

(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
2021 年 12 月 9 日 (09.12.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/244505 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 405/14 (2006.01) *C07D 409/14* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) *C07D 471/10* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/097583

(22) 国际申请日: 2021 年 6 月 1 日 (01.06.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202010486394.1 2020年6月1日 (01.06.2020) CN
202010947590.4 2020年9月10日 (10.09.2020) CN
202110587528.3 2021年5月27日 (27.05.2021) CN

(71) 申请人: 微境生物医药科技(上海)有限公司 (WIGEN BIOMEDICINE TECHNOLOGY (SHANGHAI) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区自由贸易试验区李冰路 67 弄 11 号, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 谢雨礼(XIE, Yuli); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区李冰路 67 弄 11 号, Shanghai 201203 (CN)。 吴应鸣(WU, Yingming); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区李冰路 67 弄 11 号, Shanghai 201203 (CN)。 樊后兴(FAN, Houxing); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区李冰路 67 弄 11 号, Shanghai 201203 (CN)。 钱立晖(QIAN, Lihui); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区李冰路 67 弄 11 号, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路 681 号外经大厦 21 楼, Shanghai 200032 (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,

CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, 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, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, 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, MK, MT, NL, NO, 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)。

根据细则 4.17 的声明:

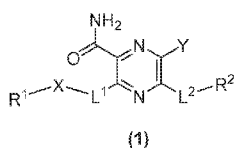
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))
- 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: NEW PYRAZINE COMPOUND

(54) 发明名称: 新型吡嗪化合物



(57) Abstract: The present invention relates to a compound as represented by general formula (1), and a preparation method therefor, and the use of the compound as represented by general formula (1) and an isomer, a crystal form, a pharmaceutically acceptable salt, a hydrate or a solvate thereof as an EGFR inhibitor in the preparation of a drug against EGFR-related diseases, such as tumors.

(57) 摘要: 涉及一种通式(1)所示的化合物及其制备方法, 及通式(1)化合物及其异构体、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物作为 EGFR 抑制的在抗肿瘤等 EGFR 相关疾病的药物制备中的用途。



WO 2021/244505 A1

新型吡嗪化合物

本申请要求申请日为 2020 年 6 月 1 日的中国申请 CN202010486394.1、申请日为 2020 年 9 月 10 日的中国申请 CN202010947590.4 和申请日为 2021 年 5 月 27 日的中国专利申请 CN202110587528.3 的优先权。本申请引用上述中国申请的全文。

技术领域

本发明属涉及药物化学领域，更具体而言，涉及一类吡嗪化合物，及其制备方法和该类化合物作为 EGFR 抑制剂在制备抗肿瘤药物中的用途。

背景技术

肺癌是常见的恶性肿瘤之一，每年全球新发肺癌病例数约在 160 万，因肺癌导致的死亡患者每年约在 140 万。而其中，非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）约占肺癌总数的 80%-85%左右（*Nature*, 2018, 553, 446-454）。

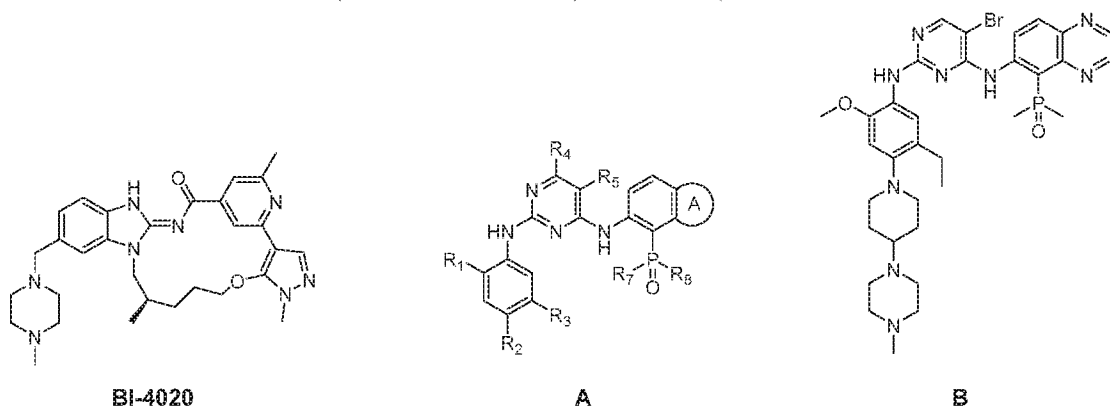
EGFR 蛋白家族是一类蛋白激酶，负责传导促有丝分裂信号，在生长发育中发挥了重要的作用。大量的体外肿瘤细胞，动物模型以及人类肿瘤样本的分析和研究表明 EGFR 家族蛋白的突变导致人类肿瘤发展，是多种癌症发生和发展的重要诱因之一。因此靶向和抑制 EGFR 突变蛋白的活性是治疗相关肿瘤的重要手段。

