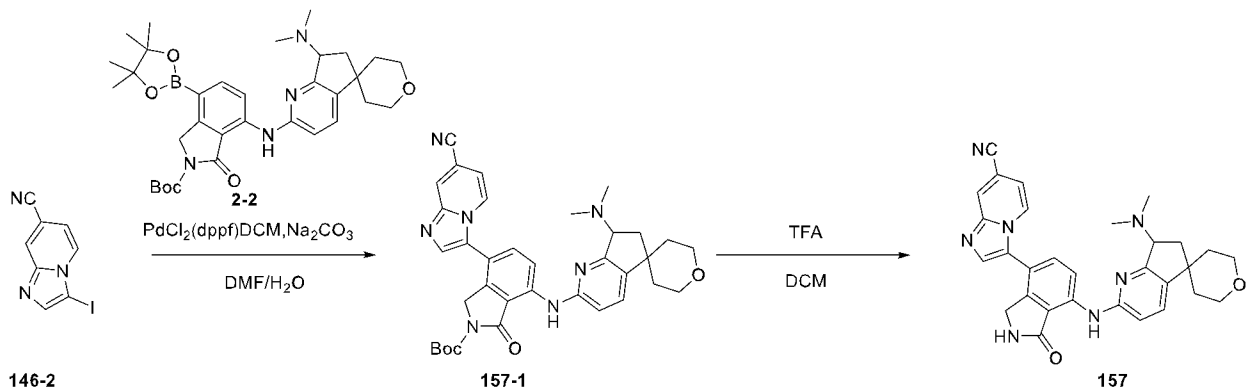
步骤 1：中间体 152-1 的合成

在室温下，将化合物 3-溴-7-氯咪唑并[1,2-A]吡啶(18.10 mg)，中间体 133-5(45.00 mg)，[$PdCl_2$(dppf)]CH_2Cl_2 (5.80 mg)，碳酸钠(22.61 mg)加入到 DMF (2.00 mL)和水（0.40 mL）中，然后 N_2 保护条件下，90℃反应 0.5 h，停止反应。将反应液浓缩得到粗品，粗品柱层析(DCM：MeOH=95:5~85:15)分离得到白色固体状目标产物 152-1(40.00 mg，产率 85.60%)。ESI-MS m/z: 657.22 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 152 的合成

在室温下，将化合物 152-1 (40.00 mg)加入到二氯甲烷 (4.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，冰水浴加入三氟乙酸（1.00 mL），室温反应 1.5 h，停止反应。旋蒸除去反应溶剂，制备分离得到白色固体状目标产物 152 (31.60 mg，纯度 99.57%，产率 90.49%)。ESI-MS m/z: 457.23 $[M+H]^+$。三氟乙酸盐 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.45 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 4H), 1.10 (s, 4H).

实施例 157：化合物 3-（7-（（7-（二甲基氨基）-2'，3'，5'，6,6'，7-六氢螺并[环戊烷[b]吡啶-5,4'-吡喃]-2-基）氨基）-1-氧代异吲哚-4-基）咪唑并[1，2-a]吡啶-7-甲腈的合成



步骤 1：中间体 157-1 的合成

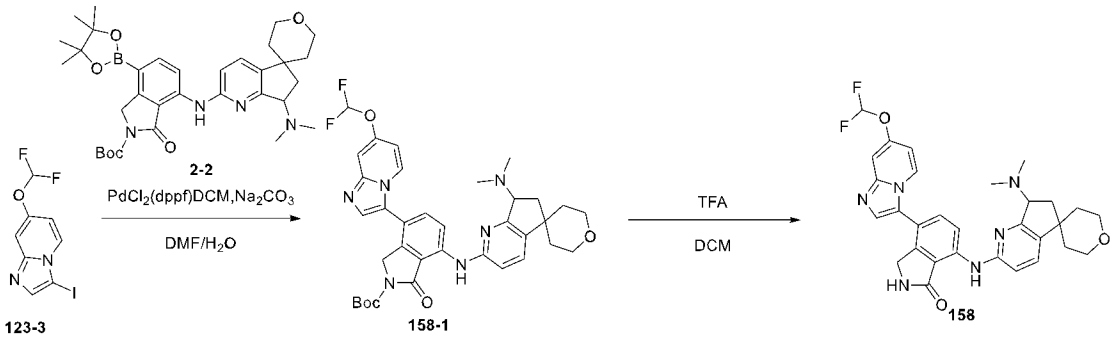
在室温下，将化合物 146-2(48.94 mg)，中间体 2-2(100.00 mg)，$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$ (13.50 mg)，碳酸钠(52.60 mg)加入到 DMF (4.00 mL)和水（0.50 mL）中，然后 N_2 保护条件下，90℃反应 0.5 h，停止反应。将反应液浓缩得到粗品，粗品柱层析（DCM：MeOH=95:5~85:15）分离得到目标产物 157-1(90.00 mg，产率 87.80%)。ESI-MS m/z: 620.71 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 157 的合成

在室温下，将化合物 157-1 (90.00 mg)加入到二氯甲烷 (4.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，冰水浴加入三氟乙酸（1.00 mL），室温反应 1.5 h，停止反应。旋蒸除去反应溶剂，粗品加入 10mLH_2O，再加入饱和碳酸氢钠调节 PH 至 8~9，有淡黄色固体析出，然后过滤，将滤饼加入 10mL 甲醇打浆，过滤烘干得到目标产物 157 (46.80 mg，纯度 99.28%，产率 61.58%)。ESI-MS m/z: 520.23 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.17 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.61-3.52 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.34 – 2.27 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.73 – 1.64 (m, 1H), 1.46-1.42 (m, 1H), 1.35-1.32 m, 1H).

实施例 158：化合物 4-（7-（二氟甲氧基）咪唑并[1，2-a]吡啶-3-基）-7-（（7-（甲基氨基）-2'，3'，5'，6,6'，7-六氢螺并[环戊烷[b]吡啶-5,4'-吡喃]-2-基）氨基）异吲哚-1-酮的合成



步骤 1：中间体 158-1 的合成

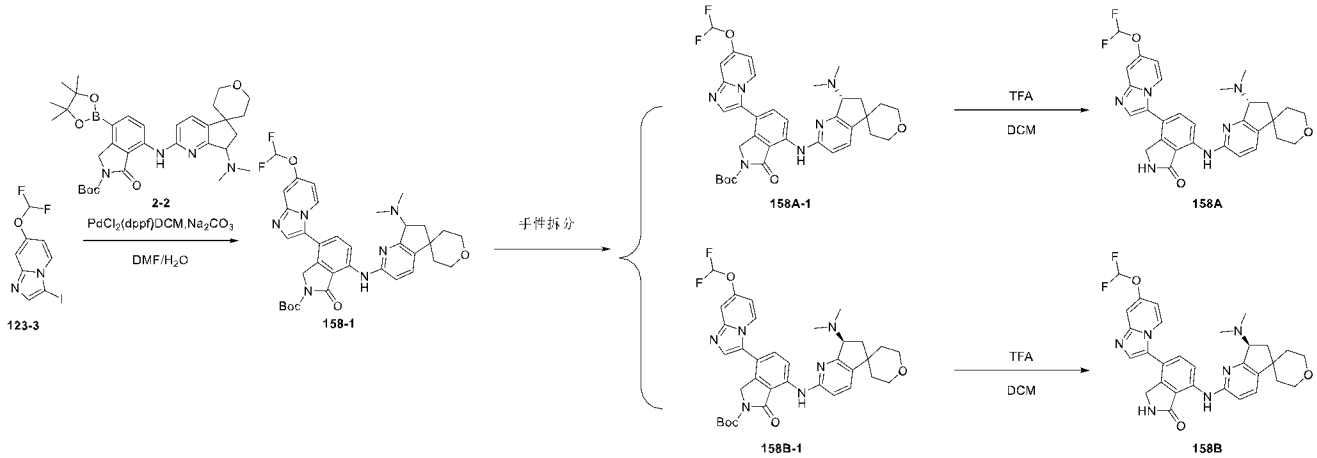
在室温下，将化合物 123-3 (56.40 mg)，中间体 2-2 (100.00 mg)，$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$ (13.47 mg)，碳酸钠(52.59 mg)加入到 DMF (4.00 mL)和水（0.50 mL）中，然后 N_2 保护条件下，80℃反应 3 h，停止反应。将反应液浓缩得到粗品，粗品柱层析（DCM：MeOH=95:5~85:15）分离得到目标产物 158-1(80.00 mg，产率 73.21%)。ESI-MS m/z: 661.75

$[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 158 的合成

在室温下，将化合物 158-1 (80.00 mg)加入到二氯甲烷 (4.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，冰水浴加入三氟乙酸（1.00 mL），室温反应 1 h，停止反应。旋蒸除去反应溶剂，制备分离得到目标产物 158 (43.70 mg，纯度 99.59%，产率 64.11%)。ESI-MS m/z: 561.56 $[M+H]^+$。三氟乙酸盐 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.34 (d, J = 19.9 Hz, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.16-5.11 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.93-3.85 (m, 2H), 3.63-3.51 (m, 2H), 2.99 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.52 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 11.9 Hz, 1H).

实施例 158 的手性拆分：



将化合物 158-1（2800 mg）的外消旋混合物溶于 DCM（22 ml）和乙醇（10 ml）的混合溶液中，通过制备型手性制备柱[CHIRAL ART Cellulose IC (YMC)30*250mm 5um，型号：GX-271（GILSON）；流动性 A：正己烷（AR，双林化学，加 0.1%二乙胺），流动相 B：乙醇（AR，双林化学，加 0.1%二乙胺）；等度（65%流动相 B）；流速：40 ml/min，室温分离。化合物 **158A-1**（峰 1）：保留时间=21.00 min，回收量 1200 mg；化合物 **158B-1**（峰 2）：保留时间=28.70 min，回收量 1020 mg。

步骤 2：化合物 **158A** 的合成

在室温下，将化合物 **158A-1** (1200.00 mg)加入到二氯甲烷 (40.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，冰水浴加入三氟乙酸（5.00 mL），室温反应 0.5 h，停止反应。旋蒸除去反应溶剂，浓缩物用 5ml DCM 溶解，然后缓慢加入饱和碳酸氢钠调 PH 至 8-9，有淡黄色固体析

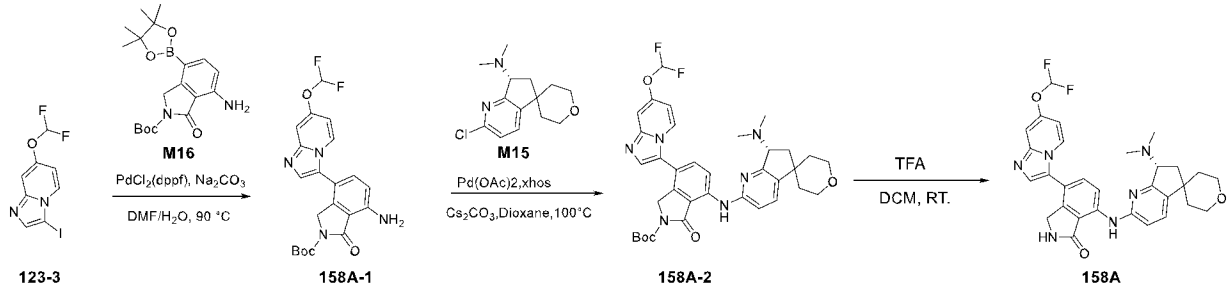
出，加氨水调 PH=11-12，将水相倾倒出，然后加水 40ml 打浆，静置，倾倒出水相。向剩余固体加入 20ml 甲醇打浆，过滤，固体用甲醇洗涤，烘干得到目标产物 **158A** (872.2 mg，纯度 99.24%，产率 85.01%)。ESI-MS m/z: 561.56 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 **158B** 的合成

在室温下，将化合物 **158B-1** (1040.00 mg)加入到二氯甲烷 (40.00 mL)中，然后 N_2 保护条件下，冰水浴加入三氟乙酸（5.00 mL），室温反应 0.5 h，停止反应。旋蒸除去反应溶剂，浓缩物用 5ml DCM 溶解，然后缓慢加入饱和碳酸氢钠调 PH 至 8-9，有淡黄色固体析出，加氨水调 PH=11-12，将水相倾倒出，然后加水 40ml 打浆，静置，倾倒出水相。向剩余固体加入 20ml 甲醇打浆，过滤，固体用甲醇洗涤，烘干得到目标产物 **158B** (797.50 mg，纯度 99.12%，产率 89.69%)。

ESI-MS m/z: 561.56 $[M+H]^+$。

实施例 158A：化合物（R） -4-（7-（二氟甲氧基）咪唑并[1，2-a]吡啶-3-基）-7-（（7-二甲基氨基）-2'，3'，5'，6,6'，7-六氢螺环[环戊二烯[b]吡啶-54'-吡喃]-2-基）氨基）异吲哚啉-1-酮的合成



步骤 1：化合物 158A-1 的合成

将化合物 123-3（6.74 g），158A-1（7.40 g），$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$（1.61 g）、和碳酸钾（8.2 g）溶于 1,4- Dioxane（80mL）和水（20mL）中，置换氮气，升温至 100°C，反应 4 小时。冷却，抽滤，DCM 洗涤，滤液减压浓缩，柱层析纯化（DCM:EA= 95:5-50：50），得到化合物 158A-1（5.75 g，67%产率）。ESI-MS m/z: 431.2 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 158A-2 的合成

将化合物 158A-1（3.70 g），M15 （2.41 g），醋酸钯（97.00 mg）、XantPhos（497 mg）和碳酸铯（7.00 g）溶于 1,4- Dioxane（60 mL），置换氮气，升温至 90°C，反应 4 小时。冷却，抽滤，EA 洗涤，滤液减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH＝93:7-90：10），得到化合物 158A-2（5.05 g，88%产率）。ESI-MS m/z: 661.3 $[M+H]^+$。

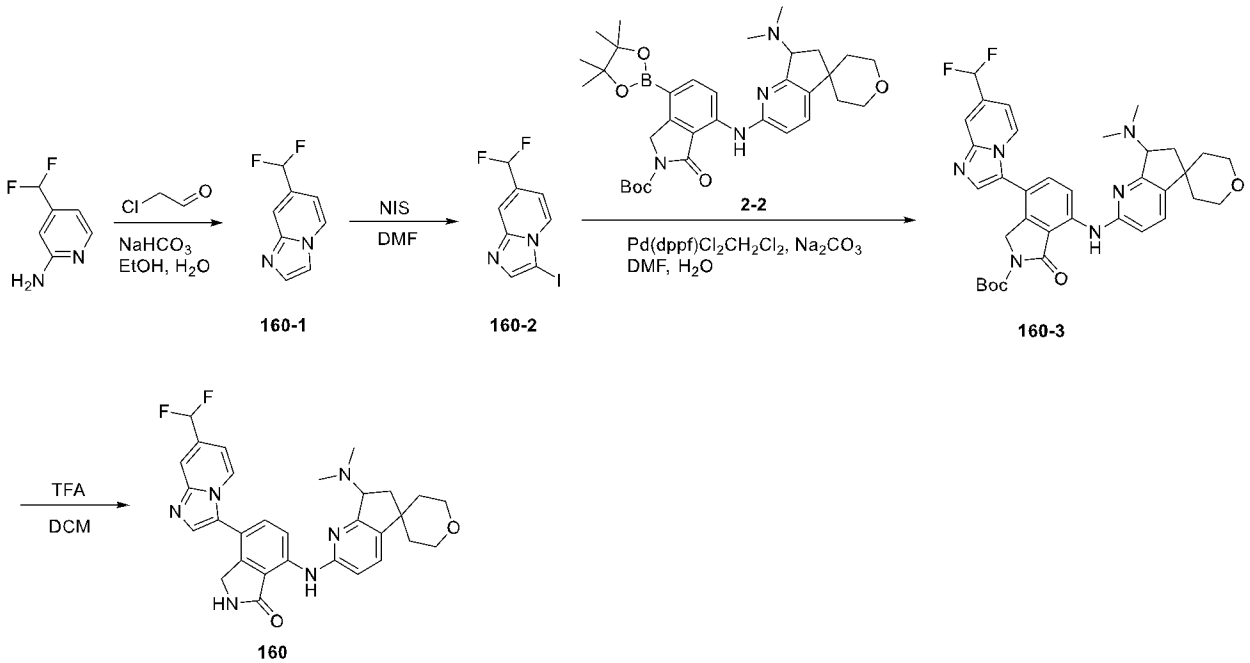
步骤 3：化合物 158A 的合成

将化合物 158A-2（4.30 g）溶于 DCM（60 mL）中，N2 保护下，室温滴加三氟乙酸（10.00 ml），室温继续反应 1 小时。反应液浓缩干，粗品加入 DCM(8ml)溶解，然后缓慢加入饱和碳酸氢钠调 PH 至 8-9，有淡黄色固体析出，加氨水调 PH=11-12，将水相倾倒出，然后加水 50ml 打浆，静置，倾倒出水相。向剩余固体加入 100ml 甲醇打浆，过滤，固体用甲醇洗涤（5ml/次）3 次，烘干得到目标产物 **158A** (3.158 g，纯度 99.20%，产率 85.88% ，保留时间与实施例 158 中的 158A 相同)。

ESI-MS m/z: 561.56 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 73.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.88 – 6.81 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.92 – 3.77 (m, 2H), 3.61-3.51 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.33 – 2.29 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.46-1.42 (m, 1H), 1.36-1.31 (m, 1H).

实施例 160：化合物 4-（7-（二氟甲基）咪唑并[1，2-a]吡啶-3-基）-7-（（7-（甲基氨基）-2'，3'，5'，6,6'，7-六氢螺并[环戊烷[b]吡啶-5,4'-吡喃]-2-基）氨基）异吲哚-1-酮的合成



步骤 1：化合物 **160-1** 的合成

将 4-（二氟甲基）吡啶-2-胺(100.00mg)、40%氯乙醛水溶液(272.00mg)、碳酸氢钠(116.00mg)溶于乙醇(5.00mL)和水(1.00mL)中，70℃反应 2h。反应结束后，浓缩，拌样，经硅胶柱层析（DCM:MeOH=24:1）分离得到目标产物 **160-1**(110.00 mg，产率 94.28%)。ESI-MS m/z: 169.03$[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 **160-2** 的合成

将 **160-1**(110.00 mg)溶于 DMF 中(5.00mL)，冰浴下加入 NIS(162.00mg)，室温反应 2h。反应结束后，加入 EA/THF 与水萃取，分离，有机相用饱和食盐水洗涤，浓缩，拌样，经硅胶柱层析（DCM:MeOH=25:1）分离得到目标产物 **160-2**(150.00 mg，产率 77.98%)。ESI-MS m/z: 295.05$[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 **160-3** 的合成

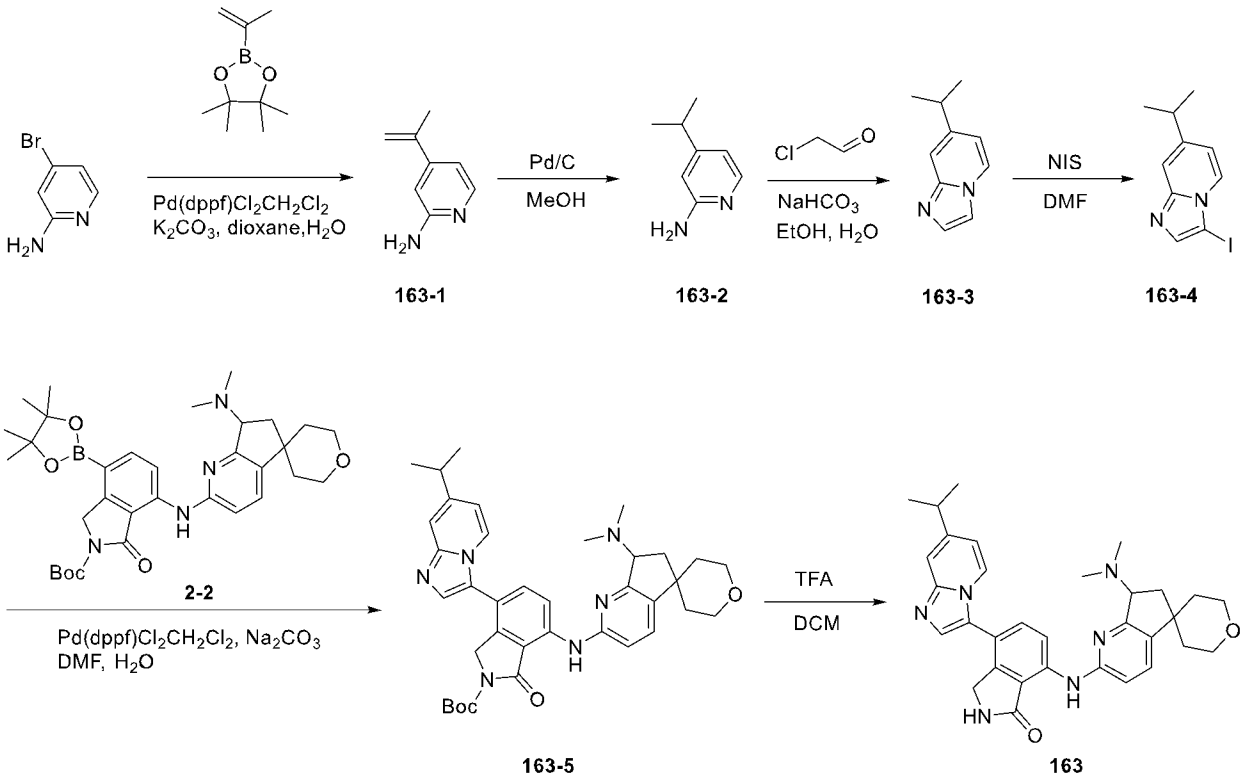
将 **160-2**(58.00 mg)、2-2(100.00mg)、Pd(dppf)Cl2CH2Cl2 (13.00mg)、碳酸钠(52.00mg)溶于 DMF(2.00mL)和水(0.30mL)中，90°C反应 1h。反应结束后，浓缩，拌样，经硅胶柱层析（DCM:MeOH=19:1）分离得到目标产物 **160-3**(49.00 mg，产率 45.95%)。ESI-MS m/z: 645.45$[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 **160** 的合成

在室温下，将化合物 **160-3** (49.00 mg)溶于二氯甲烷 (4.00 mL)中，加入 TFA (1.00mL)，室温反应 0.5h，停止反应。浓缩，经 RP-HPLC 制备纯化得到产物的三氟乙酸盐 **160**（32.60mg，纯度 99.9%，产率 78.69%）。ESI-MS m/z: 545.20$[M+H]^+$。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.09 (m, 3H), 5.16 – 5.12 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.92 – 3.86 (m, 2H), 3.70 – 3.46 (m, 2H), 2.99 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.76 – 2.72 (m, 1H), 2.23 – 2.03 (m, 2H), 1.73 – 1.66 (m, 1H), 1.53 – 1.51 (m, 1H), 1.43 – 1.40 (m, 1H).