研究显示 EGFR 基因突变在大约 12 到 47%的非小细胞肺癌中能够被发现。在非小细胞肺癌中，两类最常见的 EGFR 基因突变为外显子 19 缺失（del19）和在外显子 21 中的 L858R 错译（L858 missense mutation）突变。这两类突变会导致 EGFR 蛋白不依赖配体而持续激活。虽然具有 EGFR 蛋白 Del19 或 L858R 突变的 NSCLC 患者对于 EGFR 蛋白激酶抑制剂（EGFR TKI）例如 erlotinib、gefitinib、afatinib 或 osimertinib 的靶向治疗更为敏感，能够在临床上获得较高的（60-85%左右）的客观缓解率（objective response rate, ORR），但是这一响应通常不会持续太久，大多数使用第一代或第二代 EGFR TKIs 的患者会在约 11 个月时发生疾病进展。耐药分析显示在大约 50-70%耐药患者中，耐药分子机制是 EGFR 基因获得第二种突变，称为 T790M 突变（T790M+）（*Cancer Discov.* 2012, 2, 872-5）。这一二次突变使第一代和第二代 EGFR TKIs 对于突变肿瘤细胞失去抑制活性。

Osimertinib 作为第三代共价 EGFR TKI，被开发用来治疗具有 EGFR del19 和 L858R 突变并伴随或不伴随 T790M 突变的肿瘤。虽然 osimertinib 针对 T790M 突变导致的耐药具有较高的响应率，然而，大约 70%的患者最终也会发生耐药，疾病会在大约 10 个月后

再次进展 (*Lung Cancer*. 2017, 108, 228-231)。对第三代 EGFR TKI 耐药的分子机制研究显示,在大约 20-40% 经历 osimertinib 治疗并复发的病人中,一个主要的耐药机制是 *EGFR* 基因获得第三重突变,即 C797S 突变。而且,在经过第三代 EGFR TKI 治疗后,具有 *EGFR* del19/L858R T790M C797S 突变体的患者已不能再对第一代、第二代或第三代 EGFR TKIs 响应。2015 年 Thress 等人首次报道了基于 15 例患者对于 osimertinib 的耐药分析,发现其中约有 40% 的耐药由 C797S 突变而来 (*Nature Medicine*, 2015, 21, 560-562)。2017 年 ASCO, Piotrowska 和周彩存各报道了 23 例和 99 例患者耐药分析,两者的分析结果都显示大约有 22% 左右的耐药由 C797S 突变引起。所以靶向抑制 *EGFR* del19/L858R T790M C797S 突变能够克服 osimertinib 耐药,但目前还未有上市的 EGFR TKI 能够抑制 *EGFR* del19/L858R T790M C797S 突变体,所以研究和发现第四代 EGFR TKI 来满足这一尚未被满足的临床需求非常迫切。

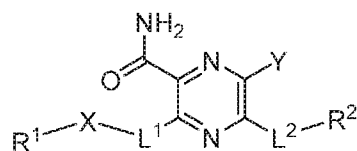
EGFR del19/L858R T790M C797S 突变体作为经第三代 EGFR TKI 治疗后新浮现的 EGFR 突变体, 目前的研究还不是很多。目前只有少数第四代 EGFR TKI 被报道能够抑制 EGFR del19/L858R T790M C797S 突变体。比如 Boehringer Ingelheim 报道了一类大环化合物 BI-4020 具有抗 EGFR del19/L858R T790M C797S 突变体活性以及体内抗肿瘤活性 (*J Med Chem.* 2019, 62, 10272-10293)。而专利 WO2019/015655 中, 报道了一类芳基磷氧化物具有抗 EGFR del19/L858R T790M C797S 突变体活性以及体内抗肿瘤活性。其通式 A 及代表化合物 B(专利中实施例 41)结构如下(式中各符号的定义请参照该专利):



目前,研究和发现具有针对 EGFR del19/L858R T790M C797S 突变活性好的化合物存在迫切的需求。

发明内容

本发明旨在提供一种通式(1)所示的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物；



(1)

通式(1)中:

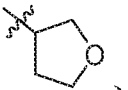
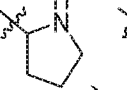
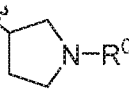
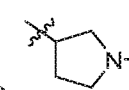
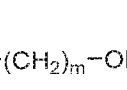
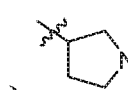
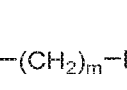
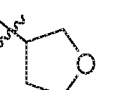
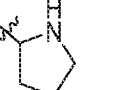
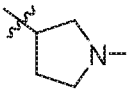
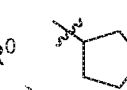
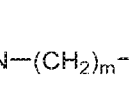
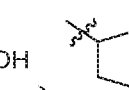
Y 为 (3-11 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基或(5-10 元)杂芳基, 其中所述杂环烷基、芳基和杂芳基可任选被 1 个或多个下列基团取代: -H、卤素、 $-R^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-(CH_2)_nOR^4$ 、 $-(CH_2)_nNR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-NR^5S(O)_2R^4$ 、 $-S(O)_pR^4$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 和 $-O-CH_2-O-$;

L^1 为 $-O-$ 或 $-NH-$;

X 为(C6-C14)亚芳基或(5-11 元)亚杂芳基, 其中所述亚芳基和亚杂芳基可任选被 1 个或多个下列基团取代: -H、卤素、(C1-C6)烷基、(C3-C6)环烷基、(C1-C6)烷氧基和(C1-C6)卤代烷氧基;

R^1 为-H、卤素、 $-(CH_2)_nNR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-O(CH_2)_mNR^6R^7$ 、 $-N(R^5)(CH_2)_mNR^6R^7$ 、(C1-C6)烷氧基、 $-CH_2-$ (3-15 元)杂环烷基或(3-15 元)杂环烷基, 其中所述烷氧基和杂环烷基可任选被 1 个或多个下列基团取代: -H、 $-R^4$ 、 $-(CH_2)_nNR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-O(CH_2)_mNR^6R^7$ 、 $-N(R^5)(CH_2)_mNR^6R^7$ 和 $-R^3$;

L^2 为 $-O-$ 、 $-NH-$ 或者化学键;

R^2 为(C1-C6)烷基、(C3-C14)环烷基、(C6-C14)芳基、(3-4 元)杂环烷基、, , , , , , ,  或(6-11 元)杂环烷基; 其中所述烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、, , , , ,  和  可任选被 1 个或多个下列基团取代: -H、卤素、 $-R^4$ 、 $-(CH_2)_nOR^4$ 、 $-(CH_2)_nNR^4R^5$ 、 $-OR^4$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-NR^5S(O)_2R^4$ 、 $-S(O)_pR^4$ 和 $-S(O)_2NR^4R^5$;

R^3 为(3-11 元)杂环烷基, 其中所述杂环烷基可任选被 1 个或多个下列基团取代: -H、 $-CD_3$ 、 $-R^4$ 、 $-OR^4$ 和 $-NR^4R^5$;

R^4 和 R^5 各自独立地为-H、(C1-C6)烷基或(C3-C14)环烷基;