实施例 163：化合物 7-（（7-（二甲基氨基）-2'，3'，5'，6,6'，7-六氢螺并[环戊烷[b]吡啶-5,4'-吡喃]-2-基）氨基）-4-（7-异丙基咪唑并[1，2-a]吡啶-3-基）异吲哚-1-酮的合成



步骤 1：化合物 **163-1** 的合成

将 4-溴吡啶-2-胺(1.00 g)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙基-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(1.17g)、$Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (470.00mg)、碳酸钾(2.40g)溶于 1,4-二氧六环(10.00mL)和水(2.00mL)中，90℃反应 4h。反应结束后，过滤，二氯甲烷洗涤，浓缩，拌样，经硅胶柱层析（DCM:MeOH=30:1）分离得到目标产物 **163-1**(510.00 mg，产率 65.76%)。ESI-MS m/z: 135.11$[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 **163-2** 的合成

将 **163-1**(510.00 mg)，Pd/C(161.00 mg)溶于甲醇(10.00mL)中，H_2 置换，室温反应过夜。反应结束后，过滤，滤液拌样，经硅胶柱层析(DCM:MeOH=15:1) 分离得到目标产物 **163-2**(252.00 mg，产率 48.68%)。ESI-MS m/z: 137.10$[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 **163-3** 的合成

将 2-氯乙醛 (252.00mg)、40%氯乙醛水溶液(726.00mg)、碳酸氢钠(310.00mg)溶于乙醇(5.00mL)和水(1.00mL)中，70℃反应 2h。反应结束后，浓缩，拌样，经硅胶柱层析（DCM:MeOH=19:1）分离得到目标产物 **163-3**(290.00 mg，产率 97.83%)。ESI-MS m/z: 161.19$[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 **163-4** 的合成

将 **163-3**(290.00 mg)溶于 DMF 中(5.00mL)，冰浴下加入 NIS(448.00mg)，室温反应 2h。

反应结束后，加入EA/THF与水萃取，分离，有机相用饱和食盐水洗涤，浓缩，拌样，经硅胶柱层析（DCM:MeOH=15:1）分离得到目标产物**163-4**(298.00 mg，产率57.54%)。ESI-MS m/z: 287.07$[M+H]^+$。

步骤5：化合物**163-5**的合成

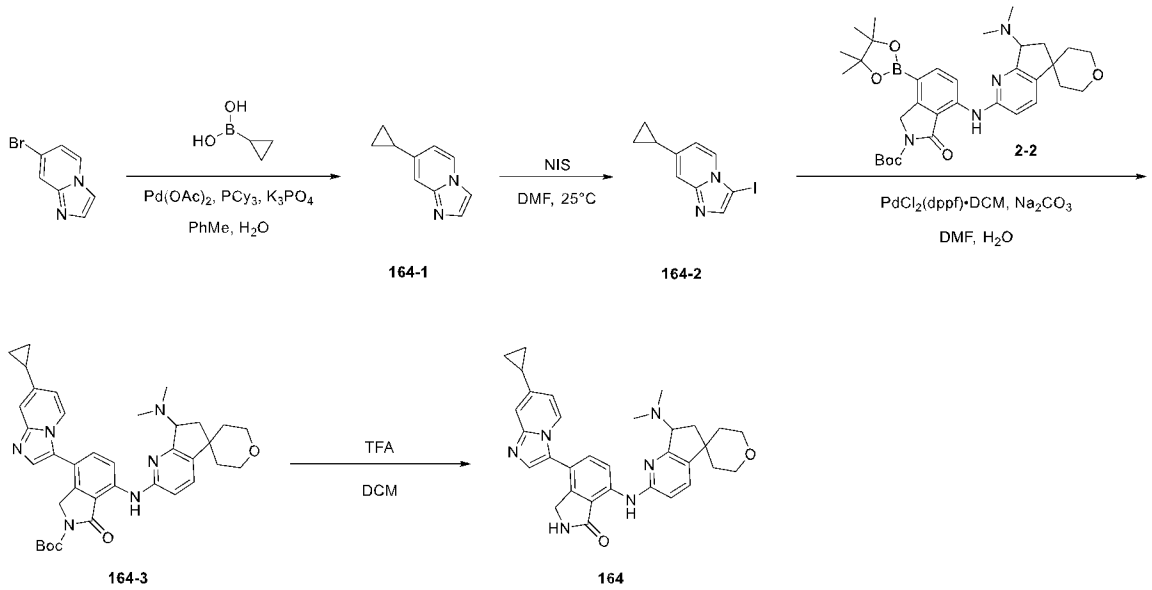
将**163-4**(56.00 mg)、2-2 (100.00mg)、$Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (13.00mg)、碳酸钠(52.00mg)溶于DMF(2.00mL)和水(0.30mL)中，90°C反应1h。反应结束后，浓缩，拌样，经硅胶柱层析（DCM:MeOH=15:1）分离得到目标产物**163-5**(65.00 mg，产率61.71%)。ESI-MS m/z: 637.30$[M+H]^+$。

步骤6：化合物**163**的合成

在室温下，将化合物**163-5**(65.00 mg)溶于二氯甲烷 (4.00 mL)中，加入TFA (1.00mL)，室温反应0.5h，停止反应。浓缩，用饱和碳酸氢钠溶液调节PH至碱性，用DCM萃取3次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，经制备板纯化（DCM:MeOH=18:1）分离得到产物**163**（11.50mg，纯度98.73%，产率20.72%）。ESI-MS m/z: 537.20$[M+H]^+$。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.15 – 5.12 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.92 – 3.88 (m, 2H), 3.66 – 3.49 (m, 2H), 3.24 – 3.17 (m, 1H), 2.98 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.75 (dd, J = 13.7, 8.5 Hz, 1H), 2.16 – 2.11 (m, 2H), 1.72 – 1.67 (m, 1H), 1.54 – 1.51 (m, 1H), 1.42 – 1.40 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

实施例164：化合物4-（7-环丙基咪唑并[1，2-a]吡啶-3-基）-7-（（7-（二甲基氨基）-2'，3'，5'，6,6'，7-六氢螺并[环戊烷[b]吡啶-5,4'-吡喃]-2-基）氨基）异吲哚-1-酮的合成



步骤 1：化合物 **164-1** 的合成

室温下，将 7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶（1.00g），环丙基硼酸（566.70mg），醋酸钯（113.90mg），三环己基磷（284.70mg）和磷酸钾（3.23g）溶于甲苯（10mL）和水（1mL），升温至 100℃，反应 15 小时。冷却反应液，硅藻土抽滤，滤液减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH＝97:3），得到化合物 **164-1**（707.00 mg，88%产率）。ESI-MS m/z: 159.2 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 **164-2** 的合成

室温下，将 **164-1**（707.00mg）溶于 DMF（8mL），加入 NIS（1.21g），室温反应 3 小时，加水稀释，DCM 萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH＝97:3），得到化合物 **164-2**（1.15g，91%产率）。ESI-MS m/z: 285.0 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 **164-3** 的合成

室温下，将 **2-2**（100.00mg），**164-2**（56.39mg），$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$（13.47mg）和碳酸钾（68.58 mg）溶于 DMF（4 mL）和水（0.5 mL），置换氮气，升温至 90℃，反应 2 小时。冷却，硅藻土抽滤，滤液加水稀释，EA 萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH＝95:5），得到化合物 **164-3**（86.00mg，82%产率）。ESI-MS m/z: 635.4$[M+H]^+$。

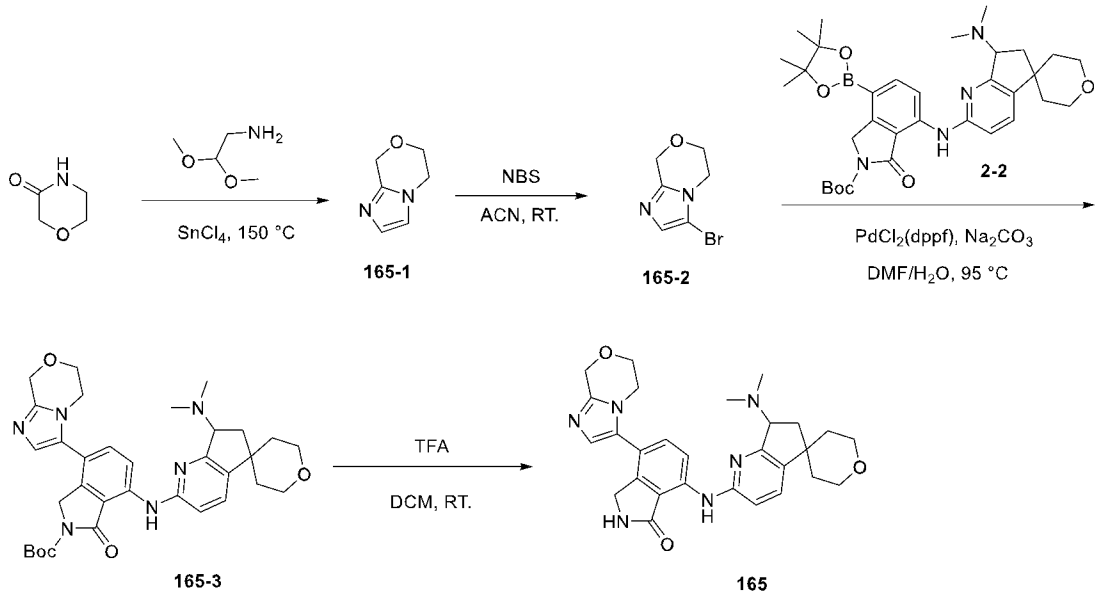
步骤 4：化合物 **164** 的合成

室温下，将 **164-3**（86.00 mg）溶于 DCM（4 mL），加入三氟乙酸（1 mL），室温反应 1 小时。浓缩反应液，加少量甲醇溶解，用饱和碳酸氢钠调 PH 至碱性，DCM 萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，干燥，减压浓缩，柱层析纯化（DCM:MeOH＝92:8），得到

化合物 **164**（16.20mg，21%产率）。ESI-MS m/z: 535.3[M+H]$^+$。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.83 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 3.56 (dt, J = 24.2, 12.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.32 (m, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.36 – 1.31 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.80 (m, 2H)

实施例 165：化合物 4-（5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]恶嗪-3-基）-7-（（7-（二甲基氨基）-2'，3'，5'，6,6'，7-六氢螺并[环戊烷[b]吡啶-5,4'-吡喃]-2-基）氨基）异吲哚-1-酮的合成



165-1 165-2 2-2 165-3 165

步骤 1：化合物 **165-1** 的合成

在室温下，将 3-吗啉酮 (1.00 g)，氨基乙醛缩二甲醇 (2.08 g) 加到反应瓶中，然后再缓慢滴加入 $SnCl_4$ (0.35 mL)，然后 N_2 保护条件下，150°C反应 3H，停止反应。向反应液中加入 50 mL 水淬灭反应，然后硅藻土过滤，滤饼用水洗涤，之后用饱和碳酸氢钠溶液调节 PH 至 8~9，用 EA 萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，浓缩物经硅胶柱层析（DCM：MeOH=9:1）分离得到目标产物 **165-1** (840.00 mg，产率 68.41%)。ESI-MS m/z: 125.2 [M+H]$^+$。

步骤 2：化合物 **165-2** 的合成

在室温下，将 **165-1** (840.00 mg) 溶于 ACN (15.00 mL)中，冰水浴条件下，然后分批加入 NBS (1.20 g)，室温反应 1 h，停止反应。将反应液倒入 50 mL 水中，用 EA 萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，浓缩物经硅胶柱层析（PE：EA=20:80）分离得到目标产物 **165-2** (840.00 mg，产率 61.14%)。ESI-MS m/z: 203.2 [M+H]$^+$。

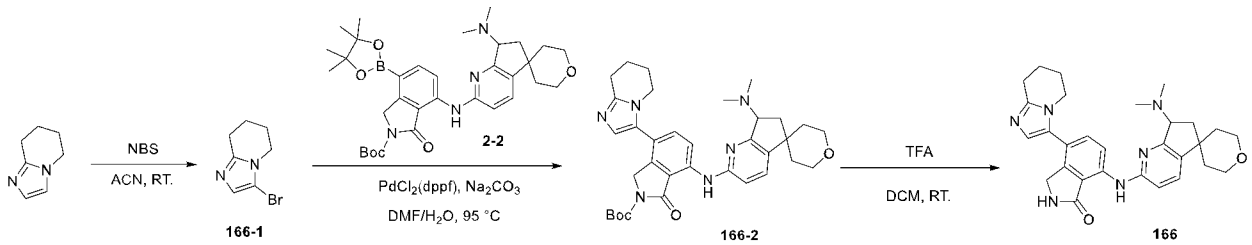
步骤 3：化合物 **165-3** 的合成

在室温下，将化合物 2-2 (80.00 mg)，**165-2** (31.00 mg)，$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$ (11.00 mg)，碳酸钠 (42.00 mg) 加入到 DMF (4.00 mL)和水(0.40 mL)中，然后 N_2 保护条件下，95℃反应 6H，停止反应。反应液直接浓缩。浓缩物经硅胶柱层析（DCM：MeOH=10:1）分离得到目标产物 **165-3** (60.00 mg，产率 75.47%)。ESI-MS m/z: 601.2 $[M+H]^+$。

步骤 4：化合物 **165** 的合成

在室温下，将化合物 **165-3** (60.00 mg) 溶于二氯甲烷 (5.00 mL)中，加入 TFA (396.22 mg)，室温反应 0.5h，停止反应。反应液直接浓缩。浓缩物经制备液相分离得到目标产物 **165** (31.50 mg，产率 63.00%)。ESI-MS m/z: 501.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.28 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.10 (s, 4H), 3.95 – 3.82 (m, 2H), 3.57 (ddd, J = 32.3, 12.8, 10.6 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.81 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.74 (dd, J = 13.8, 8.6 Hz, 1H), 2.22 – 2.05 (m, 2H), 1.69 (td, J = 12.8, 4.7 Hz, 1H), 1.56 – 1.47 (m, 1H), 1.44 – 1.35 (m, 1H).

实施例 166：化合物 7-（（7-（二甲基氨基）-2'，3'，5'，6,6'，7-六氢螺环[环戊烷[b]吡啶-5,4'-吡喃]-2-基）氨基）-4-（5,6,7,8-四氢咪唑并[1，2-a]吡啶-3-基）异吲哚-1-酮的合成



步骤 1：化合物 **166-1** 的合成

在室温下，将 5,6,7,8-四氢-咪唑[1,2-A]吡啶 (300.00 mg) 溶于 ACN (8.00 mL)中，然后分批加入加入 NBS (480.76 mg)，室温反应 1 h，停止反应。反应液直接浓缩。浓缩物经硅胶柱层析（DCM：MeOH=19:1）分离得到目标产物 **166-1** (200.00 mg，产率 40.51%)。ESI-MS m/z: 201.2 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 **166-2** 的合成

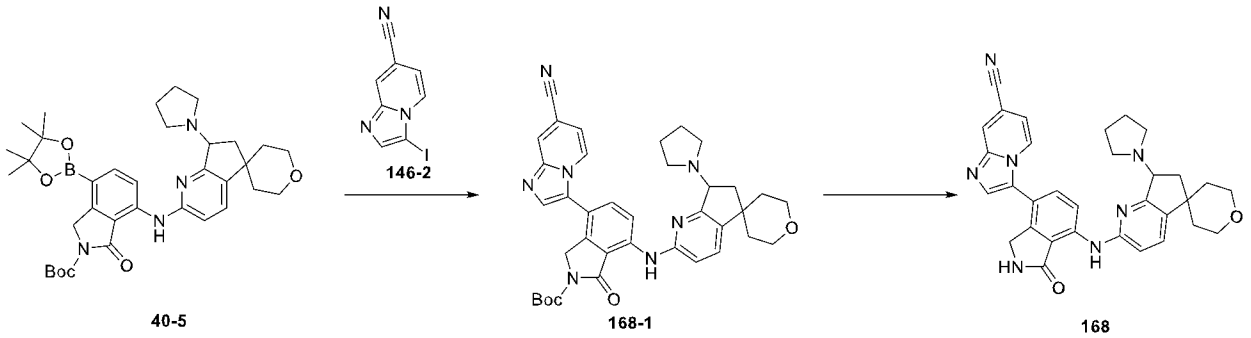
在室温下，将化合物 2-2 (80.00 mg)，**166-1** (32.18 mg)，$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$ (11.00 mg)，碳酸钠 (42.00 mg) 加入到 DMF (4.00 mL)和水(0.40 mL)中，然后 N_2 保护条件下，95℃反应 6H，停止反应。反应液直接浓缩。浓缩物经硅胶柱层析（DCM：MeOH=10:1）分离得到目标产物 **166-2** (60.00 mg，产率 75.59%)。ESI-MS m/z: 599.2 $[M+H]^+$。

步骤 3：化合物 **166** 的合成

在室温下，将化合物 **166-2** (60.00 mg)溶于二氯甲烷 (5.00 mL)中，加入 TFA (396.22 mg)，室温反应 0.5h，停止反应。反应液直接浓缩。浓缩物经制备液相分离得到目标产物 **166** (22.40 mg，产率 44.80%)。ESI-MS m/z: 499.2 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.12 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.89 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 3.65 – 3.50 (m, 2H), 3.07 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.81 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.74 (dd, J = 13.8, 8.5 Hz, 1H), 2.12 (dt, J = 13.0, 6.8 Hz, 2H), 1.95 (s,4H), 1.69 (td, J = 12.9, 4.7 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.43 – 1.37 (m, 1H).

实施例 168：化合物 3-（1-氧代-7-（（7-（吡咯烷-1-基）-2'，3'，5'，6,6'，7-六氢螺并[环戊烷[b]吡啶-5,4'-吡喃]-2-基）氨基）异吲哚-4-基）咪唑并[1，2-a]吡啶-7-甲腈的合成



步骤 1：化合物 168-1 的合成

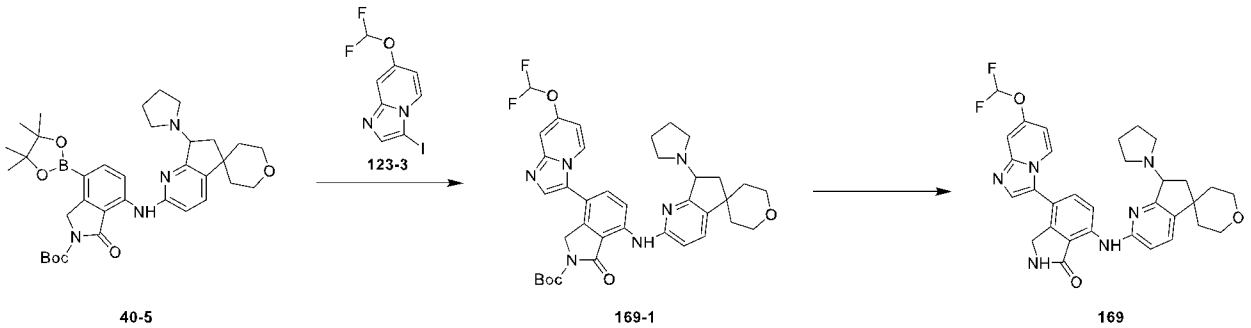
将化合物 40-5 (300.00 mg)、146-2 (128.01 mg) 、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(38.87 mg)、碳酸钠(151.29 mg)，水(1.00 mL)加入到 1，4-二氧六环 (6.00 mL)中，置换氮气，在 90℃反应 2h。将反应液浓缩，经柱层析(DCM:MeOH=90%:10%)分离得到目标产物 168-1 (200.00 mg，产率 65.09%)。ESI-MS m/z: 646.5 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 168 的合成

将化合物 168-1(200.00 mg)加入到 DCM 中 (5.00 mL)中，再加入 TFA(1.00 mL)，在室温反应 0.5h。将反应液浓缩，制备分离得到目标产物 168 (81.30 mg，产率 46.77%)。ESI-MS m/z: 546.3 $[M+H]^+$。三氟乙酸盐 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 – 8.46 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 7.82 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 14.5, 7.8 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.92 – 3.84 (m, 2H), 3.70 – 3.32 (m, 6H), 2.91 (dd, J = 13.2, 8.1 Hz, 1H), 2.10 (dtd, J = 21.8, 13.2,

6.6 Hz, 4H), 1.99 – 1.80 (m, 2H), 1.68 (dd, J = 12.3, 8.6 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 12.1 Hz, 1H).

实施例 169：化合物 4-（7-（二氟甲氧基）咪唑并[1，2-a]吡啶-3-基）-7-（（7-（吡咯烷-1-基）-2'，3'，5'，6,6'，7-六氢螺并[环戊烷[b]吡啶-5,4'-吡喃]-2-基）氨基）异吲哚-1-酮的合成



40-5 169-1 169

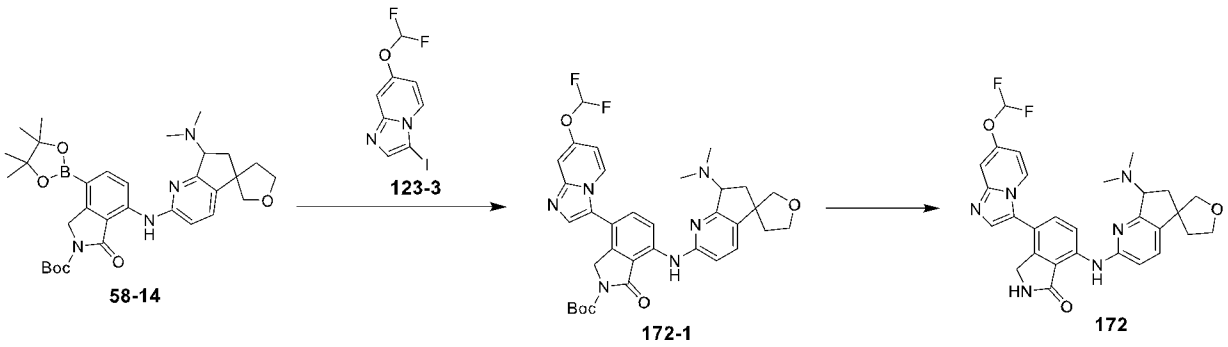
步骤 1：化合物 **169-1** 的合成

将化合物 **40-5** (150 mg)、**123-3**(82 mg) 、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(17.4 mg)、碳酸钠水溶液(0.357 mL, 2M)加入到 DMF (10 mL)中，置换氮气，在 95℃反应 2h。将反应液浓缩，经柱层析(DCM/MeOH=90/10)分离得到目标产物 **169-1** (110 mg，产率 67.3%)。ESI-MS m/z: 687.3 [M+H]+。

步骤 2：化合物 **169** 的合成

将化合物 **169-1** (110 mg)加入到 DCM 中 (3 mL)和 MeOH（3 mL）中，再加入氯化氢的二氧六环溶液(6 mL)，在室温反应 2h。将反应液浓缩，制备分离得到目标产物 **169** (17.8 mg，产率 20.8%)。ESI-MS m/z: 587.4 $[M+H]^+$。盐酸盐 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.26 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.67 – 8.54 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.3, 4.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.48 – 4.35 (m, 2H), 4.00 – 3.80 (m, 3H), 3.69 – 3.30 (m, 4H), 3.00 - 2.80 (m, 1H), 2.21 – 1.20 (m, 10H).

实施例 172 化合物 4-（7-（二氟甲氧基）咪唑并[1，2-a]吡啶-3-基）-7-（（7-（甲基氨基）-4'，5'，6,7-四氢-2'-H-吡啶并[环戊基[b]吡啶-5,3'-呋喃]-2-基）氨基）异吲哚啉-1-酮的合成



步骤 1：化合物 **172-1** 的合成

将化合物 **58-14** (260 mg)、**123-3** (164 mg) 、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(36 mg)、碳酸钠(140 mg)加入到 DMF (10 mL)和水（2 ml）中，置换氮气，在 95℃反应 2h。将反应液浓缩，经柱层析(DCM/MeOH=92/8)分离得到目标产物 **172-1** (221 mg，产率 77.6%)。

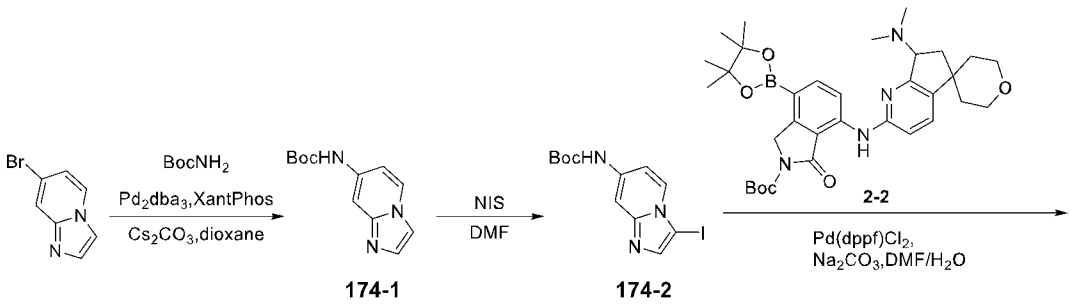
ESI-MS m/z:647.30 $[M+H]^+$。

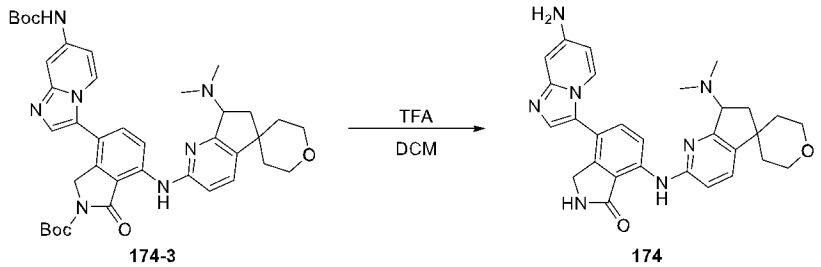
步骤 2：化合物 **172** 的盐酸盐的合成

称取化合物 **172-1** (221 mg)溶于二氯甲烷 (3 mL)和甲醇（3 mL）中，冰浴条件下缓慢滴加氯化氢的二氧六环溶液（6 mL, 4M in dioxane），缓慢升至室温反应 30 min，停止反应。将反应液浓缩，制备液相分离纯化得到目标产物 **172** 的盐酸盐（87.50 mg，纯度 99.27%，产率 46.85%）。ESI-MS m/z: 547.38 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.58 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.95 (d, J = 41.9 Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.94 – 7.58 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.15 – 3.33 (m, 4H), 2.85 (d, J = 17.5 Hz, 6H), 2.45 - 2.25 (m, 2H), 2.20 - 2.05 (m, 1H), 2.05 – 1.85 (m, 1H).