R^6 和 R^7 各自独立地为-H、(C1-C6)烷基或(C3-C14)环烷基, 或 R^6 和 R^7 与其连接的 N

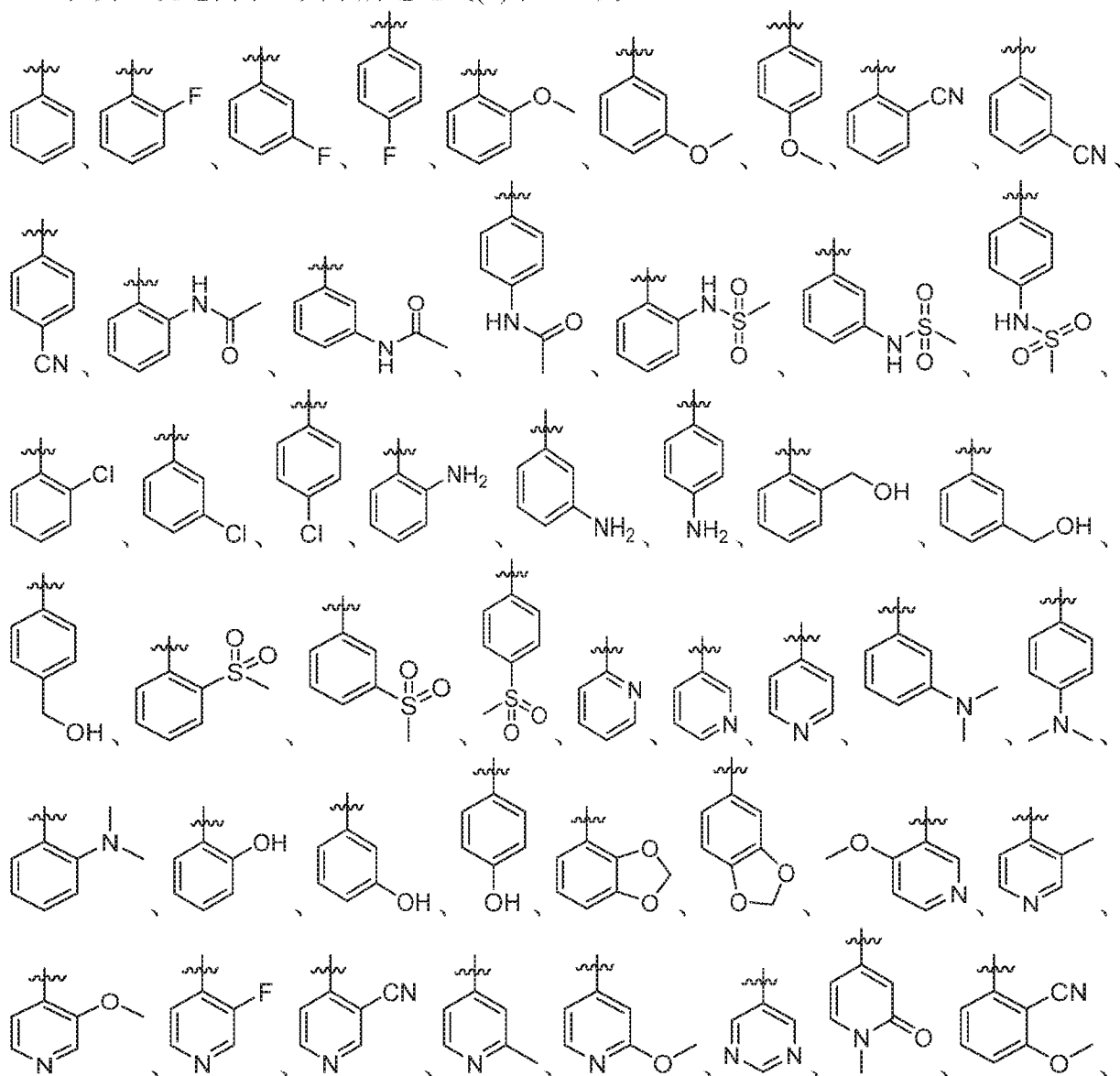
原子能够共同组成一个(3-11 元)杂环烷基, 此杂环烷基可任选被 1 个或多个下列基团取代: -H、-CD₃、卤素、-R⁴和-OR⁴;

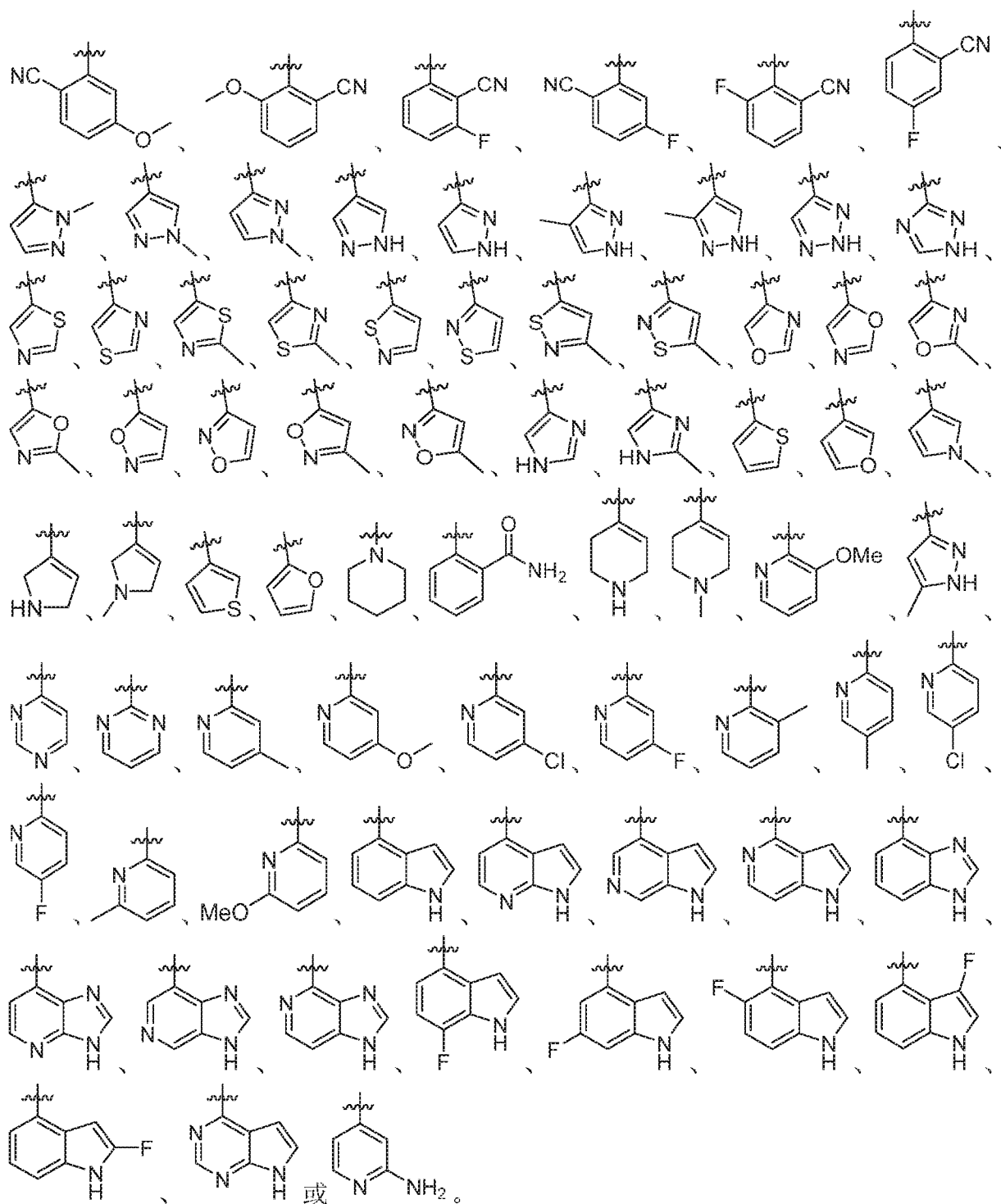
R⁰ 为(C1-C6)烷基或(C3-C14)环烷基; 和

p 为 0、1 或 2 的整数, n 为 0、1、2 或 3 的整数, m 为 1、2 或 3 的整数。

在另一优选例中, 其中所述通式(1)中, Y 为(5-6 元)杂环烷基、苯基或(5-9 元)杂芳基, 其中所述杂环烷基、苯基和杂芳基可任选被 1 个或多个下列基团取代: -H、-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-OCH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-NHCOCH₃、-NHSO₂CH₃、-CH₃、-CONH₂、-CH₂OH 和 -O-CH₂-O-。