实施例 174： 化合物 **174** **4-（7-氨基咪唑并[1，2-a]吡啶-3-基）-7-（（7-（二甲基氨基）-2'，3'，5'，6,6'，7-六氢螺环[环戊二烯[b]吡啶-54'-吡喃]-2-基）氨基）异吲哚-1-酮** 的合成





步骤 1：化合物 **174-1** 的合成

将 7-溴咪唑并[1,2-A]吡啶(1.00g)、$BocNH_2$(890.00mg)、$Pd_2(dba)_3$ (460.00mg)、XantPhos(590.00mg)、碳酸铯(4.96g)溶于 1,4-二氧六环(10.00mL)中，N_2 置换，100℃反应 8h。反应结束后，将反应液用硅藻土过滤，浓缩滤液，经硅胶柱层析（DCM:MeOH=32:1）分离得到目标产物 **174-1**(980.00 mg，产率 82.78%)。

步骤 2：化合物 **174-2** 的合成

将 **174-1**(960.00 mg)溶于 DMF 中(10.00mL)，冰浴下加入 NIS(1.11g)，室温反应 5h。反应结束后，将反应体系倒入冰水中，产物析出，抽滤干燥得到目标产物 **174-2**(1.32g，产率 89.30%)。

步骤 3：化合物 **174-3** 的合成

将 **174-2**(300.00 mg)、2-2(214.00mg)、$Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (40.00mg)、碳酸钠(158.00mg)溶于 DMF(3.00mL)和水(0.40mL)中，100℃反应 2h。反应结束后，加入水，用 EA/THF（1:1）萃取，有机相经饱和食盐水洗涤，分离并浓缩，拌样，经硅胶柱层析（DCM:MeOH=13:1）分离得到目标产物 **174-3**(160.00 mg，产率 45.43%)。

ESI-MS m/z: 710.49$[M+H]^+$。

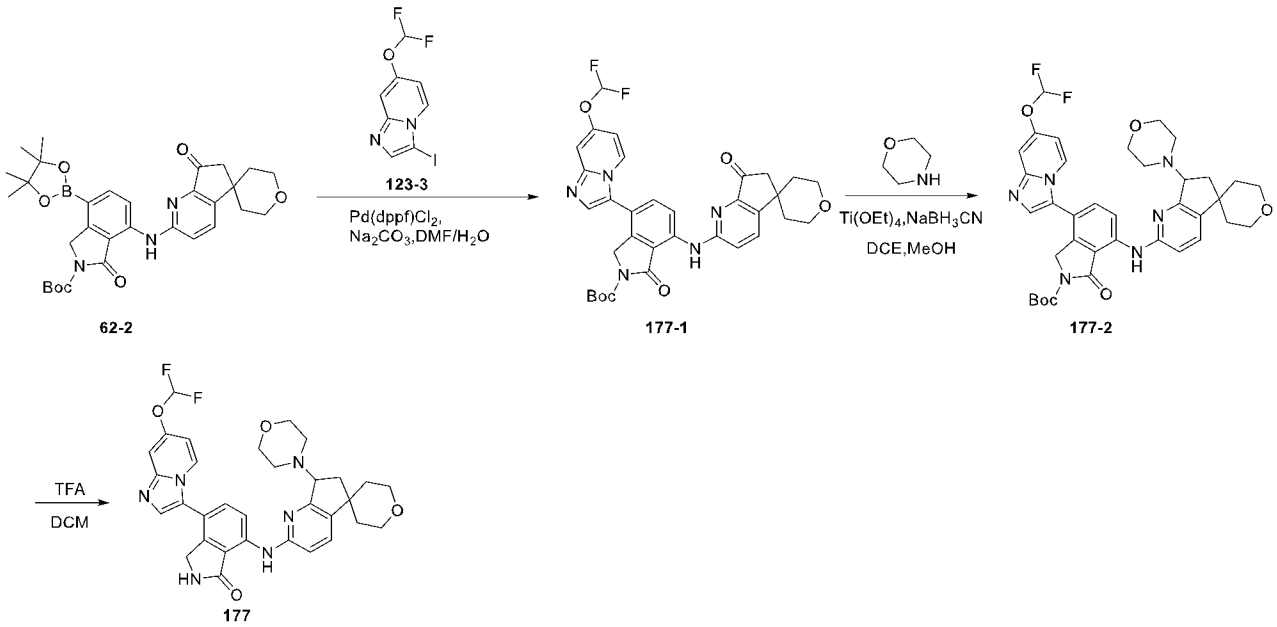
步骤 4：化合物 **174** 的合成

在室温下，将化合物 **174-3** (160.00 mg)溶于二氯甲烷 (4.00 mL)中，加入 TFA(1.00mL)，室温反应 0.5h，停止反应，反应液经浓缩，RP-HPLC 制备纯化得到化合物 174 的三氟乙酸盐（86.90mg，纯度 99.32%，产率 75.14%）。

ESI-MS m/z: 510.40[M+H]$^+$。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.50 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.16 – 5.12 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.91 – 3.85 (m, 2H), 3.63 – 3.52 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.77 – 2.72(m, 1H), 2.17 – 2.10 (m, 2H), 1.72 – 1.66 (m, 1H), 1.54 – 1.51 (m, 1H), 1.43 – 1.40 (m, 1H).

实施例 177：化合物 177　4-（7-（二氟甲氧基）咪唑并[1，2-a]吡啶-3-基）-7-（（7-吗啉-2'，3'，5'，6,6'，7-六氢螺环[b]吡啶-54'-吡喃]-2-基）氨基）异吲哚-1-酮的合成：



步骤 1：化合物 **177-1** 的合成

将化合物 62-2(835.00 mg)、123-3(300.00mg)、Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$ (79.00mg)、碳酸钠(307.00mg)溶于 DMF(10.00mL)和水(2.00mL)中，95℃反应 2h。反应结束后，过滤除去不溶物，加入水，用 EA/THF（1:1）萃取，有机相经饱和食盐水洗涤，分离并浓缩，拌样，经硅胶柱层析（PE:EA=1:99）分离得到目标化合物 **177-1**(176.00 mg，产率 28.80%)。

ESI-MS m/z: 632.23[M+H]$^+$。

步骤 2：化合物 **177-2** 的合成

将化合物 **177-1**(176.00 mg) 、吗啉(121.00mg) 、Ti(OEt)$_4$(63.00mg)溶于 DCE(10.00mL)和甲醇(2.00mL)中，40℃反应过夜。再加入 $NaBH_3CN$(60.00mg)，40℃反应 2h。反应结束后，加水淬灭，反应液经浓缩，硅胶柱层析(DCM:MeOH=13:1) 分离得到目标化合物 **177-2**(35.00 mg，产率 17.88%)。

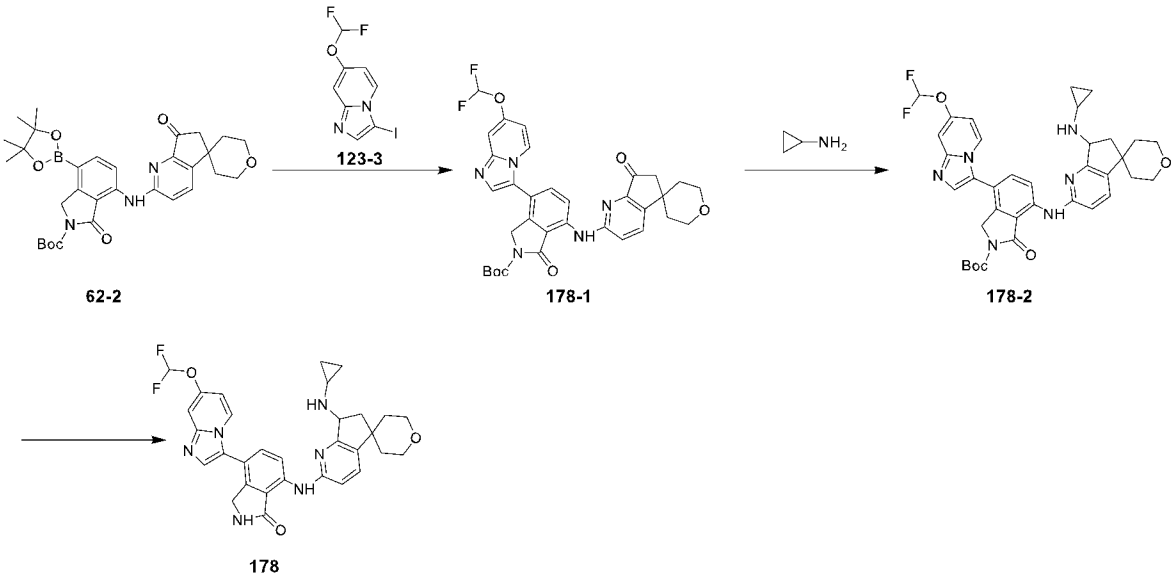
ESI-MS m/z: 703.24[M+H]$^+$。

步骤 3：化合物 **177** 的合成

在室温下，将化合物 **177-2**（35.00 mg)溶于二氯甲烷 (4.00 mL)中，加入 TFA (1.00mL)，室温反应 0.5h，停止反应。反应液经浓缩，用饱和碳酸氢钠溶液调节 PH 至碱性，用 DCM 萃取 3 次，合并有机相，有机相经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，硅胶柱层析纯化（DCM：MeOH=10:1）分离得到化合物 **177**（24.10mg，纯度 95.23%，产率 76.47%）。ESI-MS m/z: 603.43[M+H]$^+$。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.50 – 8.45 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 – 7.37 (m 3H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.42 – 4.41 (m, 2H), 4.10 – 4.01 (m, 4H), 3.91 – 3.86 (m, 4H), 2.80 – 2.75 (m, 2H), 2.65 – 2.63 (m, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 2H), 2.06 – 1.94 (m, 2H), 1.71 – 1.66 (m, 1H), 1.53 – 1.50 (m, 1H), 1.43 – 1.40 (m, 2H).

实施例 178：化合物 178　7-（（7-（环丙基氨基）-2'，3'，5'，6,6'，7-六氢螺环[环戊二烯[b]吡啶-54'-吡喃]-2-基）氨基）-4-（7-（二氟甲氧基）咪唑并[1，2-a]吡啶-3-基）异吲哚啉-1-酮的合成



步骤 1：化合物 **178-1** 的合成

将化合物 **62-2** (700 mg)、**123-3** (245 mg) 、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(99 mg)、碳酸钠(387 mg)加入到 DMF (20 mL)和水（4 ml）中，置换氮气，在 95℃反应 2h。将反应液浓缩，经柱层析(DCM/MeOH=95/5)分离得到目标产物 **178-1** (615 mg，产率 80.1%)。

ESI-MS m/z: 632.29 $[M+H]^+$。

步骤 2：化合物 **178-2** 的合成

称取化合物 **178-1**（615 mg）、环丙胺（405 mL）、钛酸四乙酯（222 mg），加入 DCE（5 mL）、MeOH（2 mL），40℃条件下反应 4h，缓慢加入氰基硼氢化钠（184 mg），升温至 80℃反应 1h，停止反应。反应液经 DCM 萃取，饱和食盐水洗涤有机相，收集有机相，旋干，柱层析（DCM：MeOH=90:10）分离得到目标化合物 **178-2**（655 mg，产率 99.8%）。ESI-MS m/z: 673.35 $[M+H]^+$。

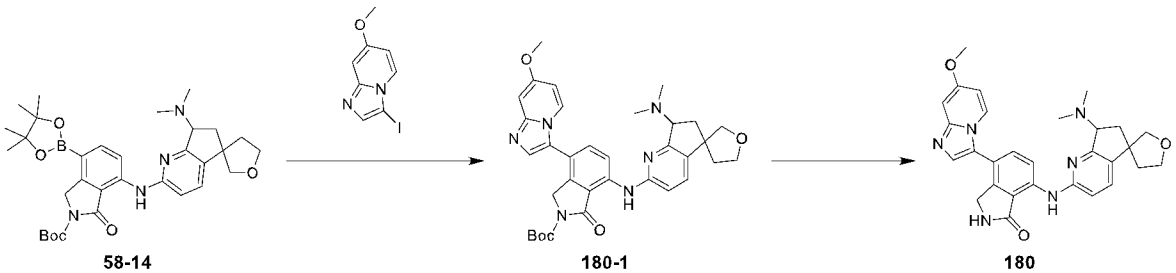
步骤 3：化合物 178 的盐酸盐的合成

称取化合物 **178-2** (655 mg)溶于二氯甲烷 (5 mL)和甲醇（5 mL）中，冰浴条件下缓慢滴加氯化氢的二氧六环溶液（10mL, 4M in dioxane），缓慢升至室温反应 30 min，停止反应。浓缩，制备液相分离纯化得到目标产物 178 的盐酸盐（83.40 mg，纯度 96.37%，产率 14.96%）。

ESI-MS m/z: 573.40 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.29 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.71 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 7.79 – 7.75 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 72.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.49 – 4.35 (m, 2H), 3.95 – 3.81 (m, 2H), 3.57 (dt, *J* = 39.2, 11.5 Hz, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.89 (dd, *J* = 13.3, 8.2 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 12.1, 8.5 Hz, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.80 – 1.63 (m, 1H), 1.54 – 1.41 (m, 2H), 1.10 – 0.96 (m, 1H), 0.87 (dd, *J* = 23.2, 7.1 Hz, 2H), 0.64 – 0.49 (m, 1H).

实施例 180：化合物 7-（（7-（二甲基氨基）-4', 5', 6,7-四氢-2'H-螺[环戊二烯[b]吡啶-5,3'-呋喃]-2-基）氨基）-4-（7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基）异吲哚啉-1-酮的合成



步骤 1：化合物 **180-1** 的合成

将化合物 **58-14** (347 mg)、7-甲氧基 H-咪唑并[1,2-a]吡啶 (193 mg) 、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(48 mg)、碳酸钠(187 mg)加入到 DMF (10 mL)和水（2

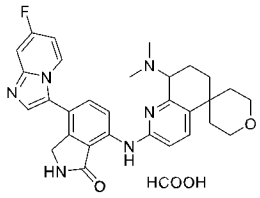
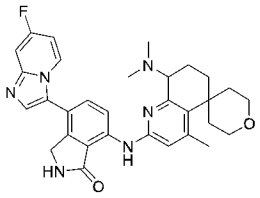
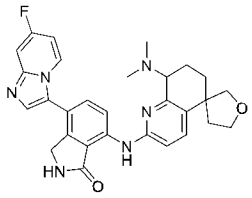
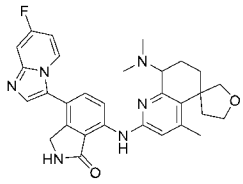
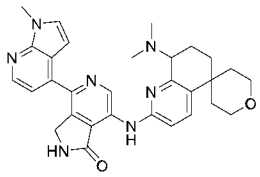
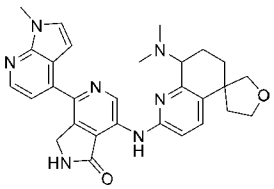
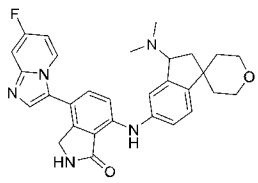
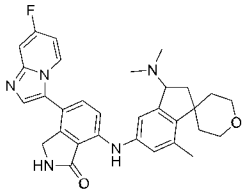
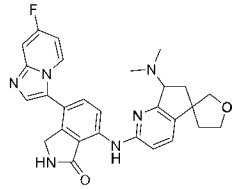
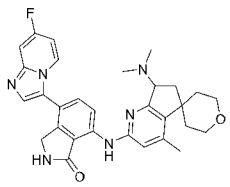
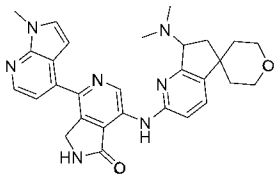
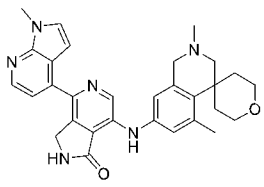
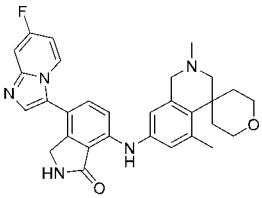
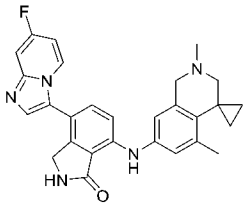
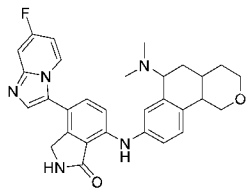
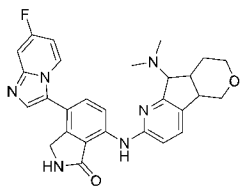
ml）中，置换氮气，在 95℃反应 2h。将反应液浓缩，经柱层析(DCM/MeOH=92/8)分离得到目标化合物 **180-1** (85 mg，产率 23.7%)。

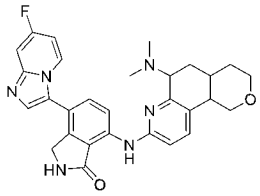
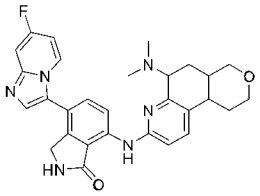
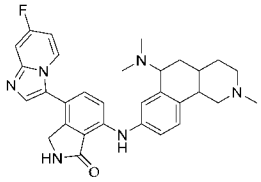
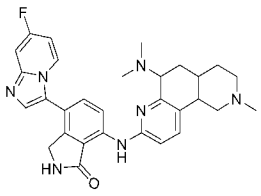
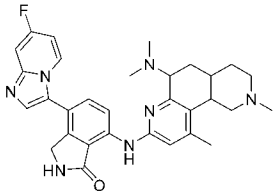
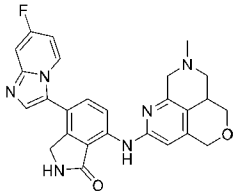
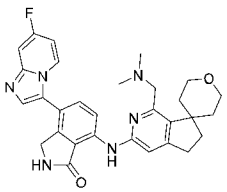
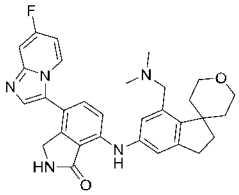
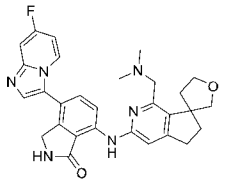
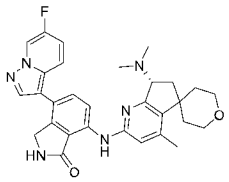
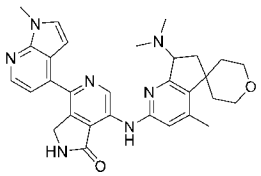
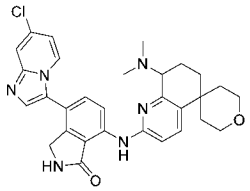
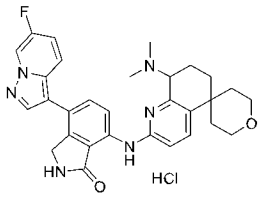
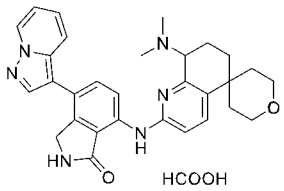
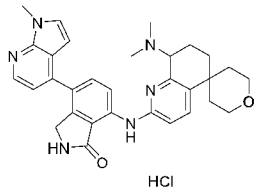
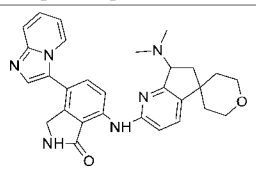
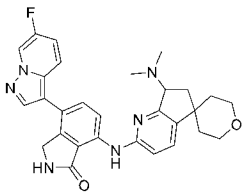
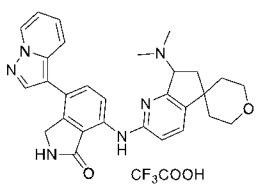
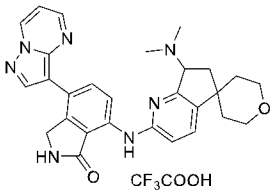
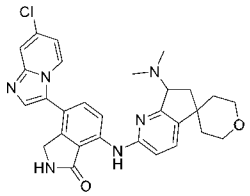
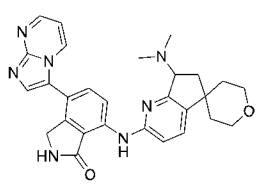
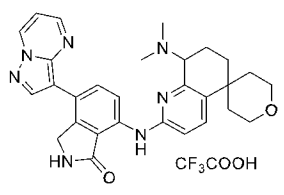
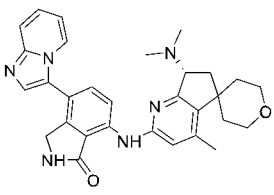
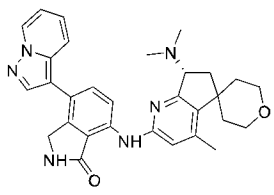
ESI-MS m/z: 611.32 $[M+H]^+$。

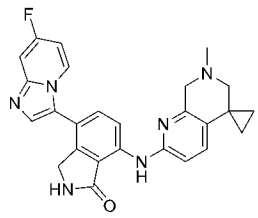
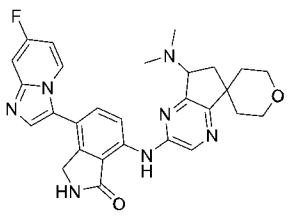
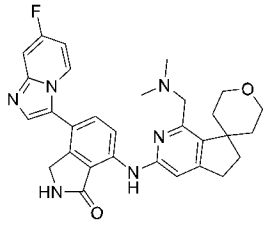
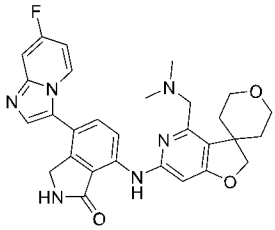
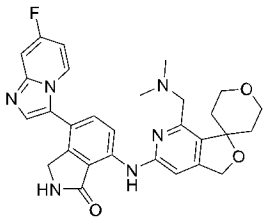
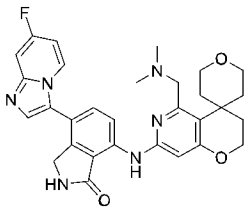
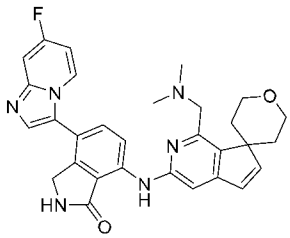
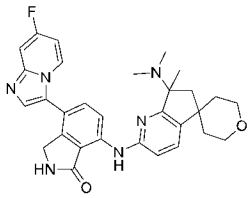
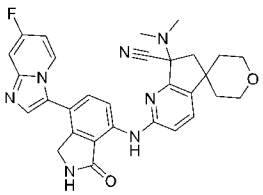
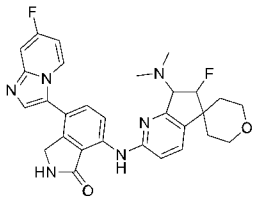
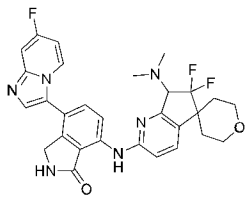
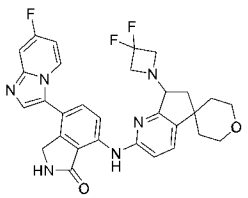
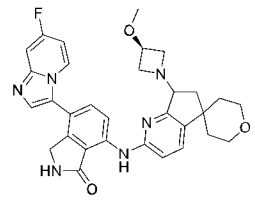
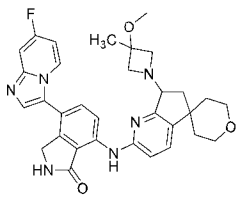
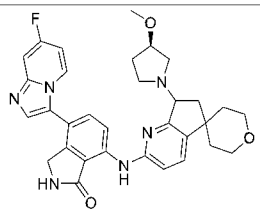
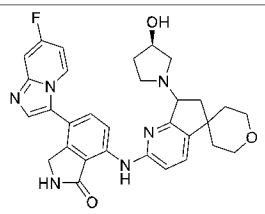
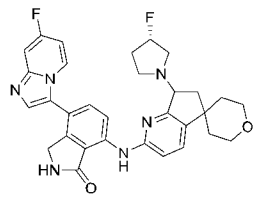
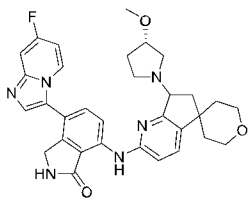
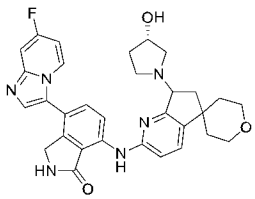
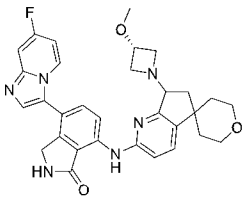
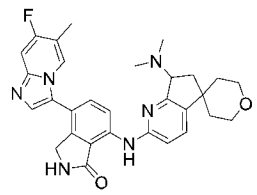
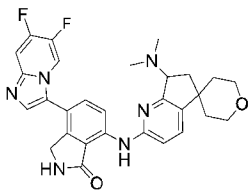
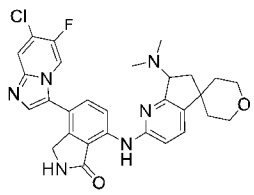
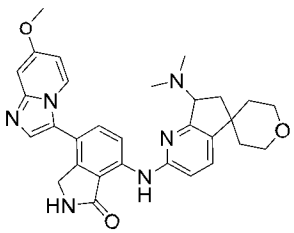
步骤 2：化合物 **180** 盐酸盐的合成

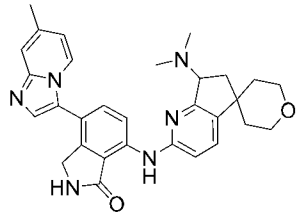
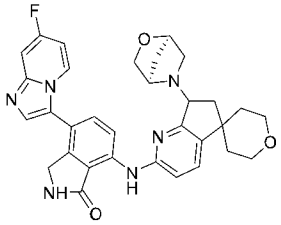
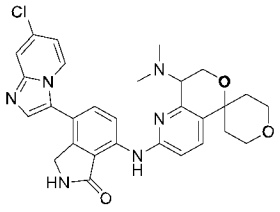
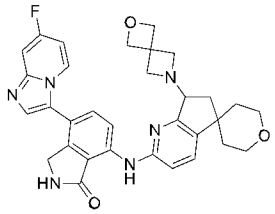
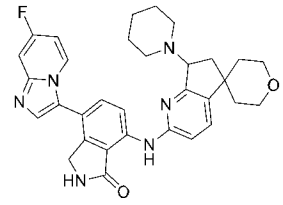
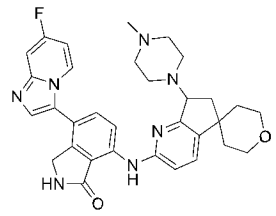
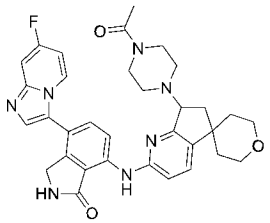
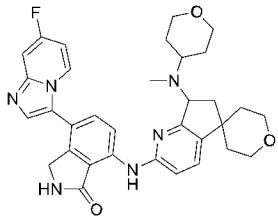
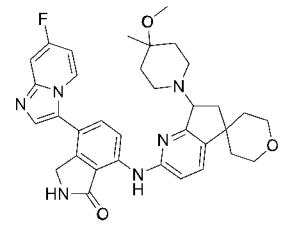
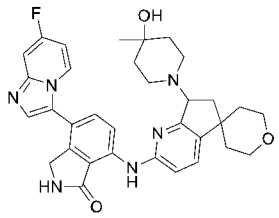
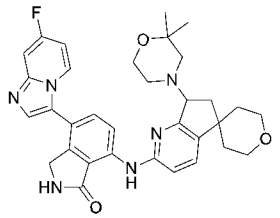
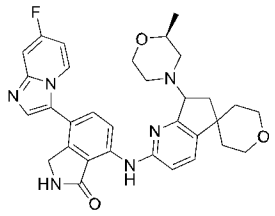
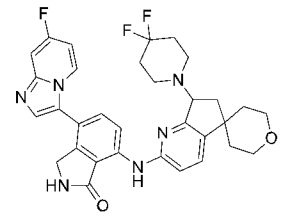
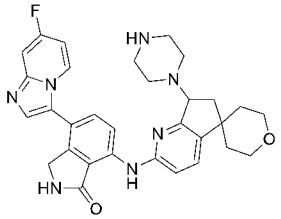
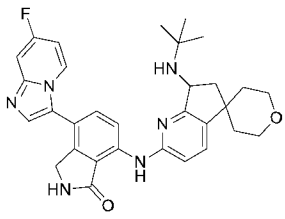
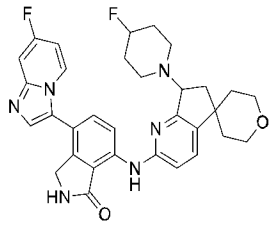
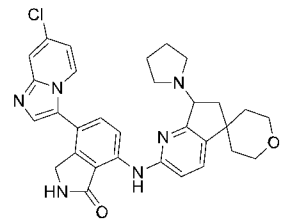
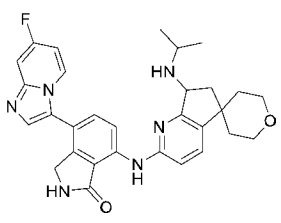
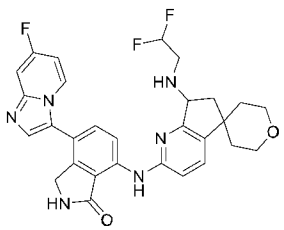
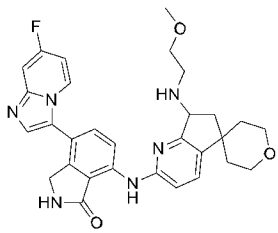
称取化合物 **180-1** (85 mg)溶于二氯甲烷 (3 mL)和甲醇（3 mL）中，冰浴条件下缓慢滴加氯化氢的二氧六环溶液（6 mL, 4M in dioxane），缓慢升至室温反应 30 min，停止反应。浓缩，制备液相分离纯化得到目标产物 180 的盐酸盐（4.50 mg，纯度 95.01%，产率 5.38%）。ESI-MS m/z: 511.42 $[M+H]^+$。

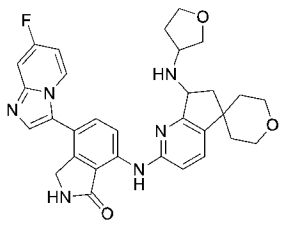
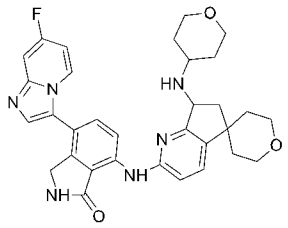
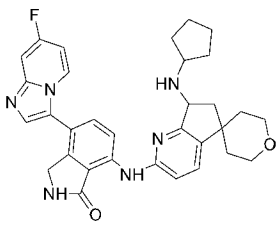
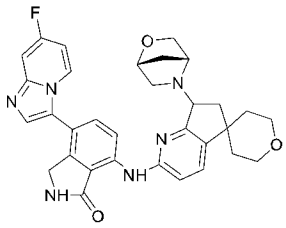
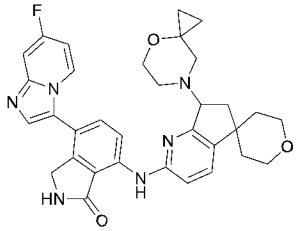
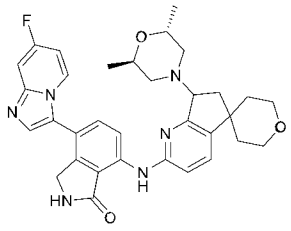
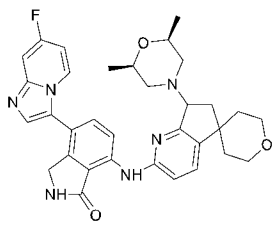
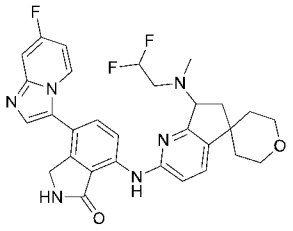
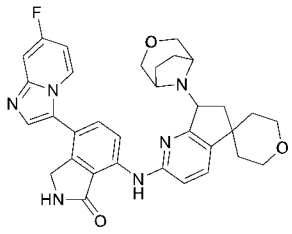
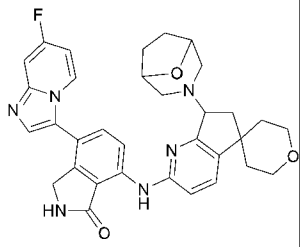
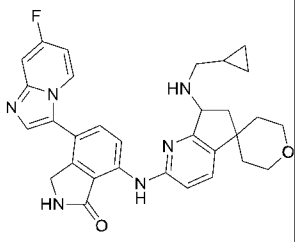
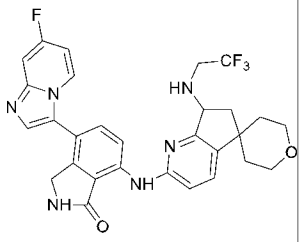
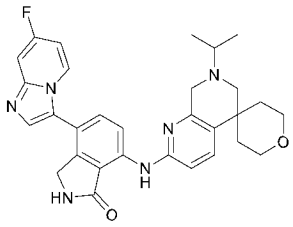
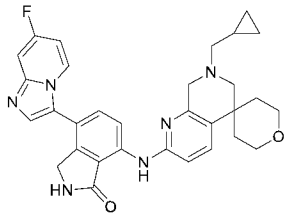
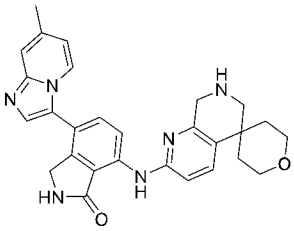
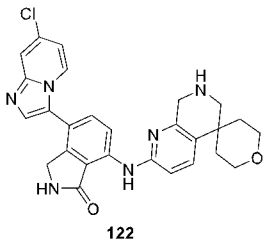
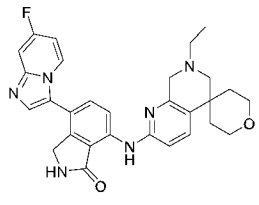
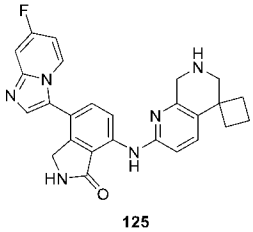
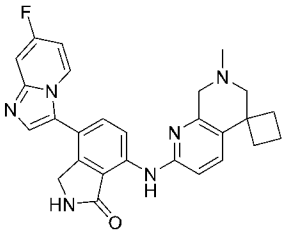
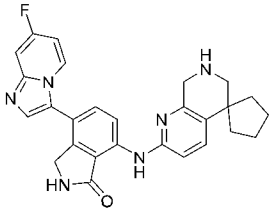
下述的化合物采用上述方法合成，或使用相应中间体的类似方法合成。

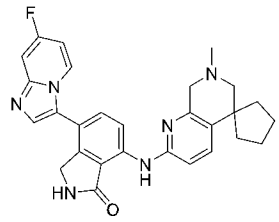
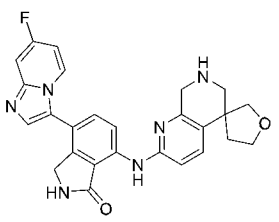
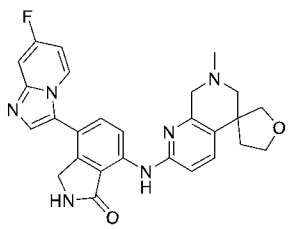
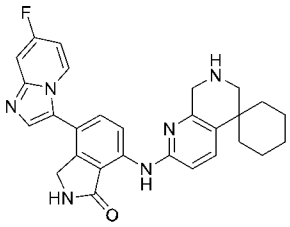
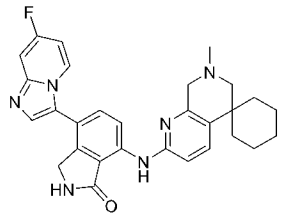
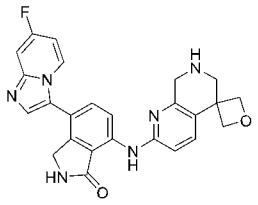
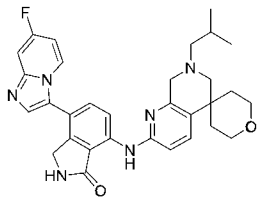
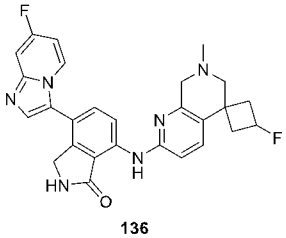
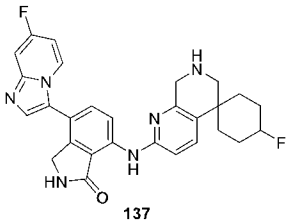
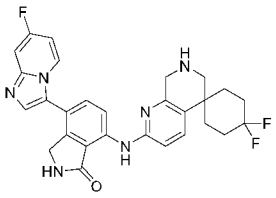
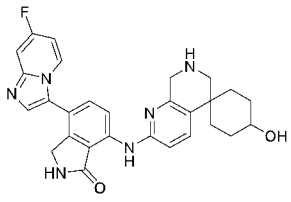
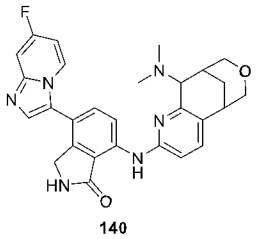
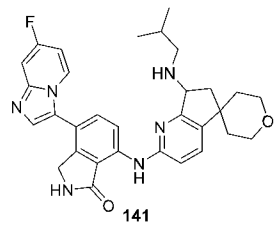
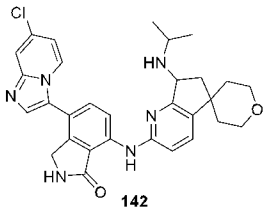
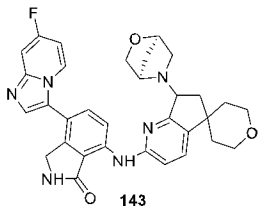
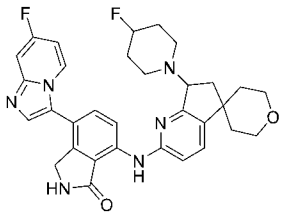
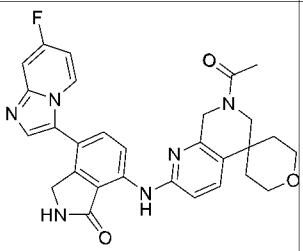
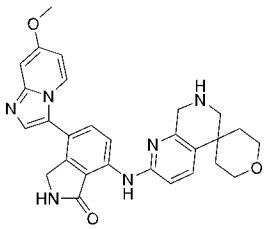
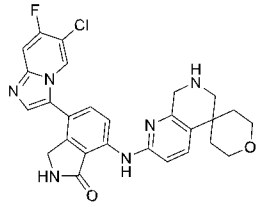
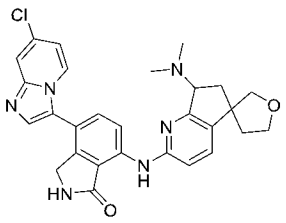
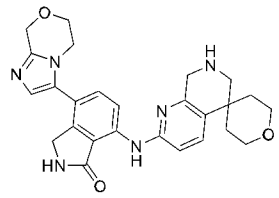
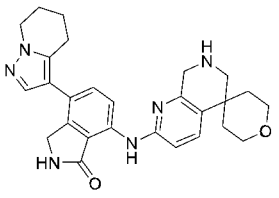
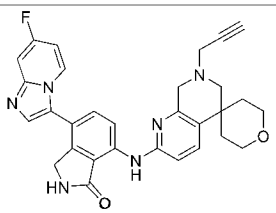
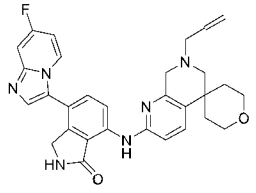
			
3	**4**	**5**	**6**
$[M+H]^+$：573.3	$[M+H]^+$：541.3	$[M+H]^+$：513.2	$[M+H]^+$：527.3
			
7	**8**	**9**	**10**
$[M+H]^+$：524.3	$[M+H]^+$：510.3	$[M+H]^+$：512.3	$[M+H]^+$：526.3
			
11	**12**	**13**	**14**
$[M+H]^+$：499.2	$[M+H]^+$：527.3	$[M+H]^+$：510.3	$[M+H]^+$：509.3
			
15	**16**	**17**	**18**
$[M+H]^+$：512.2	$[M+H]^+$：468.2	$[M+H]^+$：512.2	$[M+H]^+$：499.2

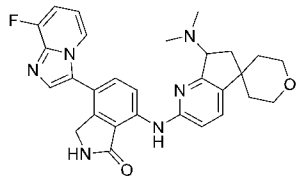
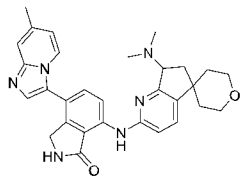
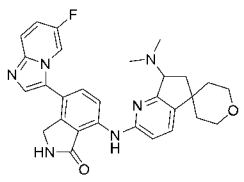
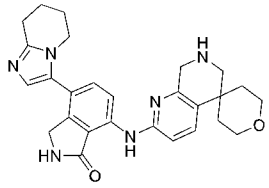
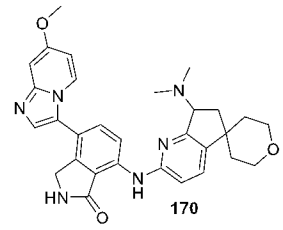
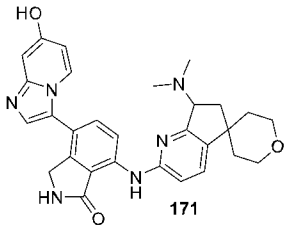
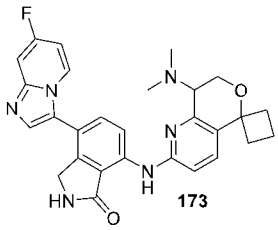
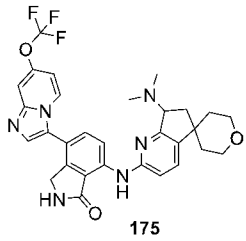
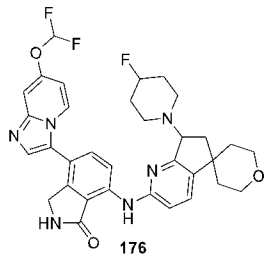
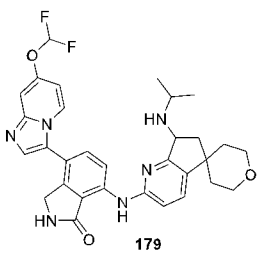
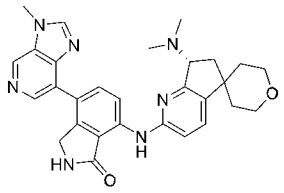
			
19	**20**	**21**	**22**
$[M+H]^+$：513.2	$[M+H]^+$：513.2	$[M+H]^+$：525.3	$[M+H]^+$：526.3
			
23	**24**	**25**	**26**
$[M+H]^+$：540.3	$[M+H]^+$：471.2	$[M+H]^+$：527.3	$[M+H]^+$：526.3
			
27	**29**	**30**	**31**
$[M+H]^+$：513.2	$[M+H]^+$：527.3	$[M+H]^+$：524.3	$[M+H]^+$：543.2
			
32	**33**	**34**	**35**
$[M+H]^+$：563.2	$[M+H]^+$：554.3	$[M+H]^+$：559.3	$[M+H]^+$：595.2
			
36	**37**	**38**	**42**
$[M+H]^+$：513.2	$[M+H]^+$：609.2	$[M+H]^+$：609.2	$[M+H]^+$：529.2
			
44	**45**	**47**	**48**
$[M+H]^+$：496.2	$[M+H]^+$：624.3	$[M+H]^+$：509.3	$[M+H]^+$：509.3

			
51	**52**	**53**	**54**
$[M+H]^+$: 455.2	$[M+H]^+$: 514.2	$[M+H]^+$: 527.3	$[M+H]^+$: 529.3
			
55	**56**	**57**	**63**
$[M+H]^+$: 529.2	$[M+H]^+$: 543.2	$[M+H]^+$: 525.2	$[M+H]^+$: 527.3
			
64	**65**	**66**	**68**
$[M+H]^+$: 538.2	$[M+H]^+$: 531.2	$[M+H]^+$: 549.2	$[M+H]^+$: 561.2
			
69	**70**	**73**	**74**
$[M+H]^+$: 555.2	$[M+H]^+$: 569.3	$[M+H]^+$: 569.3	$[M+H]^+$: 555.2
			
75	**76**	**77**	**78**
$[M+H]^+$: 557.2	$[M+H]^+$: 569.3	$[M+H]^+$: 555.2	$[M+H]^+$: 555.2
			
79	**80**	**81**	82
$[M+H]^+$: 527.3	$[M+H]^+$: 531.2	$[M+H]^+$: 547.2	

			[M+H]$^+$：525.3
 83 [M+H]$^+$：509.3	 84 [M+H]$^+$：567.2	 86 [M+H]$^+$：545.2	 88 [M+H]$^+$：567.2
 90 [M+H]$^+$：553.2	 91 [M+H]$^+$：568.3	 92 [M+H]$^+$：596.3	 93 [M+H]$^+$：583.3
 94 [M+H]$^+$：597.3	 95 [M+H]$^+$：583.2	 96 [M+H]$^+$：583.2	 97 [M+H]$^+$：569.2
 98 [M+H]$^+$：589.2	 99 [M+H]$^+$：554.2	 101 [M+H]$^+$：541.2	 102 [M+H]$^+$：571.2
 103 [M+H]$^+$：555.2	 104 [M+H]$^+$：527.2	 105 [M+H]$^+$：549.2	 106 [M+H]$^+$：543.2

 107 $[M+H]^+$：555.2	 108 $[M+H]^+$：569.2	 109 $[M+H]^+$：553.2	 110 $[M+H]^+$：567.2
 111 $[M+H]^+$：581.2	 112 $[M+H]^+$：583.2	 113 $[M+H]^+$：583.2	 114 $[M+H]^+$：563.2
 115 $[M+H]^+$：581.2	 116 $[M+H]^+$：581.2	 117 $[M+H]^+$：539.2	 118 $[M+H]^+$：567.2
 119 $[M+H]^+$：527.2	 120 $[M+H]^+$：539.2	 121 $[M+H]^+$：481.2	 122 $[M+H]^+$：501.2
 124 $[M+H]^+$：513.2	 125 $[M+H]^+$：455.2	 126 $[M+H]^+$：469.2	 127 $[M+H]^+$：469.2

 128 [M+H]$^+$：483.2	 129 [M+H]$^+$：471.2	 130 [M+H]$^+$：485.2	 131 [M+H]$^+$：483.2
 132 [M+H]$^+$：497.2	 134 [M+H]$^+$：457.2	 135 [M+H]$^+$：541.2	 136 [M+H]$^+$：487.2
 137 [M+H]$^+$：501.2	 138 [M+H]$^+$：519.2	 139 [M+H]$^+$：499.2	 140 [M+H]$^+$：499.2
 141 [M+H]$^+$：541.3	 142 [M+H]$^+$：543.2	 143 [M+H]$^+$：567.2	 144 [M+H]$^+$：571.3
 145 [M+H]$^+$：527.2	 148 [M+H]$^+$：497.2	 150 [M+H]$^+$：519.2	 151 [M+H]$^+$：515.2
			

153 [M+H]$^+$：473.2	154 [M+H]$^+$：571.2	155 [M+H]$^+$：523.2	156 [M+H]$^+$：525.2
 159 [M+H]$^+$：513.2	 161 [M+H]$^+$：509.3	 162 [M+H]$^+$：513.3	 167 [M+H]$^+$：471.2
 170 [M+H]$^+$：525.2	 171 [M+H]$^+$：511.2	 173 [M+H]$^+$：499.2	 175 [M+H]$^+$：579.2
 176 [M+H]$^+$：619.2	 179 [M+H]$^+$： 575.2	 181 [M+H]$^+$： 510.3	

化合物 **3**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.68-4.64 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.68-3.62 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.54-2.53 (m, 1H), 2.21-2.02 (m, 3H), 1.83-1.81 (m, 1H), 1.75 – 1.65 (m, 2H), 1.34-1.31 (m, 1H).

化合物 **14**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.50 (d, J = 13.8 Hz, 2H).

化合物 **15**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.51 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.43 – 4.24 (m, 6H), 3.84 (s, 2H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.78-3.71 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 2H), 1.33-1.29 (m, 1H).

化合物 **16**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 7.6, 5.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.50-1.48 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H).

化合物 **29**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.17 (d, J = 22.3 Hz, 2H), 9.09 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.88 – 7.77 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.65 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.81 (s, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.06 (dd, J = 26.5, 17.3 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 12.9 Hz, 1H).

化合物 **31**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.88 – 8.80 (m, 2H), 8.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 3H), 3.39-3.36 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 3H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.46-1.42 (m, 1H), 1.36-1.32 (m, 1H).

化合物 **32**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.89 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.10 (dd, J = 4.8, 2.2 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 9.8, 5.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.68-3.61 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.58 – 2.52 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.81-17.5 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.33-1.30 (m, 1H).

化合物 **33**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.75 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.67-3.59 (m, 2H), 2.45 (s, 6H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.04 – 1.85 (m, 5H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.51-1.47 (m, 1H), 1.35-1.32 (m, 1H).

化合物 **34**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.67-4.62 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.69-3.60 (m, 2H), 2.95 (d, J = 4.9 Hz,

3H), 2.71 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.56 – 2.54 (m, 1H), 2.24 – 2.11 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.72 – 1.63 (m, 2H), 1.34-1.31 (m, 1H).

化合物 **35**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.13 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.93-3.86 (m, 2H), 3.65 – 3.51 (m, 2H), 2.99 (d, *J* = 3.8 Hz, 3H), 2.82 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 2H), 1.77 – 1.65 (m, 1H), 1.54-1.50 (m, 1H), 1.44-1.38 (m, 1H).

化合物 **36**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 9.06 (dd, *J* = 4.8, 2.2 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 9.9, 5.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.34 – 2.29 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 1H), 1.46-1.41 (m, 1H), 1.34-1.31 (m, 1H).

化合物 **37**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.21 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.65 – 3.52 (m, 2H), 3.00 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.85 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 2H), 1.77 – 1.64 (m, 1H), 1.53-1.49 (m, 1H), 1.43 – 1.38 (m, 1H).

化合物 **38**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.29 (s, 1H), 9.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.67-8.63 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.24 – 7.10 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.17 – 5.09 (m, 1H), 4.69 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.94 – 3.84 (m, 2H), 3.63 – 3.52 (m, 2H), 3.01 (d, *J* = 3.9 Hz, 3H), 2.80 (d, *J* = 4.1 Hz, 3H), 2.74-2.71 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.43-1.39 (m, 1H).

化合物 **42**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.18 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.89 – 3.80 (m, 2H), 3.62-3.51 (m, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.47-2.43 (m, 1H) 2.08 – 1.99 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.48-1.44 (m, 1H), 1.37-1.33 (m, 1H).

化合物 **44**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.89 – 8.84 (m, 2H), 8.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J* = 4.1, 1.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4

Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 6.9, 4.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.30-4.21 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.56 (dt, *J* = 24.0, 11.7 Hz, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.46-1.41 (m, 1H), 1.35-1.32 (m, 1H).

化合物 **45**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.66-4.64 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.32-1.28 (m, 1H).

化合物 **47**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.37 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.07 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 18.8 Hz, 2H), 3.90 (dd, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.55 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.86 – 2.71 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.12 – 1.97 (m, 3H), 1.55 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H).

化合物 **48**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.04 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 18.9 Hz, 2H), 3.89 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.65 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.54 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 2.80 (dd, *J* = 14.4, 6.8 Hz, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.03 (ddd, *J* = 23.6, 14.8, 7.3 Hz, 3H), 1.54 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.34 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H).

化合物 **54** 的三氟乙酸盐：δ 10.12 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.58 (dd, *J* = 7.6, 5.3 Hz, 1H), 8.28 – 8.22 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.60 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.87-3.84 (m, 2H), 3.77-3.71 (m, 2H), 2.99 (s, 4H), 2.23-2.16 (m, 2H), 1.62 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H).

化合物 **67**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.44-8.40 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.28 – 5.23 (m, 1H), 5.17 – 5.11 (m, 1H), 4.43-4.34 (m, 2H), 3.89 – 3.75 (m, 5H), 3.53 (t, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.44 – 3.36 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 1H), 1.35-1.31 (m, 1H).

化合物 **70**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.41 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 25.2 Hz, 3H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.56 – 3.49 (m, 2H), 3.41 – 3.34 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 2H), 3.22-3.19 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.26-2.21 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.85 – 1.78 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.33-1.31 (m, 1H).

化合物 **73**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 – 7.60 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.39 (dt, J = 31.6, 11.1 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 22.1 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.57 (dd, J = 22.1, 10.7 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 2.88 (dd, J = 98.3, 40.7 Hz, 4H), 2.36 (s, 1H), 2.05 – 1.91 (m, 4H), 1.72 (dd, J = 34.0, 21.7 Hz, 2H), 1.52 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 12.7 Hz, 1H).

化合物 **74**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.70 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H),7.00-6.96 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.39 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 4.23-4.19 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.61-3.52 (m, 2H), 3.01-2.84 (m, 3H), 2.08 – 1.92 (m, 4H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.57-1.52 (m, 1H), 1.38-1.34 (m, 1H).

化合物 **75**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.42 – 8.40 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 19.5, 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 5.36 – 5.14 (m, 1H), 4.38 (q, J = 18.2 Hz, 2H), 4.08 – 3.97 (m, 1H), 3.85 – 3.81 (m, 2H), 3.65 – 3.53 (m, 2H), 3.13 – 3.01 (m, 2H), 2.66 – 2.62 (m, 1H), 2.40 – 2.36 (m, 2H), 2.02 – 1.96 (m, 3H), 1.76 – 1.74 (m, 1H), 1.55 – 1.51 (m, 1H), 1.48 – 1.44 (m, 1H), 1.37 – 1.35 (m, 1H).

化合物 **76**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 – 7.59 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.39 (dt, J = 31.6, 11.1 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 22.1 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.57 (dd, J = 22.1, 10.7 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 2.98 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 3H), 1.75 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.52 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 12.7 Hz, 1H).

化合物 **84**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.62 (d, J = 24.3 Hz,

1H), 8.41 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 36.7 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.38 (q, *J* = 17.8 Hz, 3H), 4.13-3.70 (dt, *J* = 108.1, 22.1 Hz, 5H), 3.65-3.51 (m, 2H), 3.28 – 2.90 (m, 2H), 2.39 – 2.06 (m, 2H), 2.00 (dd, *J* = 13.2, 5.7 Hz, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.70-1.52 (m, 2H), 1.49 – 1.28 (m, 2H).

化合物 **86**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 25.9 Hz, 2H), 7.69 (dd, *J* = 25.9, 8.6 Hz, 2H), 7.06 – 6.89 (m, 2H), 4.46 – 4.35 (m, 2H), 4.07 (t, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 12.3, 3.6 Hz, 1H), 3.69 (ddd, *J* = 33.2, 20.1, 8.7 Hz, 4H), 3.49 (s, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 2.05 – 1.93 (m, 1H), 1.78 (ddd, *J* = 19.6, 18.6, 8.9 Hz, 2H), 1.58 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H).

化合物 **88**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.64-4.60 (m, 4H), 4.39 (d, *J* = 26.7 Hz, 2H), 3.85 – 3.79 (m, 2H), 3.72 – 3.68 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 6H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.89 – 1.73 (m, 3H), 1.51-1.46 (m, 1H), 1.32-1.27 (m, 1H).

化合物 **90**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.84-8.81 (m, 2H), 8.41 (dd, *J* = 7.6, 5.7 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 22.1 Hz, 2H), 4.26 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 2H), 3.63 – 3.48 (m, 2H), 2.84 – 2.78 (m, 2H), 2.54-2.52 (m, 2H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.83-1.81 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.54-1.50 (m, 4H), 1.42-1.38 (m, 3H), 1.36-1.32 (m, 1H).

化合物 **91**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.09 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 7.6, 5.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 23.9, 8.5 Hz, 2H), 7.53 (dd, *J* = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 27.2 Hz, 2H), 4.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.87 – 3.79 (m, 2H), 3.63 – 3.49 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 3H), 2.16-2.13 (m, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.36-1.32 (m, 1H), 1.24 (s, 3H).

化合物 **94** 的三氟乙酸盐：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.23 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.55-8.50 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.14 – 5.07 (m, 1H), 4.39 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.61-3.48 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.09-3.07 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.84-

2.79 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 2H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.70 – 1.62 (m, 1H), 1.56-1.53 (m, 1H), 1.43-1.40 (m, 1H), 1.14 (s, 3H).

化合物 **95** 的三氟乙酸盐：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.54 – 8.47 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86 – 7.72 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.38 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.88 (d, *J* = 12.3 Hz, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.60 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 30.3, 11.3 Hz, 2H), 2.84 (dd, *J* = 13.1, 8.2 Hz, 1H), 2.19 – 2.03 (m, 2H), 2.02 – 1.95 (m, 1H), 1.80 (dd, *J* = 32.8, 15.9 Hz, 3H), 1.66 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.54 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H).

化合物 **96** 的三氟乙酸盐：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.23 – 9.99 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.40 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 11.4 Hz, 5H), 3.79 (s, 1H), 3.60 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 62.4 Hz, 3H), 2.78 (s, 1H), 2.09 (d, *J* = 61.6 Hz, 2H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.52 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.19 (s, 3H).

化合物 **97**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.41-8.38 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.45 – 4.31 (m, 2H), 4.26 – 4.17 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 2H), 3.64 – 3.48 (m, 4H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.44 – 2.36 (m, 2H), 2.13 – 1.97 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.71 – 1.62 (m, 1H), 1.46-1.42 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 1H), 1.06-1.02 (m, 3H).

化合物 **98**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.66 (dd, *J* = 7.6, 5.1 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.24 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.63-3.50 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 5H), 2.21-2.13 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.54-1.52 (m, 1H), 1.45-1.40 (m, 1H).

化合物 **99** 的三氟乙酸盐：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 20.7, 8.4 Hz, 3H), 7.21 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.32 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.03 – 1.98 (m, 3H), 1.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H), 1.35 (s, 1H), 0.85 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H).

化合物 **101** 的三氟乙酸盐：^{1}H NMR (500 MHz , DMSO-d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.66

(s, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.52 – 8.43 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.39 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

化合物 **102** 的三氟乙酸盐：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 – 7.81 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.00 (t, *J* = 43.7 Hz, 1H), 4.46 – 4.30 (m, 2H), 3.95 – 3.81 (m, 3H), 3.59 (dd, *J* = 23.5, 11.9 Hz, 1H), 3.58 – 3.46 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.12 (t, *J* = 39.7 Hz, 5H), 1.68 (dd, *J* = 12.6, 8.4 Hz, 1H), 1.54 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H).

化合物 **103**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 9.8, 4.2 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 14.6, 8.0 Hz, 1H), 4.41 (q, *J* = 18.3 Hz, 2H), 4.02 – 3.82 (m, 3H), 3.66 – 3.31 (m, 4H), 2.91 (dd, *J* = 13.4, 8.2 Hz, 1H), 2.20 – 1.92 (m, 6H), 1.84 (dd, *J* = 12.8, 6.7 Hz, 1H), 1.68 (td, *J* = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.41 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H).

化合物 **104**：1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.12 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.39 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.86 – 3.81 (m, 2H), 3.61 – 3.51 (m, 2H),2.20 – 1.96 (m, 3H), 1.70 – 1.66 (m, 2H), 1.46 – 1.42 (m, 2H), 1.24 (s, 6H).

化合物 **105**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 7.6, 5.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.4, 5.7 Hz, 2H), 7.53 (dd, *J* = 10.0, 2.6 Hz, 1H), 6.98 (td, *J* = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.24 – 5.92 (m, 1H), 4.38 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.23 – 4.21 (m, 1H), 3.86 – 3.81 (m, 2H), 3.61 – 3.51 (m, 2H), 3.20 – 3.17 (m, 1H), 2.63 – 2.59 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 2H), 1.78 – 1.63 (m, 2H), 1.46 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H).

化合物 **106**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.44 – 8.39 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 17.2, 8.4 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.47 – 4.31 (m, 2H), 4.15 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 3.65 – 3.40 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.06 (dt, J = 11.8, 5.9 Hz,

1H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.57 (dd, J = 12.8, 7.6 Hz, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.01 (td, J = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 1.71 (dd, J = 12.6, 7.0 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 12.7 Hz, 1H).

化合物 **107**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 7.6, 5.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 7.04 – 6.94 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.46 – 4.31 (m, 2H), 4.19 – 4.17 (m, 1H), 3.85 – 3.80 (m, 4H), 3.75 – 3.64 (m, 1H), 3.64 – 3.44 (m, 3H), 2.68 – 2.55 (m, 1H), 2.24 – 2.22 (s, 1H), 2.13 – 2.09 (m, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.86 – 1.63 (m, 3H), 1.51 – 1.35 (m, 2H).

化合物 **108**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.72 – 8.54 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 15.5, 8.5 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.41 (q, J = 18.9 Hz, 2H), 4.08 – 3.82 (m, 6H), 3.37 (d, J = 22.4 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.24 – 1.81 (m, 7H), 1.68 (s, 1H), 1.57 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 12.4 Hz, 1H).

化合物 **109**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 9.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 10.6, 7.2 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 14.3, 8.8 Hz, 2H), 7.75 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.95 – 4.85 (m, 1H), 4.47 – 4.33 (m, 2H), 4.29 – 4.20 (m, 1H), 3.94 – 3.83 (m, 2H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 3.53 – 3.44 (m, 1H), 2.88 (dd, J = 13.3, 8.2 Hz, 1H), 2.21 – 2.07 (m, 3H), 1.93 (dd, J = 13.2, 8.0 Hz, 1H), 1.84 – 1.56 (m, 7H), 1.49 (d, J = 13.1 Hz, 2H).

化合物 **110**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (dd, J = 28.7, 18.4 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.38 (ddd, J = 23.8, 16.1, 8.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 – 7.75 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.24 – 7.04 (m, 1H), 4.79 – 4.65 (m, 1H), 4.48 – 4.31 (m, 2H), 4.17 (dd, J = 29.3, 8.9 Hz, 1H), 4.00 – 3.74 (m, 4H), 3.58 (d, J = 27.0 Hz, 2H), 3.30 – 3.09 (m, 2H), 3.05 – 2.86 (m, 1H), 2.25 – 1.93 (m, 5H), 1.64 (s, 1H), 1.54 – 1.35 (m, 2H).

化合物 **112**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.85 – 8.83 (m, 1H), 8.44 – 8.34 (m, 1H), 7.82 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 10.1, 2.6 Hz, 1H), 7.07 – 6.96 (m, 1H), 6.85 – 6.83 (m, 1H), 4.48 – 4.29 (m, 2H), 4.24 – 4.14 (m, 1H), 3.95 – 3.91 (m, 2H), 3.85 – 3.81 (m, 2H), 3.61 – 3.51 (m, 2H), 2.83 – 3.81 (m, 1H), 2.63 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.41 – 2.36 (m, 1H), 2.32 – 2.21 (m, 2H), 2.02 – 1.92 (m, 2H), 1.74 – 1.62 (m, 1H), 1.45 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.17 – 1.14 (m, 6H).

化合物 **113**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 – 7.79 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.48 – 4.33 (m, 2H), 4.11 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.99 – 3.10 (m, 7H), 2.86 – 2.73 (m, 2H), 2.21 – 2.09 (m, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.69 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 1.53 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.16 (dd, *J* = 13.7, 6.1 Hz, 6H).

化合物 **114**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 7.4, 5.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 15.9, 8.5 Hz, 2H), 7.47 (td, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.46 – 4.33 (m, 2H), 3.86 (dd, J = 19.9, 8.0 Hz, 2H), 3.75 – 3.30 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.69 (dt, J = 27.2, 13.7 Hz, 1H), 2.11 (td, J = 12.9, 4.6 Hz, 1H), 2.02 – 1.93 (m, 1H), 1.66 (td, J = 12.8, 4.5 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 12.2 Hz, 1H).

化合物 **115**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.64 – 8.57 (m, 1H), 8.27 – 8.20 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.3, 5.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.84 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 18.4 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.09 – 3.77 (m, 6H), 3.66 (dd, J = 18.0, 6.6 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 12.6, 7.7 Hz, 1H), 2.49 – 2.45 (m, 1H), 2.32 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.27 – 2.15 (m, 3H), 2.00 – 1.92 (m, 1H), 1.62 (td, J = 12.6, 4.1 Hz, 1H), 1.49 (dd, J = 26.7, 12.6 Hz, 2H).

化合物 **116**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 17.0, 11.5 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.40 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.40 (q, J = 18.3 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 11.3 Hz, 4H), 3.54 (dt, J = 34.8, 11.5 Hz, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.23 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.12 (s, 4H), 1.98 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 1.66 (td, J = 12.8, 4.5 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 13.0 Hz, 1H).

化合物 **118**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (s, 1H), 8.96 – 8.85 (m, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.66 – 8.56 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.80 – 7.63 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.55 – 4.32 (m, 3H), 3.98 – 3.26 (m, 5H), 2.70 (dd, *J* = 13.1, 7.9 Hz, 1H), 2.11 – 1.93 (m, 3H), 1.81 (dd, *J* = 12.9, 7.3 Hz, 1H), 1.71 (td, *J* = 12.9, 4.5 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H).

化合物 **119**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 7.6, 5.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 12.3, 8.6 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.61 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.79 (s, 2H), 1.91 (td, J = 13.1, 5.0 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

化合物 **121**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.57 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.58 (d, J = 13.3 Hz, 2H).

化合物 **122** 的三氟乙酸盐：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.29 (s, 2H),3.82-3.78 (m, 2H), 3.66-3.59 (m, 4H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.69 (d, J = 13.6 Hz, 2H).

化合物 **124** 的三氟乙酸盐：^{1}H NMR (500 MHz, Methanol-d_4) δ 8.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 6.7, 3.9 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.96-3.92 (m, 2H), 3.77-3.71 (m, 2H), 3.60 – 3.49 (m, 2H), 2.26-2.17 (m, 2H), 1.53 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35 – 1.27 (m, 2H).

化合物 **125**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (td, J = 10.1, 3.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.96 (td, J = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.27 – 2.20 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 4H).

化合物 **127**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 7.7, 5.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.82 – 1.76 (m, 4H), 1.71 – 1.67 (m, 4H).

化合物 **145** 的三氟乙酸盐： ESI-MS m/z: 527.3 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.77 (dd, J = 36.3, 28.4 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 31.6, 8.5 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.68 (d, J = 36.2 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.16 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.46 – 1.36 (m, 2H).

化合物 **148** 的三氟乙酸盐： ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.67-3.61 (m, 4H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.69 (d, J = 13.6 Hz, 2H).

化合物 **150**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.68 (dd, J = 11.4, 7.8 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.77 – 3.70 (m, 2H), 3.57 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.58 (d, J = 13.3 Hz, 2H).

化合物 **151**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.31 (d, J = 19.7 Hz, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 33.9 Hz, 2H), 7.84 – 7.72 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 5.20 – 5.07 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.11 – 3.33 (m, 4H), 2.96 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.83 (t, J = 4.1 Hz, 3H), 2.58 – 2.55 (m, 1H), 2.35 (ddd, J = 30.2, 14.0, 8.0 Hz, 2H), 2.13 (dd, J = 12.0, 6.7 Hz, 1H), 2.06 – 1.91 (m, 1H).

化合物 **153** 的三氟乙酸盐：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.23 (s, 1H), 9.31 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.28 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.15-4.09 (m, 4H), 3.81-3.76 (m, 2H), 3.67 – 3.59 (m, 4H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.69 (d, J = 13.6 Hz, 2H).

化合物 **154**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.11 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.57 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.85 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.83 – 1.77 (m, 2H), 1.58 (d, J = 13.3 Hz, 2H).

化合物 **167** 的三氟乙酸盐：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ10.21 (s, 1H), 9.39 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.28 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.79 (dd, J = 11.5, 4.7 Hz, 2H), 3.67 – 3.61 (m, 3H), 3.62 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.06 – 1.91 (m, 6H), 1.69 (d, J = 13.5 Hz, 2H).

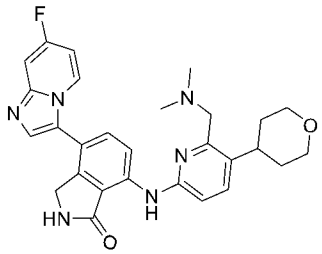
化合物 **173**：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.61 – 8.51 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 2H), 4.54 – 4.37 (m, 3H), 4.05 (dd, J = 14.0, 3.2 Hz,

1H), 2.87 (m, 6H), 2.65 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.39-2.30 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.13 – 1.93 (m, 2H).

化合物 176 的三氟乙酸盐：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.44 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 – 7.49 (m, 3H), 7.27 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.05 (d, J = 47.7 Hz, 1H), 4.47 – 4.35 (m, 2H), 4.09 – 3.66 (m, 4H), 3.53 (ddd, J = 153.4, 76.4, 65.3 Hz, 4H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 2.14 (dt, J = 61.9, 31.9 Hz, 6H), 1.68 (td, J = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 1.49 (dd, J = 53.7, 12.6 Hz, 2H).

化合物 179 的三氟乙酸盐：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 – 7.49 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.07 – 4.96 (m, 1H), 4.41 (q, J = 18.3 Hz, 2H), 4.02 (dt, J = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 3.94 – 3.82 (m, 2H), 3.61 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.51 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.92 – 2.83 (m, 1H), 2.17 (td, J = 13.0, 4.6 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 13.0, 8.4 Hz, 1H), 1.68 (td, J = 12.7, 4.2 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

对比化合物 D1：



对比化合物的合成参考专利 WO2021050964 中化合物 I-792 的具体合成步骤。

生物学测试

药理实验 1：HPK1 酶学活性检测（1 mM ATP 体系）

(1)取ADP-Glo™激酶实验试剂盒（Promega, Cat. No. V9102），配制4× 激酶缓冲液。

(2)化合物梯度稀释：待测化合物，3倍稀释，设置11个梯度浓度，每个浓度设置复孔检测。在384孔板中梯度稀释成相应100×终浓度的溶液，然后用Echo转移0.1 μL到384孔反应板中待测。最小孔和最大孔中转移0.1 μL的100% DMSO。

(3) 用4×激酶缓冲液配制HPK1酶工作液。

(4) 在各孔中加5 μL的HPK1酶工作液，最小孔中加5 μL的1×激酶缓冲液，1000 rpm离

心1min，25℃孵育15 min。

(5) 孵育期间，用4×激酶缓冲液配置底物工作液。

(6) 反应板各孔中加入5 μL含有1 mM ATP的底物工作液，1000 rpm离心1 min，25℃孵育60 min。

(7) 孵育结束，每孔加入5 μL ADP Glo 试剂。1000 rpm离心1 min，25℃孵育60 min。

(8）每孔加入10 μL检测液，1000rpm离心1 min，25℃孵育60 min。

(9) 用EnVision读数。

抑制率计算公式：

$$抑制率\% = \frac{最大孔 - 化合物孔}{最大孔 - 最小孔} \times 100$$

最大孔：DMSO 对照孔的读值

最小孔: 无酶孔读值

以浓度的log值作为X轴，百分比抑制率为Y轴，采用分析软件GraphPad Prism 5的“log（抑制剂）与反应--可变斜率”拟合量效曲线，从而得出化合物对激酶结合抑制的IC_{50}值。

实施例化合物对HPK1的酶学IC_{50}数据参见表1。

表 1

化合物名称	IC_{50}（nM）
1	61.22
2	7.01
9	204.70
14	54.82
15	6.14
16	20.56

药理实验 2：HPK1 酶学活性检测（1 mM ATP 体系）

（1） 准备检测缓冲液：去离子水中添加 50 mM 4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸（HEPES）、10 mM 氯化镁、1 mM 乙二醇双（2-氨基乙基醚）四乙酸（EGTA）、2 mM 二硫苏糖醇（DTT）和 0.01% Brij®35，混合均匀。

（2） 准备2×ATP-MBP和2×HPK1溶液：使用检测缓冲液配制2 mM ATP (V915B, Promega)和 0.1 mg/mL MBP (M42-51N, Signalchem)混合溶液，作为2×ATP-MBP溶液；使用检测缓冲液配制20 nM HPK1溶液，作为2×HPK1溶液。

（3） 化合物稀释和转移：待测化合物使用 DMSO 进行梯度稀释，稀释至检测浓度的 200 倍。用 Echo 665 转移 20 nL 化合物至 384 孔板中（784075, Greiner)。

（4） 化合物与 HPK1 孵育：转移 2 μL 2×HPK1 溶液到 384 孔板中。使用离心机在 1000 ×g 时离心 30 秒，25°C孵育 15 分钟。

（5） 添加 ATP 和底物：向 384 孔板中加入 2 μL 2×ATP-MBP 溶液，使用离心机在 1000 ×g 时离心 30 秒。使用封板膜封住板子，25°C孵育 60 分钟。

（6） 添加 ADP-Glo 试剂：向 384 孔板中加入 4 μL ADP-Glo 试剂 (Promega, V9103)，使用离心机在 1000 ×g 时离心 30 秒，25°C孵育 60 分钟。

（7） 检测发光信号：向 384 孔板中加入 8 μL 发光检测试剂 (Promega, V9103)，使用离心机在 1000 ×g 时离心 30 秒，25°C孵育 60 分钟。使用 BMG 仪器读取化学发光信号。

（8） 百分比抑制率计算：

百分比抑制率（%）=100%-（化合物-阳性对照）/（阴性对照-阳性对照）*100%

其中，阳性对照为 3 μM 对比化合物 D1，阴性对照为 0.5% DMSO。

（9） IC_{50} 计算：以检测浓度的 log 值作为 X 轴，百分比抑制率为 Y 轴，采用分析软件 GraphPad Prism 7 的“log（抑制剂）与反应--可变斜率”方程拟合量效曲线，得到化合物对激酶结合抑制的 IC_{50} 值。

实施例化合物对HPK1的酶学IC_{50}数据参见表2。

药理实验 3：GLK 激酶试验（1 mM ATP 体系）

（1） 准备检测缓冲液：去离子水中添加 50 mM 4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸（HEPES）、10 mM 氯化镁、1 mM 乙二醇双（2-氨基乙基醚）四乙酸（EGTA）、2 mM 二硫苏糖醇（DTT）和 0.01% Brij®35，混合均匀。

（2） 准备 2×ATP-MBP 和 2×GLK 溶液：使用检测缓冲液配制 2 mM ATP (V915B, Promega) 和 0.2 mg/mL MBP (M42-51N, Signalchem)混合溶液，作为 2×ATP-MBP 溶液；使用检测缓冲液配制 100 nM GLK 溶液，作为 2×GLK 溶液。

（3） 化合物稀释和转移：待测化合物使用 DMSO 进行梯度稀释，稀释至检测浓度的 200 倍。用 Echo 665 转移 20 nL 化合物至 384 孔板中（784075, Greiner)。

（4） 化合物与 GLK 孵育：转移 2 μL 2×GLK 溶液到 384 孔板中。使用离心机在 1000 ×g 时离心 30 秒，25°C孵育 15 分钟。

（5） 添加 ATP 和底物：向 384 孔板中加入 2 μL 2×ATP-MBP 溶液，使用离心机在 1000

×g 时离心 30 秒。使用封板膜封住板子，25℃孵育 60 分钟。

（6） 添加 ADP-Glo 试剂：向 384 孔板中加入 4 μL ADP-Glo 试剂 (Promega, V9103)，使用离心机在 1000 ×g 时离心 30 秒，25℃孵育 60 分钟。

（7） 检测发光信号：向 384 孔板中加入 8 μL 发光检测试剂 (Promega, V9103)，使用离心机在 1000 ×g 时离心 30 秒，25℃孵育 60 分钟。使用 BMG 酶标仪读取化学发光信号。

（8） 百分比抑制率计算：

百分比抑制率（%）=100%−（化合物−阳性对照）/（阴性对照−阳性对照）*100%

其中，阳性对照为 30 μM 对比化合物 D1，阴性对照为 0.5% DMSO。

（9） IC_{50} 计算：以检测浓度的 log 值作为 X 轴，百分比抑制率为 Y 轴，采用分析软件 GraphPad Prism 7 的“log（抑制剂）与反应-可变斜率”方程拟合量效曲线，得到化合物对激酶结合抑制的 IC_{50} 值。

实施例化合物对HPK1的GLK激酶IC_{50}数据参见表2。

表 2

化合物名称	HPK1 IC_{50}（nM）	GLK IC_{50}（nM）
2	11.2	1169.5
2B	1.022	464.3
3	4.16	2855
28	1.267	/
29	1.984	9.77
30	4.22	/
31	4.53	/
32	4.52	596
33	4.76	631
34	8.18	779
35	3.70	/
36	2.735	78
37	2.254	157.7
38	2.915	231.5
39	2.78	88.17
40	4.8	/
41	3.762	70.7
42	4.617	119
43	4.22	656.7
44	3.046	378.2
45	3.076	/
46	11.81	970.7

47	1.515	30.3
48	2.061	8.81
49	4.44	337.5
50	3.39	1230
55	7.56	2150
58	5.25	1481.0
59	6.09	>30000
60	2.14	122.8
61	7.7	>30000
62	10.21	>30000
67	2.49	135.9
70	2.99	188.2
71	3.27	293
72	142.7	/
73	3.48	205.5
74	3.02	299.1
75	2.78	272.6
76	3.55	286.3
85	5.19	830.6
86	2.61	158.1
87	5.12	724.1
88	5.29	207.9
90	5.58	597.6
91	86.21	>30000
92	75.23	/
93	27.02	>25000
94	9.27	4530
95	6.36	/
96	72.47	/
97	7.5	/
98	12.43	>30000
99	171.2	/
100	3.10	/
101	5.22	857.9
102	7.42	>30000
103	4.67	290.9
104	3.49	551.5
105	5.26	/
106	3.46	696.7
107	3.55	1203
108	3.29	1054
109	5.97	790.7
110	2.67	317

111	30.17	/
112	48.72	/
113	6.21	/
114	92.46	/
115	7.15	/
116	79.79	/
117	5.04	561.6
118	71.06	/
119	29.76	>3000
120	11.01	>3000
121	3.35	679.30
122	3.21	455.40
123	12.13	896.1
124	8.47	2763.0
125	11.10	1196.0
127	5.23	767.10
141	3.07	/
142	4.52	/
143	3.51	/
144	7.42	>3000
145	38.07	/
146	4.33	1226.00
147	21.98	/
148	21.76	/
149	4.42	/
150	30.42	/
151	6.34	970.10
152	14.37	/
153	34.55	2170.00
154	10.90	645.60
155	243.00	/
156	38.70	/
157	5.90	876.80
158	9.89	287.9
158A	3.00	205.90
159	5.41	/
160	6.57	460.30
161	3.57	310.90
162	18.62	/
163	25.28	/
164	10.62	104.8
165	24.87	1194
166	25.71	/

167	25.30	1373
168	5.27	288.6
169	9.19	222.8
170	6.88	/
171	34.98	/
172	13.81	1125.0
173	8.47	3196.0
174	19.22	566.4
175	16.84	/
176	12.06	/
177	101.6	/
178	13.68	1239
179	8.85	970.5
180	13.92	3910

药理实验 4：人外周血单核细胞 IFN-γ分泌检测

(1) 取液氮冻存的人外周血单核细胞，37℃水浴解冻，加入5 mL预热的RPMI-1640完全培养基（含10% 胎牛血清和青/链霉素），500 g离心10分，弃上清；

(2) 使用RPMI-1640完全培养基重悬细胞，调整密度为5×10^6 细胞/mL，接种在低吸附6孔板（Corning, 3471），37℃培养2天；

(3) 收集培养的人外周血单核细胞，500 g离心10分钟，弃上清；

(4) 使用RPMI-1640完全培养基重悬细胞，调整密度为1×10^6 细胞/mL，接种在圆底96孔板（Jet Biofil, TCP-002-096），每孔100 μL；

(5) 每孔加入50 μL待测化合物，37℃孵育30分钟；

(6) 取人抗CD3/CD28磁珠（Miltenyi, 130-091-441），使用RPMI-1640完全培养基洗涤1次，调整密度至0.5×10^6 珠子/mL备用；

(7) 化合物孵育结束后，每孔加入50 μL抗人CD3/CD28磁珠，37℃培养3天；

(8) 取细胞培养上清，使用Human IFN-gamma DuoSet ELISA试剂盒（R&D, DY285B-05）检测IFN-γ分泌量；

(9) 以浓度的log值作为X轴，IFN-γ分泌量为Y轴，采用分析软件GraphPad Prism 7的“log（激动剂）与反应-可变斜率”方程拟合量效曲线，从而得出化合物对人外周血单核细胞分泌IFN-γ达到3倍基线的EC_{3x}值和最大诱导倍数，结果见表3。

表 3

化合物名称	EC_{3x}（nM）	最大诱导倍数
2	69	5.9

2B	22	7.7
158A	167	10.8
50	181	4.8
75	119	10.5
103	123	5.3
115	225	9.6
87	193	11.2
71	76	16.6
49	152	10.7
105	58	14.1
107	296	8.8
62	241	4.9
75	64	8.3
49	294	5.7
121	140	19.4
127	74.6	19.1
125	173	20.2
123	214	26.8
122	56	16.2
58	352	6.5
158	123	9.4
164	458	9.2
151	53	6.5
161	67	6.4
D1(对照)	528	4.6

IFN-γ是免疫细胞发挥抗肿瘤作用的关键细胞因子之一。实验结果表明，本发明化合物在体外可有效提高人外周血单核细胞的IFN-γ分泌水平，具有促进免疫细胞杀灭肿瘤的活性。并且与对比化合物D1相比，本发明化合物在IFN-γ分泌水平上的诱导浓度（EC_{3x}）和诱导倍数上具有优势。

药理实验5：Jurkat IL-2分泌检测

(1) 取培养的Jurkat细胞，调整密度为1×10^6细胞/mL，接种在平底96孔板（Jet Biofil, TCP011096），每孔100 μL；

(2) 每孔加入50 μL待测化合物，37℃孵育30分钟；

(3) 取人抗CD3/CD28磁珠（Miltenyi, 130-091-441），使用RPMI-1640完全培养基洗涤1次，调整密度至4×10^6珠子/mL备用；

(4) 化合物孵育结束后，每孔加入50 μL抗人CD3/CD28磁珠，37℃培养20小时；

(5) 取细胞培养上清，使用Human IL-2 DuoSet ELISA试剂盒（R&D，DY008）检测IL-2分泌量；

(6) 以浓度的log值作为X轴，IL-2分泌量为Y轴，采用分析软件GraphPad Prism 7的“log（激动剂）与反应-可变斜率”方程拟合量效曲线，从而得出化合物对人外周血单核细胞分泌IL-2达到3倍基线的EC_{3x}值和最大诱导倍数），结果见表4。

表 4

化合物名称	EC_{3x}（nM）	最大诱导倍数
2	345	10
2B	90.7	10.9
104	172	8.3
108	448	8.4
40	163	11.5
D1(对照)	544	8.1

IL-2 是 T 细胞活化的生物标志物，是 T 细胞增殖的必要细胞因子。实验结果表明，本发明化合物在体外可有效提高 Jurkat 细胞的 IL-2 分泌水平，具有促进 T 细胞活化和增殖的活性。并且与对比化合物 D1 相比，本发明化合物在 IL-2 分泌水平上的诱导浓度（EC_{3x}）和诱导倍数具有优势。

药理实验 6：化合物犬 PK 考察

将化合物与溶媒生理盐水或 10%DMSO/5%Solutol/85%生理盐水或 10%DMSO/10%Solutol/80%生理盐水混合（具体溶媒见下表），涡旋并超声，制备得到澄清口服溶液。将比格犬分别口服给予对照化合物 D1、化合物 2B 和 158A，收集 15min、30min、1h、2h、4h、8h、12h、24h 血浆样品。以 LC-MS/MS 方法分析药物浓度，并用 Phoenix WinNolin 软件（美国 Pharsight 公司）计算药代参数。

给药剂量和实验方案如下表 5 所示：

表 5

组别	受试物	给药方式	剂量（mg/kg）	溶媒
G1	D1	PO	10	生理盐水
G2	2B	PO	5	10%DMSO/5%Solutol/85%生理盐水
G3	158A	PO	5	10%DMSO/10%Solutol/80%生理盐水

所测犬的 PK 结果如表 6 所示：

表 6

组别	受试物	$T_{1/2}$ (h)	PO 给药血浆 AUC (h*ng/ml)	口服生物利用度 F%
G1	D1	3.19	396	11.6%
G2	2B	1.65	1082	48.4%
G3	158A	6.06	2704	43%

从表 6 的 PK 结果可以看出，在比格犬上，与对照化合物 D1 相比，本发明化合物的口服暴露量和生物利用度显著提高。

药理实验 7：化合物猴 PK 考察

将化合物与溶媒 10%DMSO/5%Solutol/85%生理盐水混合，涡旋并超声，制备得到澄清静脉注射溶液和口服溶液。将食蟹猴分别静脉和口服给予 1mg/kg 和 5mg/kg 的对照化合物 D1 和化合物 2B，静脉收集 5min、15min、30min、1h、2h、4h、8h、12h、24h 血浆样品，口服收集 15min、30min、1h、2h、4h、8h、12h、24h 血浆样品。以 LC-MS/MS 方法分析药物浓度，并用 Phoenix WinNolin 软件（美国 Pharsight 公司）计算药代参数。

给药剂量和实验方案如下表 7 所示：

表 7

组别	受试物	给药方式	剂量（mg/kg）	溶媒
G1	D1	IV	1	10%DMSO/5%Solutol/85%生理盐水
		PO	5	
G2	2B	IV	1	
		PO	5	

所测猴的 PK 结果如表 8 所示：

表 8

组别	受试物	IV 给药血浆 Cl_obs (mL/min/kg)	$T_{1/2}$ (h)	PO 给药血浆 AUC (h*ng/ml)	口服生物利用度 F%
G1	D1	17.6	4.01	1722	38.2%
G2	2B	6.16	8.81	6302	50.2%

从表 8 的 PK 结果可以看出，在猴上，本发明化合物与对照化合物 D1 相比，具有清除速率更慢，口服暴露量更高，口服吸收更好的优点。

药理实验 8：化合物在 CT26 CDX 模型小鼠中的药效研究

构建小鼠结肠癌细胞 CT26 的皮下同种移植肿瘤模型，将 $2.5*10^5$ 个 CT26 细胞接种在

每只 Balb/c 小鼠右后肢皮下，每组 8 只荷瘤小鼠。

第一组（G1）为溶媒对照组（10%丙二醇/5%HS15/85%葡萄糖）。

第二组（G2）为对照化合物 D1 给药组。

第三到五组（G3-G5）为化合物 2B 给药组。

给药剂量和实验方案如下表 9 所示。

表 9

组别	动物数量	受试物	剂量（mg/kg）	给药浓度 (mg/ml)	给药体积 (ml/kg)	给药方式和时间
G1	8	溶媒对照组	（N/A）	（N/A）	10	PO, QD 0-21 天
G2	8	D1	75	7.5	10	PO, QD 0-21 天
G3	8	2B	25	2.5	10	PO, QD 0-21 天
G4	8		75	7.5	10	PO, QD 0-21 天
G5	8		75	7.5	10	PO, BID 0-21 天

注： PO 代表口服灌胃，QD 代表每天一次给药，BID 代表每天两次给药。

实验期间每周 2 次测量肿瘤大小和小鼠体重，每次给药均参考当天动物体重。

肿瘤大小测量方法为：利用游标卡尺测量肿瘤的长（a）和宽（b），肿瘤体积（Tumor volume, TV）的计算公式为：$TV=a*b^2/2$

给药 21 天后，各给药组的肿瘤生长抑制率（TGI），结果如表 10。

表 10

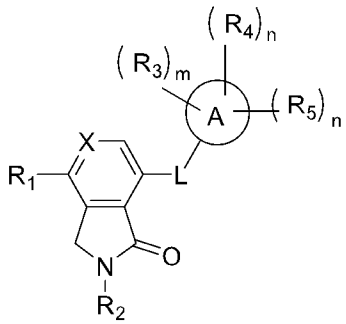
组别	受试物	TGI
G1	溶媒对照组	/
G2	D1	38%
G3	2B	59%
G4		70%
G5		90%

从表 10 的药效数据可以看出，与对照化合物 D1 相比，本发明化合物 TGI 更高，具有更好的口服药效。

虽然本发明已通过其实施方式进行了全面的描述，但是值得注意的是，各种变化和修改对于本领域技术人员都是显而易见的。这样的变化和修改都应该包括在本发明所附权利要求的范围内。

权利要求书

1. 一种通式(I)所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐：



(I)

其中，

环 A 选自 C_{5-14} 双碳环基、5-14 元双杂环基、C_{10-18} 双环芳基或 10-18 元双环杂芳基；

L 选自键、NH、O 或 S；

R_1 选自 H、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基或 6-18 元杂芳基，所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基或 6-18 元杂芳基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代；R_a 独立地选自 H、羟基、氰基、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、$-C_{0-3}$ 亚烷基-OR_b、-OC(=O)C_{1-6} 烷基、 $-C_{0-3}$ 亚烷基-SR_b、$-C_{0-3}$ 亚烷基-$N(R_b)_2$、$-C_{0-3}$ 亚烷基-$S(=O)R_b$、$-C_{0-3}$ 亚烷基-$S(=O)_2R_b$、$-C_{0-3}$ 亚烷基-SR_b、$-C_{0-3}$ 亚烷基-$S(R_b)_5$、$-C_{0-3}$ 亚烷基-$C(=O)R_b$、$-C_{0-3}$ 亚烷基-$C(=O)OR_b$、$-C_{0-3}$ 亚烷基-$C(=O)N(R_b)_2$、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、$-C_{0-3}$ 亚烷基-C_{3-14} 环烷基、$-C_{0-3}$ 亚烷基-(3-14 元杂环基)、$-C_{0-3}$ 亚烷基-C_{6-18} 芳基或$-C_{0-3}$ 亚烷基-(5-18 元杂芳基)，所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、$-C_{0-3}$ 亚烷基-C_{3-14} 环烷基、$-C_{0-3}$ 亚烷基-(3-14 元杂环基)、$-C_{0-3}$ 亚烷基-C_{6-18} 芳基或$-C_{0-3}$ 亚烷基-(5-18 元杂芳基) 任选地进一步被一个或多个 R_b 取代，每个 R_b 独立地为 H、卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、$-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$ 烷氧基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_2 选自 H、C_{1-6} 烷基或卤代烷基；

R_3 选自 H、卤素、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、羟基、羟基烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、$-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$、$-(CH_2)_{0-3}$-C_{3-14} 环烷基、$-(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基、$-(CH_2)_{0-3}$-C_{6-18} 芳基或$-(CH_2)_{0-3}$-5-18 元杂芳基，所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、$-(CH_2)_{0-3}$-C_{3-14} 环烷基、$-(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基、$-(CH_2)_{0-3}$-C_{6-18} 芳基或$-(CH_2)_{0-3}$-5-18 元杂芳基任选进一步被一个或多个 R_c 所取代；

R_c 独立地选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟基烷基、-C_{0-3} 亚烷基-C(=O)R_b、-C_{0-3} 亚烷基-C(=O)N(R_b)$_2$、-$(CH_2)_{0-3}$N(R_b)$_2$、-O$(CH_2)_{0-3}C_{3-14}$ 环烷基、-O$(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基、C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基和 5-18 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_4 或 R_5 各自独立选自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、-$(CH_2)_{1-3}$N(R_b)$_2$、C_{2-6} 烯基、C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基或 6-18 元杂芳基，所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、-$(CH_2)_{1-3}$N(R_b)$_2$、C_{2-6} 烯基、C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基或 6-18 元杂芳基任选进一步被一个或多个 R_d 所取代；

R_4 或 R_5 各自独立的和 A 环直接相连的原子形成 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基或 6-18 元杂芳基，所述 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基或 6-18 元杂芳基任选进一步被一个或多个 R_d 所取代；或

R_4 与 R_5 和 A 环上相连的原子形成 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基或 6-18 元杂芳基，所述 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基或 6-18 元杂芳基任选进一步被一个或多个 R_d 所取代；

R_d 选自 H、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基、C_{1-6} 卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基或羟基烷基；

X 选自 CR_6 或 N；

R_6 选自 H、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

m 选自 0、1、2、3 或 4。

n 选自 0、1 或 2。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 R_3 选自 H、卤素、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、羟基、羟基烷基、-$(CH_2)_{0-3}$N(R_b)$_2$、-$(CH_2)_{0-3}$-C_{3-14} 环烷基、-$(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基、-$(CH_2)_{0-3}$-C_{6-18} 芳基或-$(CH_2)_{0-3}$-5-18 元杂芳基，所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、-$(CH_2)_{0-3}$-C_{3-14} 环烷基、-$(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基、-$(CH_2)_{0-3}$-C_{6-18} 芳基或-$(CH_2)_{0-3}$-5-18 元杂芳基任选进一步被一个或多个 R_c 所取代；

所述 R_c 独立地选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟基烷基、-C_{0-3} 亚烷基-C(=O)R_b、-C_{0-3} 亚烷基-C(=O)N(R_b)$_2$、-$(CH_2)_{0-3}$N(R_b)$_2$、-O$(CH_2)_{0-3}C_{3-14}$ 环烷基、-O$(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基、C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基和 5-18 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述每个 R_b 独立地为 H、卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

所述 R_3 选自 H、卤素、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、羟基、羟基烷基、$-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$、$-(CH_2)_{0-3}$-C_{3-14} 环烷基、$-(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基、$-(CH_2)_{0-3}$-C_{6-18} 芳基或$-(CH_2)_{0-3}$-5-18 元杂芳基，所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、$-(CH_2)_{0-3}$-C_{3-14} 环烷基、$-(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基、$-(CH_2)_{0-3}$-C_{6-18} 芳基或$-(CH_2)_{0-3}$-5-18 元杂芳基任选进一步被一个或多个 R_c 所取代；

所述 R_c 独立地选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟基烷基、$-C_{0-3}$ 亚烷基-C(=O)R_b、$-C_{0-3}$ 亚烷基-C(=O)$N(R_b)_2$、$-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$、$-O(CH_2)_{0-3}C_{3-14}$ 环烷基、$-O(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基、C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基和 5-18 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

n 选自 1 或 2。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述每个 R_b 独立地为 H、卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

所述 R_3 选自 H、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、羟基、羟基烷基、$-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$、$-(CH_2)_{0-3}$-C_{3-14} 环烷基、$-(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基、$-(CH_2)_{0-3}$-C_{6-18} 芳基或$-(CH_2)_{0-3}$-5-18 元杂芳基，所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、$-(CH_2)_{0-3}$-C_{3-14} 环烷基、$-(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基、$-(CH_2)_{0-3}$-C_{6-18} 芳基或$-(CH_2)_{0-3}$-5-18 元杂芳基任选进一步被一个或多个 R_c 所取代；

所述 R_c 独立地选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟基烷基、$-C_{0-3}$ 亚烷基-C(=O)R_b、$-C_{0-3}$ 亚烷基-C(=O)$N(R_b)_2$、$-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$、$-O(CH_2)_{0-3}C_{3-14}$ 环烷基、$-O(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基、C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基和 5-18 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

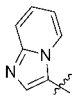
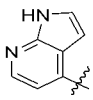
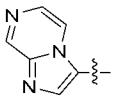
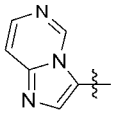
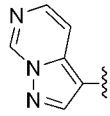
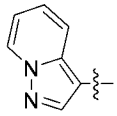
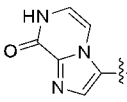
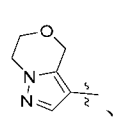
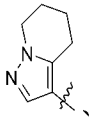
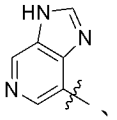
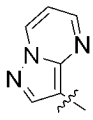
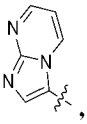
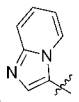
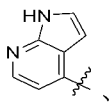
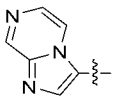
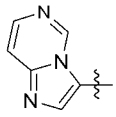
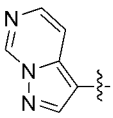
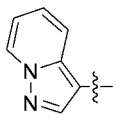
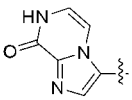
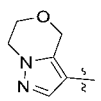
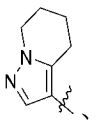
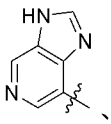
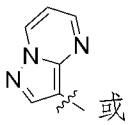
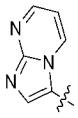
所述 n 选自 1 或 2。

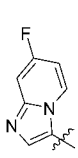
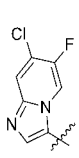
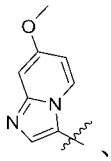
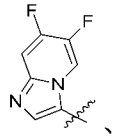
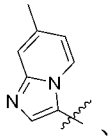
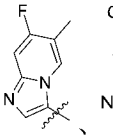
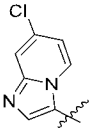
5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 R_4 或 R_5 各自独立的和 A 环直接相连的原子形成 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基或 6-18 元杂芳基，所述 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基或

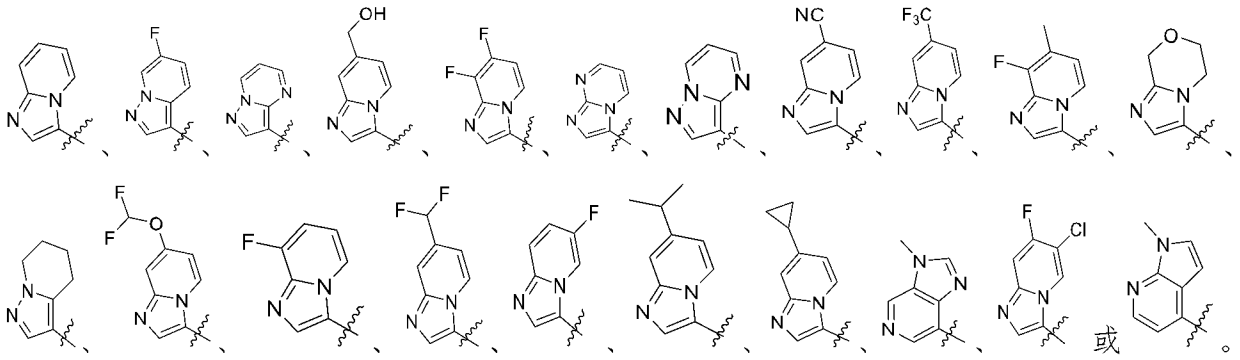
6-18 元杂芳基任选进一步被一个或多个 R_d 所取代；所述 R_d 选自 H、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基、C_{1-6} 卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基或羟基烷基。

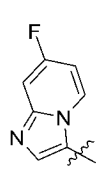
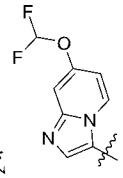
6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 L 选自键或 NH，优选为 NH。

7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 R_1 选自 C_{6-18} 芳基或 6-18 元杂芳基，所述 C_{6-18} 芳基或 6-18 元杂芳基任选地进一步被一个或多个 R_a 取代；R_a 独立地选自 H、羟基、氰基、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、-C_{0-3} 亚烷基-OR_b、-$OC(=O)C_{1-6}$ 烷基、-C_{0-3} 亚烷基-$N(R_b)_2$、-C_{0-3} 亚烷基-$C(=O)R_b$、-C_{0-3} 亚烷基-$C(=O)OR_b$、-C_{0-3} 亚烷基-$C(=O)N(R_b)_2$、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基；每个 R_b 独立地为 H、卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、-$(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$ 烷氧基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

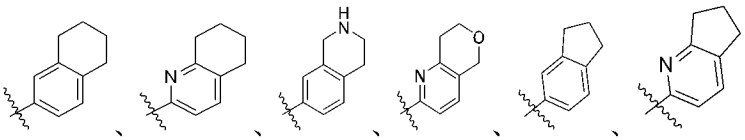
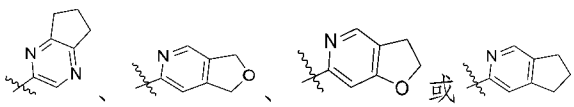
8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 R_1 选自、、、、、、、、、、或，所述、、、、、、、、、、或进一步被一个或多个 R_a 取代；R_a 独立地选自 H、羟基、氰基、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、-C_{0-3} 亚烷基-OR_b、-$OC(=O)C_{1-6}$ 烷基、-C_{0-3} 亚烷基-$N(R_b)_2$、-C_{0-3} 亚烷基-$C(=O)R_b$、-C_{0-3} 亚烷基-$C(=O)OR_b$、-C_{0-3} 亚烷基-$C(=O)N(R_b)_2$、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基；每个 R_b 独立地为 H、卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、-$(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$ 烷氧基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

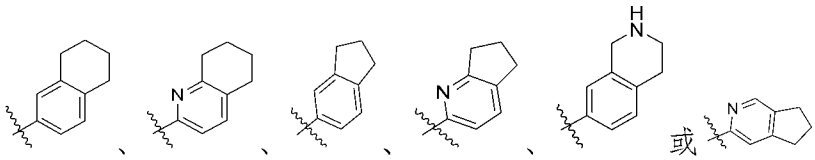
9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 R_1 选自、、、、、、、



10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 R_1 选自  或 。

11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 R_2 优选为 H。

12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述环 A 选自 C_{8-10} 双碳环基、8-10 元双杂环烷基、C_{10-12} 双环芳基或 10-12 元双环杂芳基，优选自   或 。

13. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，环 A 选自 C_{8-10} 双碳环基、8-10 元双杂环烷基、C_{10-12} 双环芳基或 10-12 元双环杂芳基，优选自  或 。

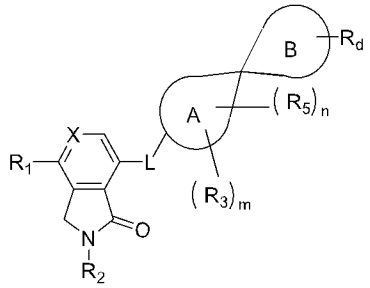
14. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 R_3 选自 H、卤素、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、羟基、羟基烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、$-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$ 环烷基、$-(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基或 $-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$，所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、$-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$ 环烷基、$-(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基、卤代烷基、羟基烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基、任选进一步被一个或多个 R_c 所取代；所述 R_c 独立地选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟

基烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-C_{0-3}$亚烷基-C(=O)R_b、$-C_{0-3}$亚烷基-C(=O)N(R_b)$_2$、$-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$、$-O(CH_2)_{0-3}C_{3-14}$环烷基、$-O(CH_2)_{0-3}$-3-14元杂环基、C_{3-14}环烷基、3-14元杂环基、C_{6-18}芳基和5-18元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；每个R_b独立地为H、卤素、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$烷氧基、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}卤代烷基。

15. 根据权利要求1-14中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述R_3为H、$-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$、氰基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-(CH_2)_{0-3}$-3-14元杂环基或C_{1-6}烷基，所述每个R_b独立地为H、卤素、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、$-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$烷氧基或C_{1-6}卤代烷基。

16. 根据权利要求1-15中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，R_4和A环直接相连的原子形成C_{3-14}环烷基、3-14元杂环基、C_{6-18}芳基或6-18元杂芳基。

17. 根据权利要求1-16中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，式（I）选自式（IA）：



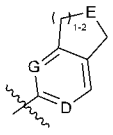
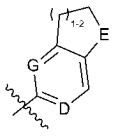
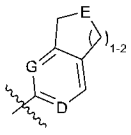
(IA)

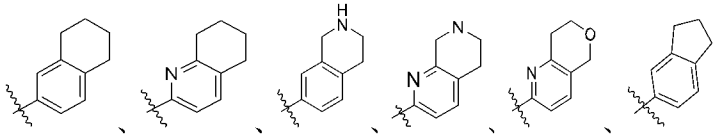
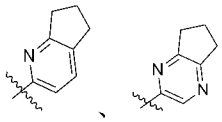
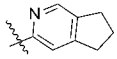
其中，

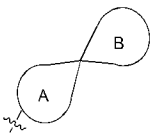
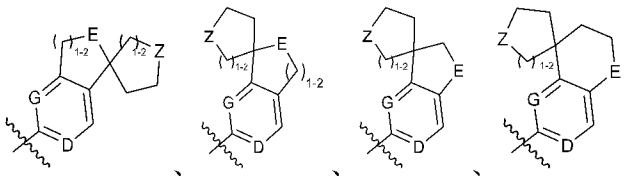
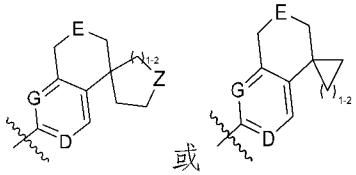
所述环B选自C_{3-14}环烷基、3-14元杂环烷基、C_{6-18}芳基或6-18元杂芳基；

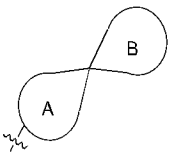
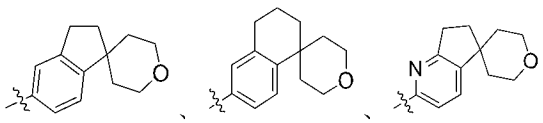
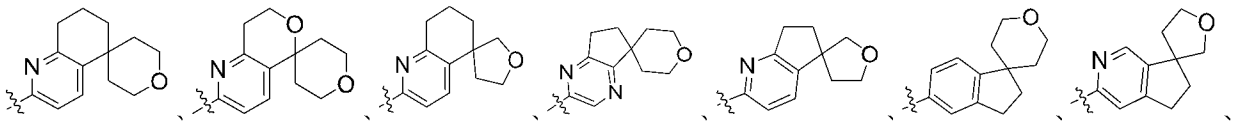
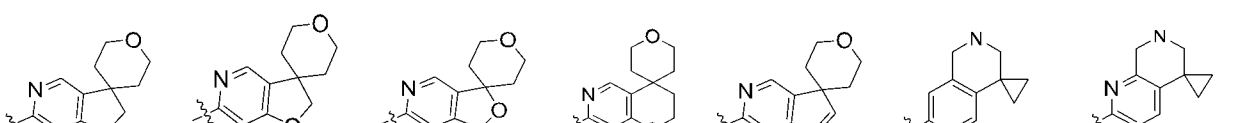
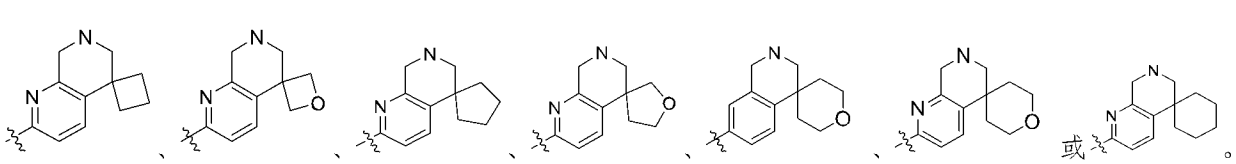
所述R_1、R_2、R_3、R_5、X、L、A环、R_d、m、n的定义同权利要求1、2、3、4或5中任一项所述。

18. 根据权利要求17中所述的式（IA）化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述环A选自C_{8-10}双碳环基、8-10元双杂环烷基、C_{10-12}双环芳基或10-12元双环杂芳基。

19. 根据权利要求 17 或 18 中所述的式（IA）化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述环 A 选自、或，所述 D，E，G 各自独立地选自 C，N 或 O。

20. 根据权利要求 19 所述的式（IA）化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述环 A 选自、或。

21. 根据权利要求 17 中所述的式（IA）化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述选自、或，所述 D，E， G， Z 各自独立地选自 C，N 或 O。

22. 根据权利要求 21 中所述的式（IA）化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述选自、、、或。

23. 根据权利要求 17-22 中任一项所述的式（IA）化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 R_3 选自 H、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、$-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$ 环烷基、$-(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基或$-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$，所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、$-(CH_2)_{0-3}-C_{3-14}$ 环烷基、$-(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基、卤代烷基或羟基烷基任选进一步被一个或多个 R_c 所取代；

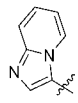
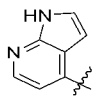
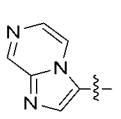
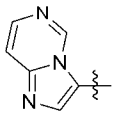
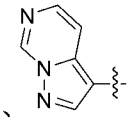
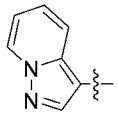
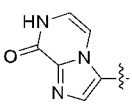
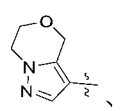
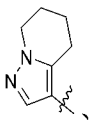
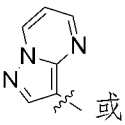
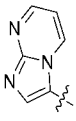
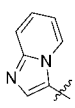
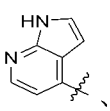
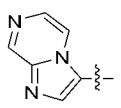
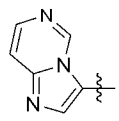
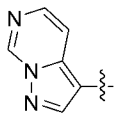
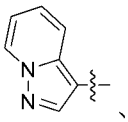
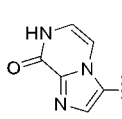
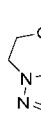
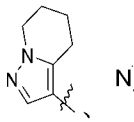
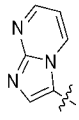
R_c 独立地选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟基烷基、$-C_{0-3}$ 亚烷基-$C(=O)R_b$、$-C_{0-3}$ 亚烷基-$C(=O)N(R_b)_2$、$-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$、$O(CH_2)_{0-3}C_{3-14}$ 环烷基、$-O(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基、C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-18} 芳基和 5-18 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代，每个 R_b 独立地为 H、卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、$-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$ 烷氧基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

m 选自 0、1、2 或 3。

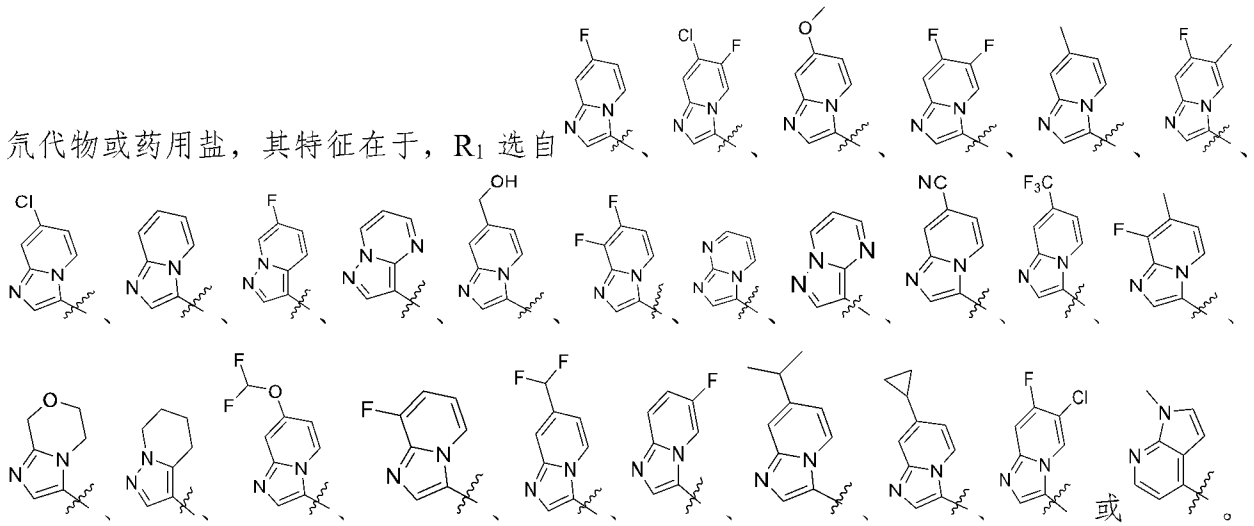
24. 根据权利要求 17-23 中任一项所述的式（IA）化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 R_3 为 H、$-(CH_2)_{0-3}N(R_b)_2$、氰基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、$-(CH_2)_{0-3}$-3-14 元杂环基或 C_{1-6} 烷基，所述每个 R_b 独立地为 H、卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基、$-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$ 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷基。

25. 根据权利要求 17-23 中任一项所述的式（IA）化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 R_5 选自 C_{1-6} 烷基，所述 n 选自 0 或 1。

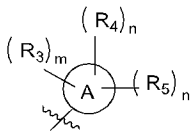
26. 根据权利要求 17-25 中任一项所述的式（IA）化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，所述 L 为 NH。

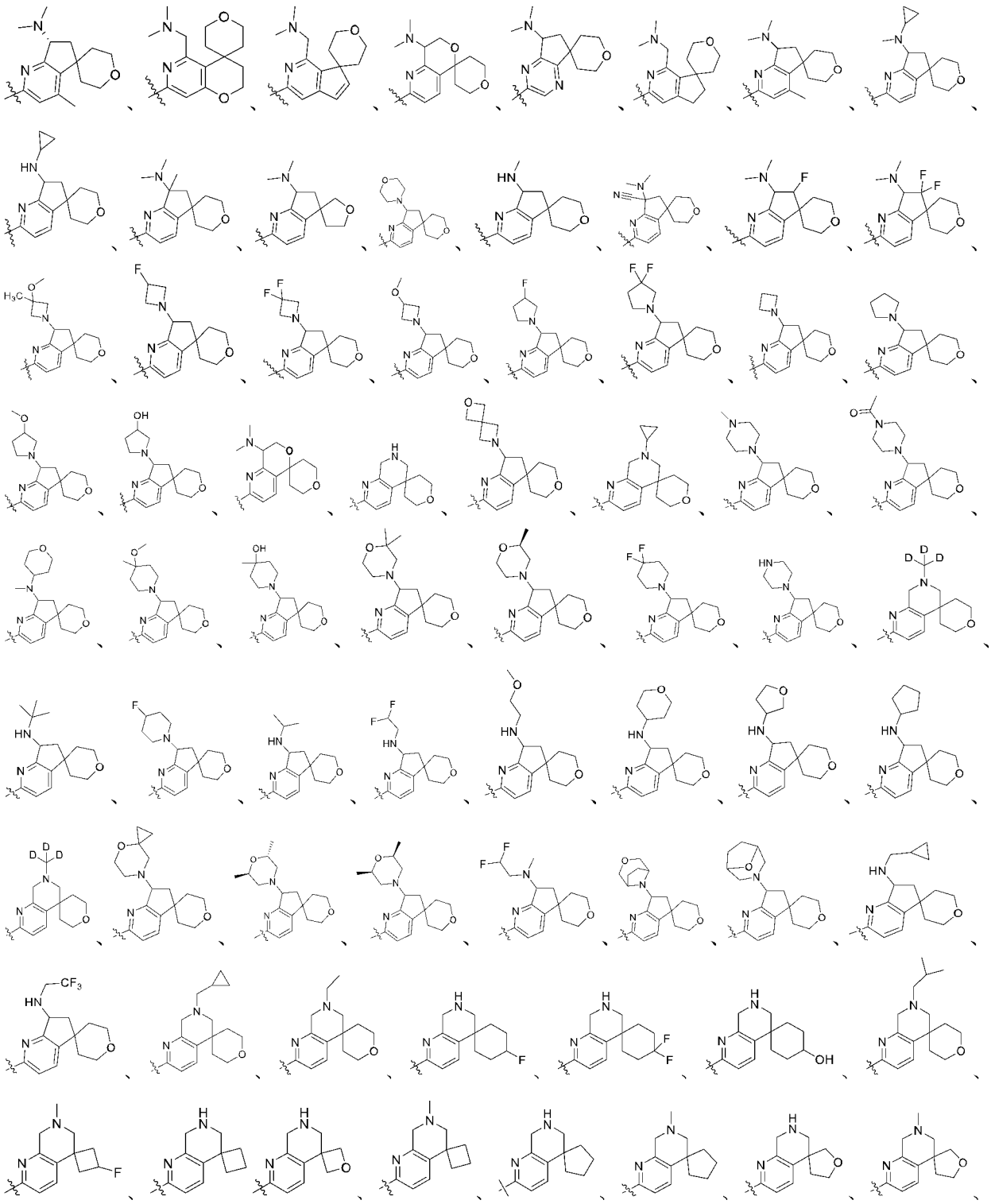
27. 根据权利要求 17-25 中任一项所述的式（IA）化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，R_1 选自、、、、、、、、、或，所述、、、、、、、、或进一步被一个或多个 R_a 取代；R_a 独立地选自 H、羟基、氰基、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、$-C_{0-3}$ 亚烷基-OR_b、$-OC(=O)C_{1-6}$ 烷基、$-C_{0-3}$ 亚烷基-$N(R_b)_2$、$-C_{0-3}$ 亚烷基-$C(=O)R_b$、$-C_{0-3}$ 亚烷基-$C(=O)OR_b$、$-C_{0-3}$ 亚烷基-

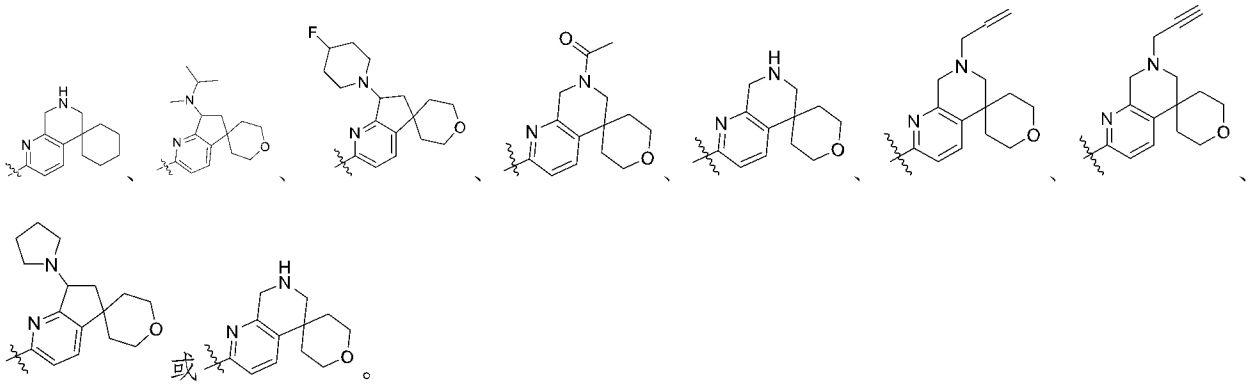
$C(=O)N(R_b)_2$、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基，每个R_b独立地为 H、卤素、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_{0-3}C_{1-6}$烷氧基、C_{3-6}环烷基或C_{1-6}卤代烷基。

28. 根据权利要求 17-27 中任一项所述的式（IA）化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，R_1选自或。

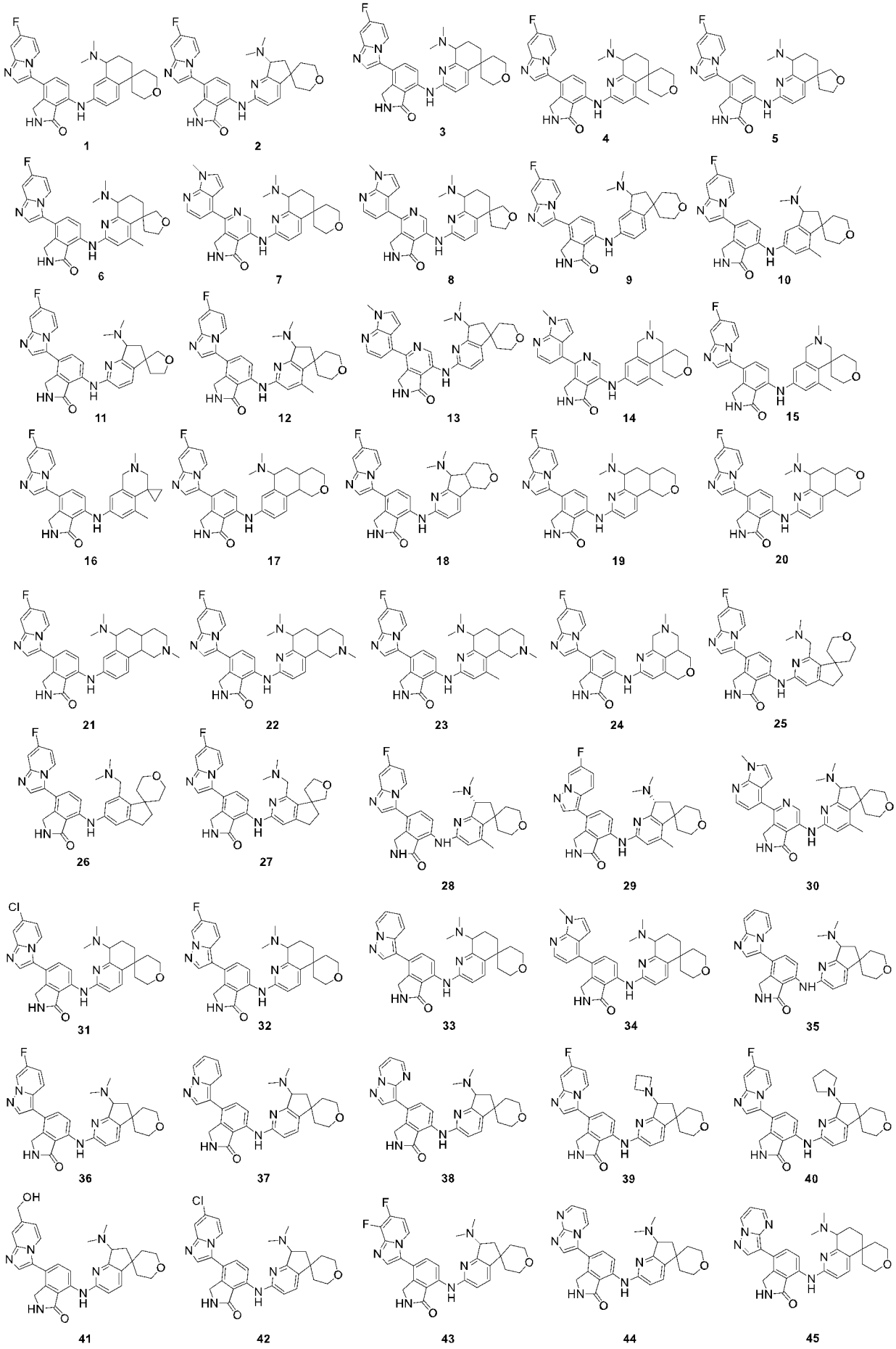
29. 根据权利要求 17-28 中任一项所述的式（IA）化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，R_2为 H。

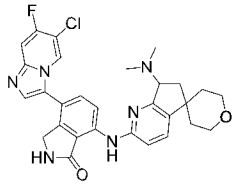
30. 根据权利要求 1-29 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，选自

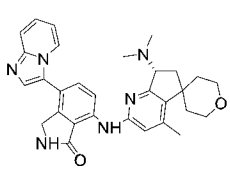


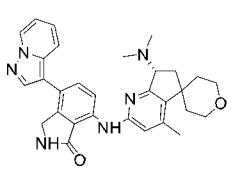


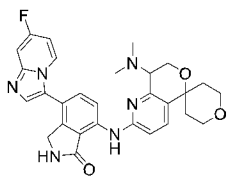
31. 根据权利要求 1-30 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、氘代物或药用盐，其特征在于，式（I）选自：

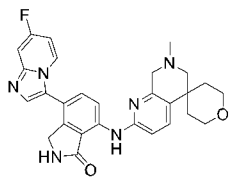

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45

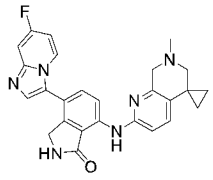

46

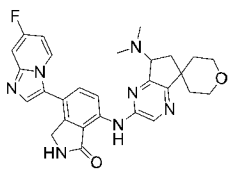

47

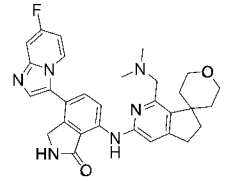

48

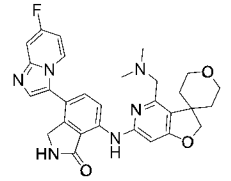

49

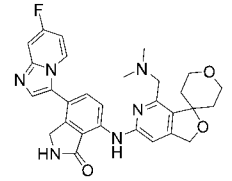

50

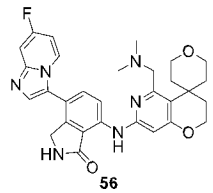

51

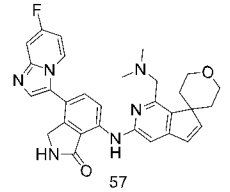

52

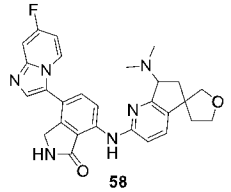

53

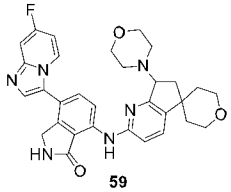

54

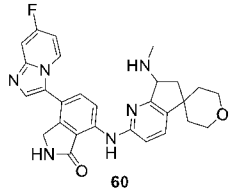

55

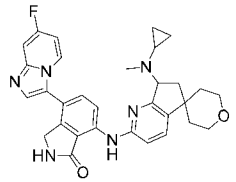

56

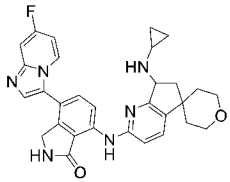

57

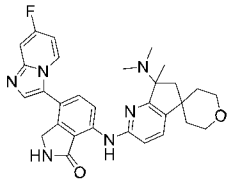

58

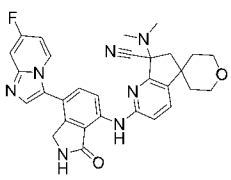

59

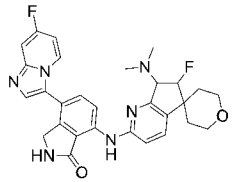

60

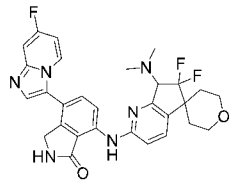

61

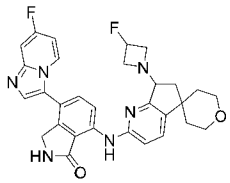

62

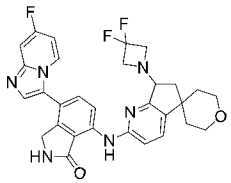

63

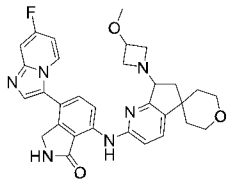

64

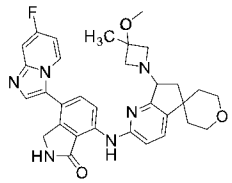

65

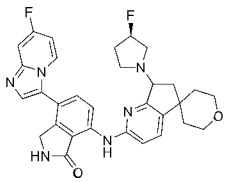

66

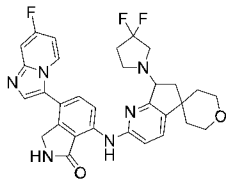

67

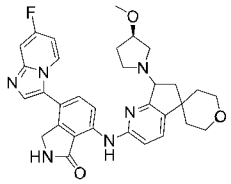

68

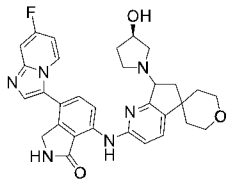

69

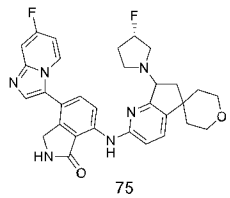

70

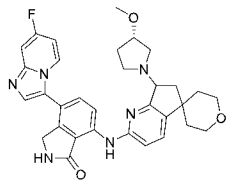

71

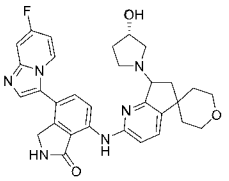

72

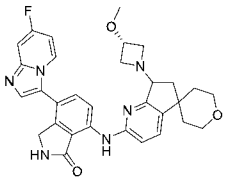

73

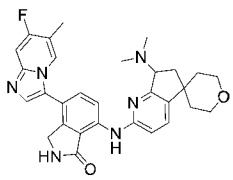

74

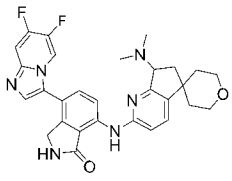

75

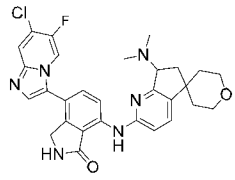

76

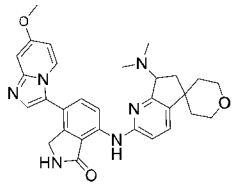

77

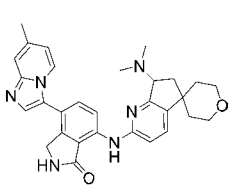

78

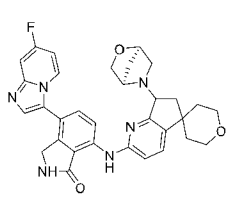

79

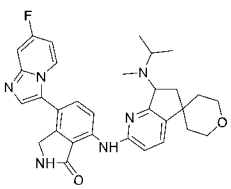

80

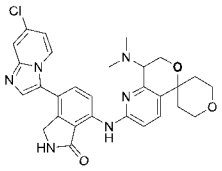

81

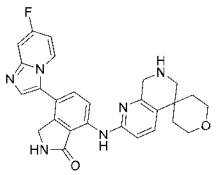

82

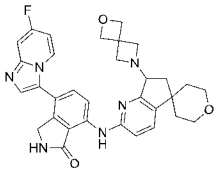

83

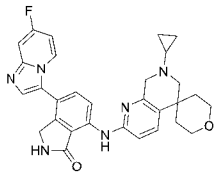

84

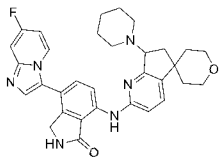

85

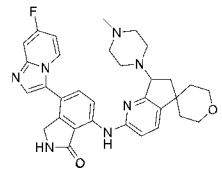

86

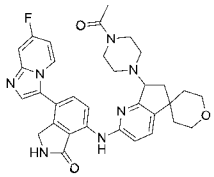

87

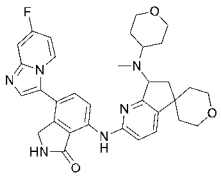

88

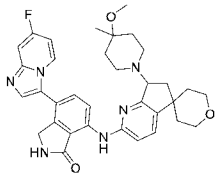

89

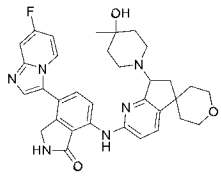

90

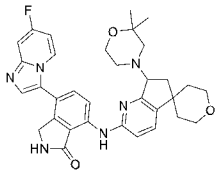

91

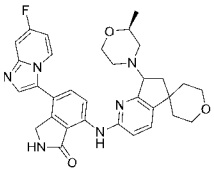

92

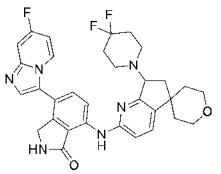

93

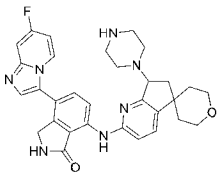

94

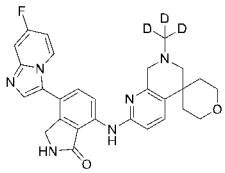

95

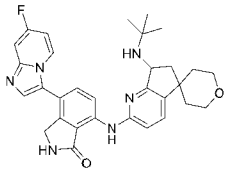

96

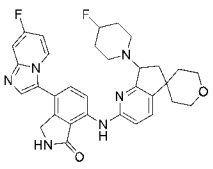

97

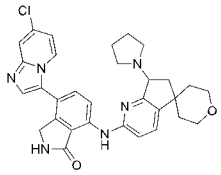

98

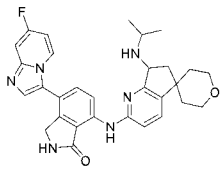

99

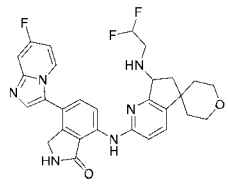

100

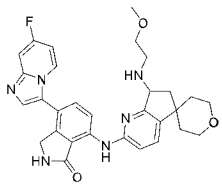

101

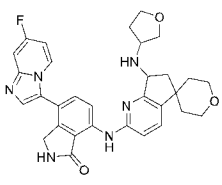

102

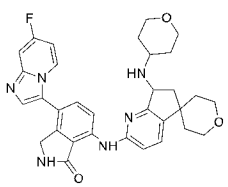

103

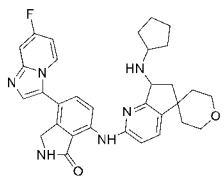

104

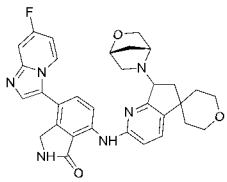

105

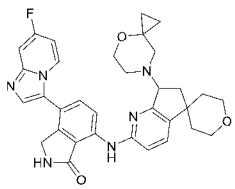

106

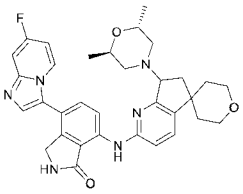

107

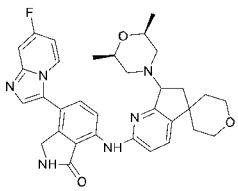

108

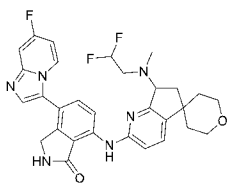

109

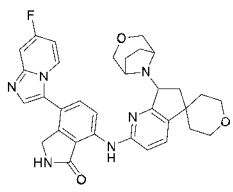

110

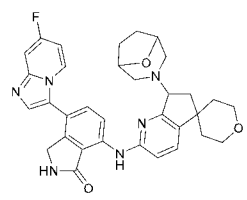

111

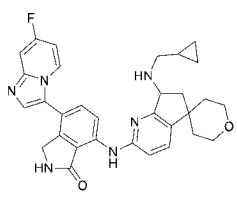

112

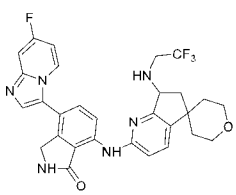

113

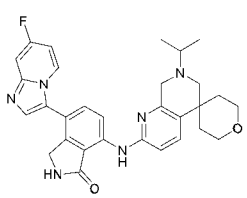

114

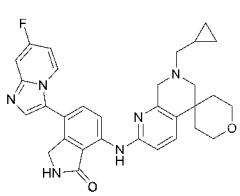

115

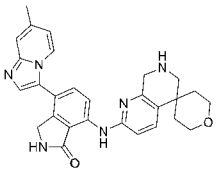

116

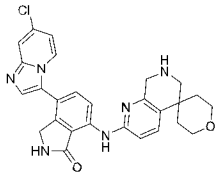

117

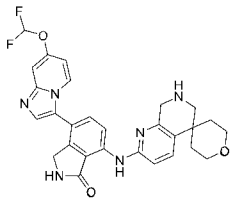

118

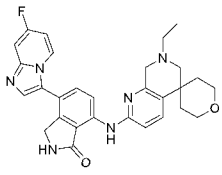

119

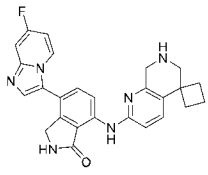

120

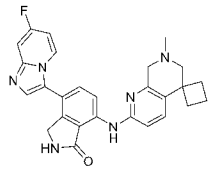

121

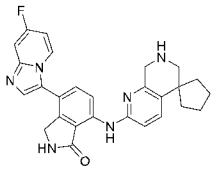

122

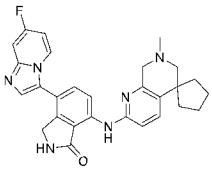

123

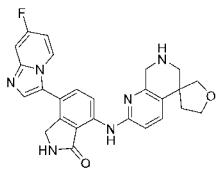

124

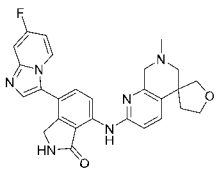

125

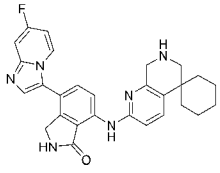

126

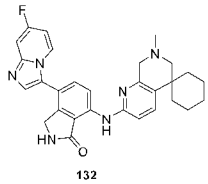

127

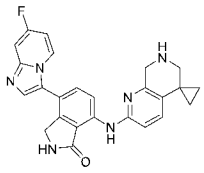

128

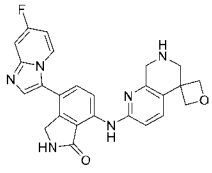

129

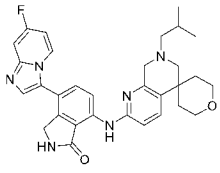

130

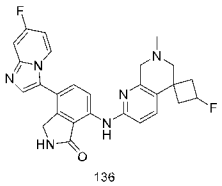

131

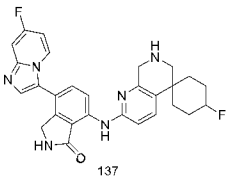

132

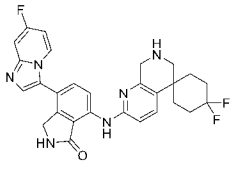

133

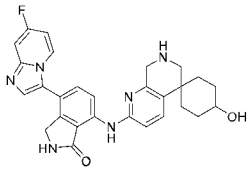

134

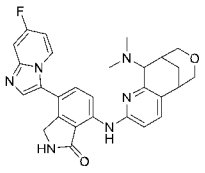

135

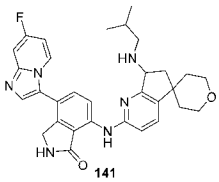

136

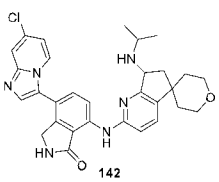

137

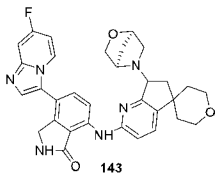

138

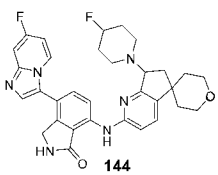

139

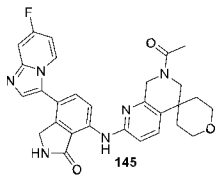

140

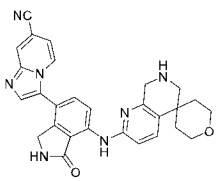

141

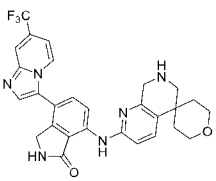

142

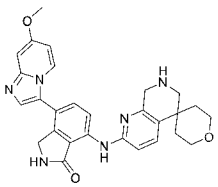

143

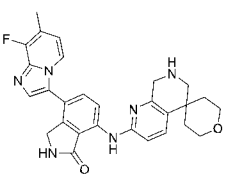

144

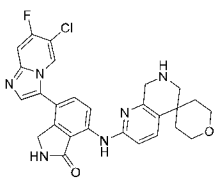

145

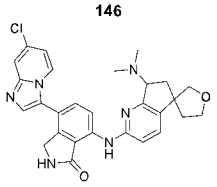

146

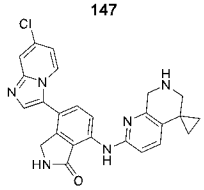

147

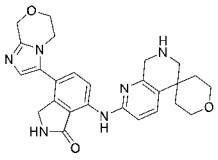

148

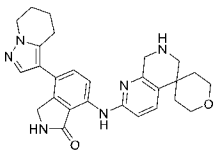

149

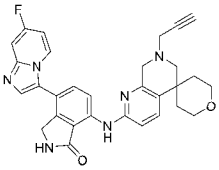

150

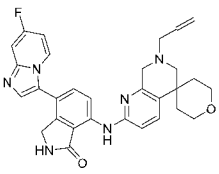

151

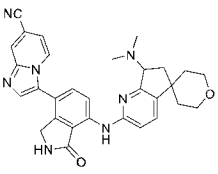

152

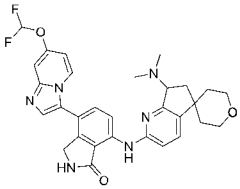

153

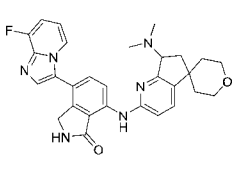

154

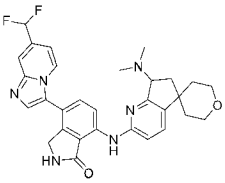

155

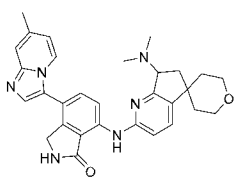

156

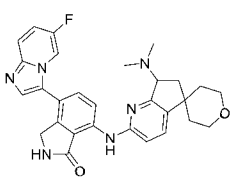

157

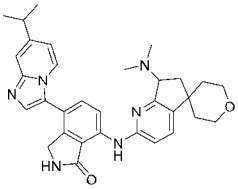

158

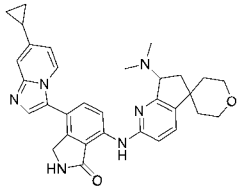

159

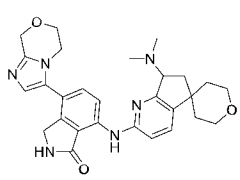

160

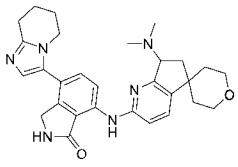

161

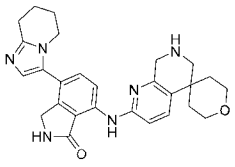

162

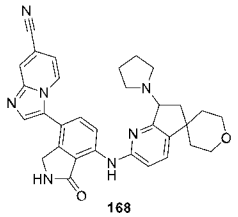

163

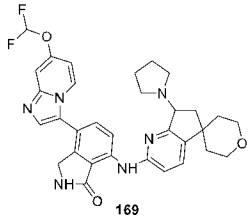

164

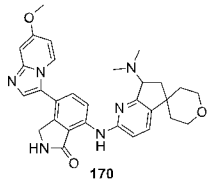

165

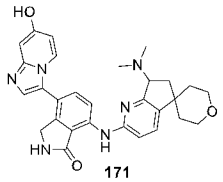

166

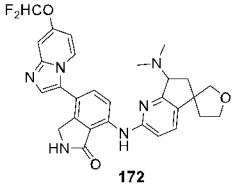

167

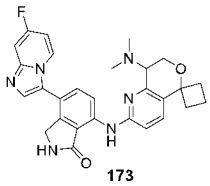

168

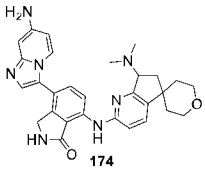

169

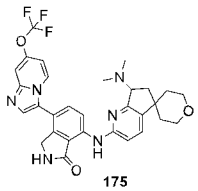

170

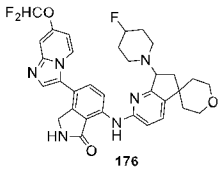

171

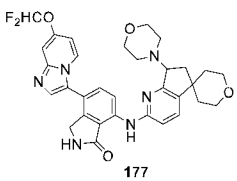

172

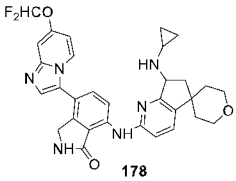

173

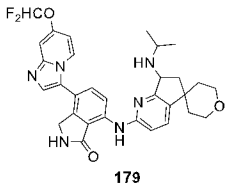

174

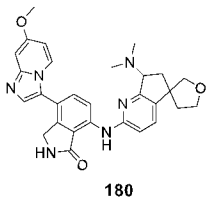

175

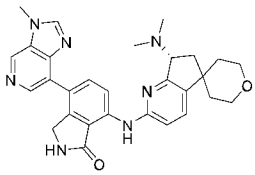

176

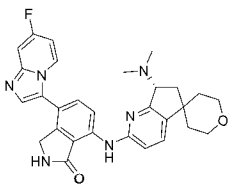

177

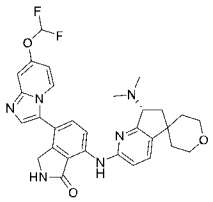

178


179

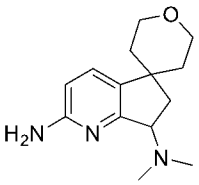
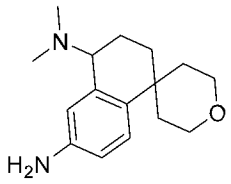
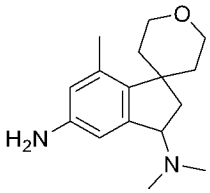
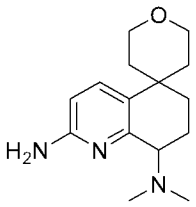
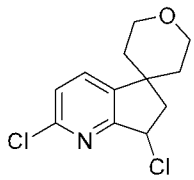
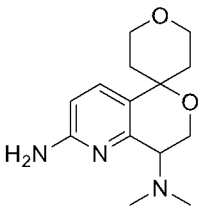
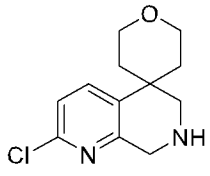
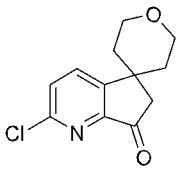
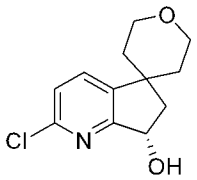
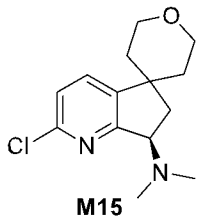

180


181


2B


158A

32. 合成权利要求 1-30 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代物、或药用盐，其中间体化合物选自：


M3、

M4、

M5、

M7、

M8、

M11、

M12、

M15-3、

M15-4 或

M15。

33. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物含有治疗有效量的权利要求 1-30 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、氘代物、或药用盐。

34. 权利要求 1-30 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药用盐或权利要求 32 所述的药物组合物在制备药物中的应用。

35. 根据权利要求 33 所述的应用，其特征在于，所述制备药物为在制备治疗和/或预防癌症的药物中的应用。

36. 根据权利要求 33 或 34 所述的应用，其特征在于，所述制备药物为在制备治疗和/或预防由 HPK1 介导的疾病的药物中的应用。

37. 根据权利要求 3334 任一项所述的应用，其特征在于，所述癌症或疾病选自乳腺癌、多发性骨髓瘤、膀胱癌、子宫内膜癌、胃癌、宫颈癌、横纹肌肉瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、多形性肺癌、卵巢癌、食管癌、黑色素瘤、结肠直肠癌、肝细胞瘤、头颈部肿瘤、肝胆管细胞癌、骨髓增生异常综合征、恶性胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、徐旺氏细胞瘤、肺鳞状细胞癌、苔藓样角化病、滑膜肉瘤、皮肤癌、胰腺癌、睾丸癌或脂肪肉瘤。

38. 一种治疗和/或预防疾病的方法，其特征在于，包括向治疗对象施用治疗有效量的权利要求 1-30 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药用盐或权利要求 32 所述的药物组合物。

39. 根据权利要求 37 所述的方法，其特征在于，所述治疗和/或预防的疾病为癌症。

40. 根据权利要求 37 或 38 所述的方法，其特征在于，所述治疗和/或预防的疾病为由 HPK1 介导的疾病。

41. 根据权利要求 37 或 38 所述的方法，其特征在于，所述的癌症或疾病选自乳腺癌、多发性骨髓瘤、膀胱癌、子宫内膜癌、胃癌、宫颈癌、横纹肌肉瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、多形性肺癌、卵巢癌、食管癌、黑色素瘤、结肠直肠癌、肝细胞瘤、头颈部肿瘤、肝胆管细胞癌、骨髓增生异常综合征、恶性胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、徐旺氏细胞瘤、肺鳞状细胞癌、苔藓样角化病、滑膜肉瘤、皮肤癌、胰腺癌、睾丸癌或脂肪肉瘤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/099307

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; C07D 209/44(2006.01)i; A61K 31/4035(2006.01)i; A61P 35/04(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS; WPABS; CNTXT; CJFD; VEN; WOTXT; USTXT; EPTXT; CNKI; PATENTICS; 万方, WANFANG; 超星读秀, CHAOXING DUXIU; ISI-Web of Science; STN-registry; STN-caplus: 贝达药业, 吴颢, 吴文茂, 张展, 许艳杰, 袁丁, 卢路, 王维, 朱小惯, 张泳, 张剑, 刘相来, 周伯君, 周全, 兰宏, 王家炳, 丁列明, 造血祖细胞激酶1, 丝裂原活化蛋白激酶1, 异吲哚啉酮, 肿瘤, 癌, HPK1, MAP4K1, +isoindolinone+, cancer, tumor, 结构式(I), structural formula (I)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021050964 A1 (NIMBUS SATURN, INC.) 18 March 2021 (2021-03-18) claims 1, 26, 28-33, description, table 8	1-37
A	US 2005026976 A1 (ABBOTT LAB) 03 February 2005 (2005-02-03) entire document	1-27
A	WO 2019164847 A1 (INCYTE CORP.) 29 August 2019 (2019-08-29) entire document	1-37
A	CN 109721620 A (NANJING TRANSTHERA BIOSCIENCES CO., LTD.) 07 May 2019 (2019-05-07) entire document	1-37

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
08 September 2023	**22 September 2023**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/099307

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **38-41**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 38-41 set forth a method for treating and/or preventing a disease, which falls within methods for treatment of a living human or animal body, that is, falls within the cases set out in PCT Rule 39.1(iv) for which an international search is not required.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/099307

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021050964	A1	18 March 2021	US	2021078998	A1	18 March 2021
				US	11034694	B2	15 June 2021
				US	2021078996	A1	18 March 2021
				US	11548890	B1	10 January 2023
				IL	291244	A	01 May 2022
				CA	3150108	A1	18 March 2021
				US	2021087189	A1	25 March 2021
				US	11028085	B2	08 June 2021
				KR	20220105631	A	27 July 2022
				EP	4027995	A1	20 July 2022
				EP	4027995	A4	23 August 2023
				BR	112022004451	A2	21 June 2022
				JP	2022547719	A	15 November 2022
				US	2021087190	A1	25 March 2021
				US	11021481	B2	01 June 2021
				TW	202126647	A	16 July 2021
				AU	2020347274	A1	31 March 2022
				US	2021078997	A1	18 March 2021
				US	11078201	B2	03 August 2021
				AR	119954	A1	26 January 2022
				IN	202217013163	A	01 July 2022
				CN	114945366	A	26 August 2022
				HK	40070563	A0	28 October 2022
				VN	90775	A	25 November 2022
US	2005026976	A1	03 February 2005	US	7129260	B2	31 October 2006
WO	2019164847	A1	29 August 2019	US	2019256520	A1	22 August 2019
				US	10752635	B2	25 August 2020
				TW	202000669	A	01 January 2020
				AR	114328	A1	19 August 2020
CN	109721620	A	07 May 2019	CN	109721620	B	13 May 2022

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/099307

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i; C07D 209/44(2006.01)i; A61K 31/4035(2006.01)i; A61P 35/04(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNABS;WPABS;CNTXT;CJFD;VEN;WOTXT;USTXT;EPTXT;CNKI;PATENTICS;万方;超星读秀;ISI-Web of Science;STN-registry;STN-caplus：贝达药业，吴颢，吴文茂，张展，许艳杰，袁丁，卢路，王维，朱小惯，张泳，张剑，刘相来，周伯君，周全，兰宏，王家炳，丁列明，造血祖细胞激酶1，丝裂原活化蛋白激酶1，异吲哚啉酮，肿瘤，癌，HPK1，MAP4K1，+isoindolinone+，cancer，tumor，结构式（I）

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2021050964 A1 (NIMBUS SATURN INC) 2021年3月18日 (2021-03-18) 权利要求1、26、28-33，说明书表8	1-37
A	US 2005026976 A1 (ABBOTT LAB) 2005年2月3日 (2005-02-03) 全文	1-27
A	WO 2019164847 A1 (INCYTE CORP) 2019年8月29日 (2019-08-29) 全文	1-37
A	CN 109721620 A (南京药捷安康生物科技有限公司) 2019年5月7日 (2019-05-07) 全文	1-37

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年9月8日	2023年9月22日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 蒋薇薇 电话号码 (+86) 0512-88996871

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/099307

第II栏　某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1. ☑ 权利要求： 38-41
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

权利要求38-41请求保护一种治疗和/或预防疾病的方法，上述方法属于对有生命的人体或动物体的治疗方法，即属于PCT实施细则39.1（iv）中所列的无需进行国际检索的情形。

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/099307

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2021050964	A1	2021年3月18日	US	2021078998	A1	2021年3月18日
				US	11034694	B2	2021年6月15日
				US	2021078996	A1	2021年3月18日
				US	11548890	B1	2023年1月10日
				IL	291244	A	2022年5月1日
				CA	3150108	A1	2021年3月18日
				US	2021087189	A1	2021年3月25日
				US	11028085	B2	2021年6月8日
				KR	20220105631	A	2022年7月27日
				EP	4027995	A1	2022年7月20日
				EP	4027995	A4	2023年8月23日
				BR	112022004451	A2	2022年6月21日
				JP	2022547719	A	2022年11月15日
				US	2021087190	A1	2021年3月25日
				US	11021481	B2	2021年6月1日
				TW	202126647	A	2021年7月16日
				AU	2020347274	A1	2022年3月31日
				US	2021078997	A1	2021年3月18日
				US	11078201	B2	2021年8月3日
				AR	119954	A1	2022年1月26日
				IN	202217013163	A	2022年7月1日
				CN	114945366	A	2022年8月26日
				HK	40070563	A0	2022年10月28日
				VN	90775	A	2022年11月25日
US	2005026976	A1	2005年2月3日	US	7129260	B2	2006年10月31日
WO	2019164847	A1	2019年8月29日	US	2019256520	A1	2019年8月22日
				US	10752635	B2	2020年8月25日
				TW	202000669	A	2020年1月1日
				AR	114328	A1	2020年8月19日
CN	109721620	A	2019年5月7日	CN	109721620	B	2022年5月13日