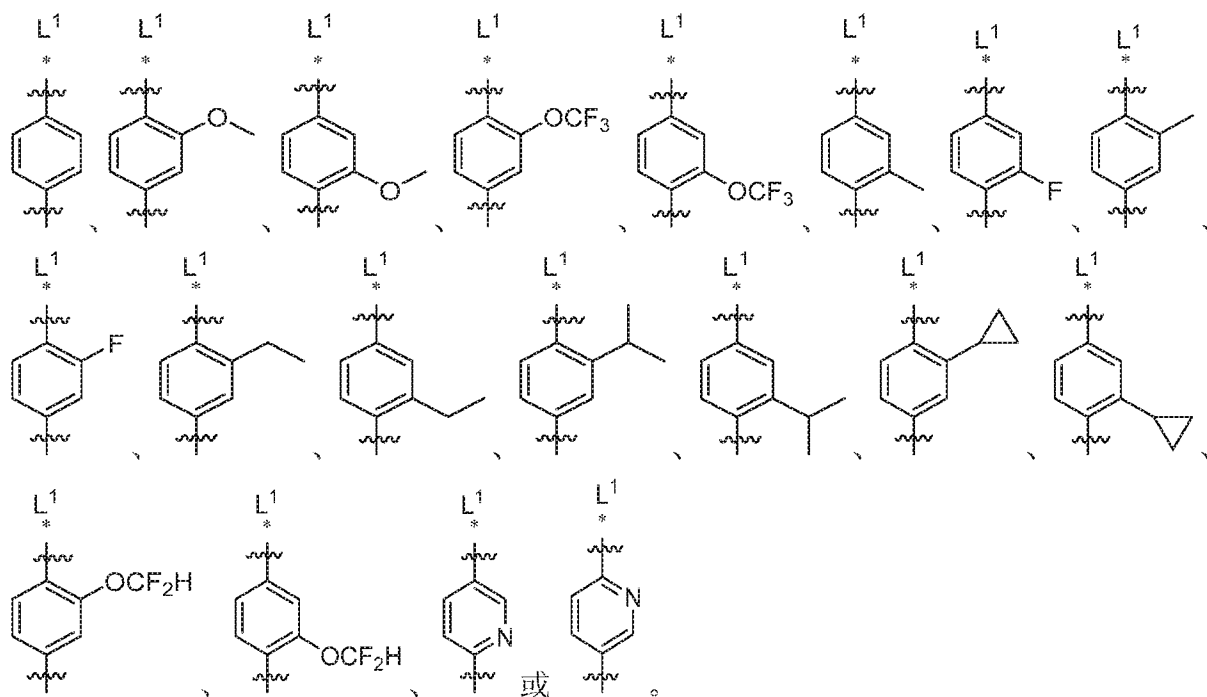
在另一优选例中, 其中所述通式(1)中, Y 为:



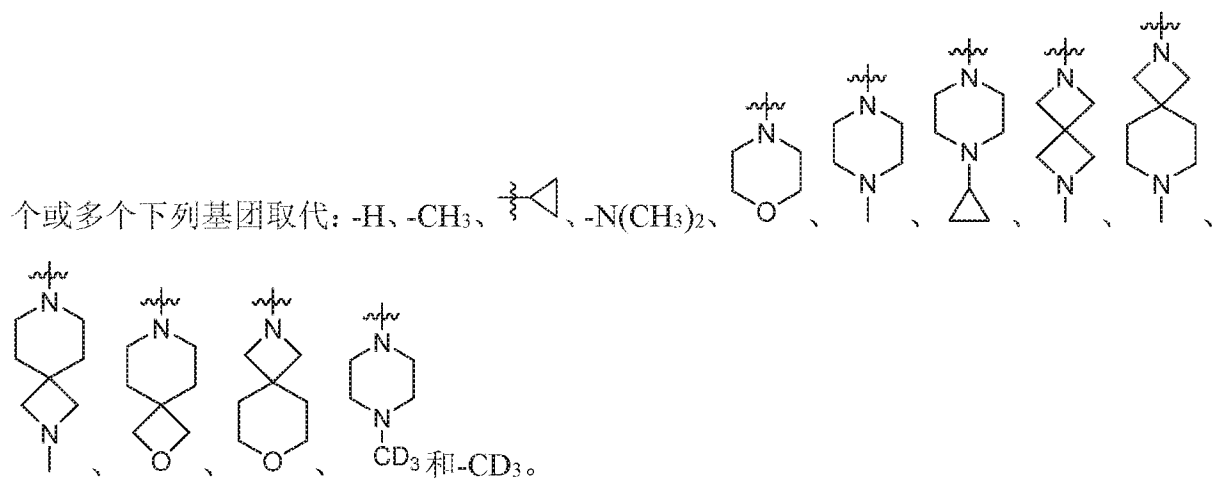
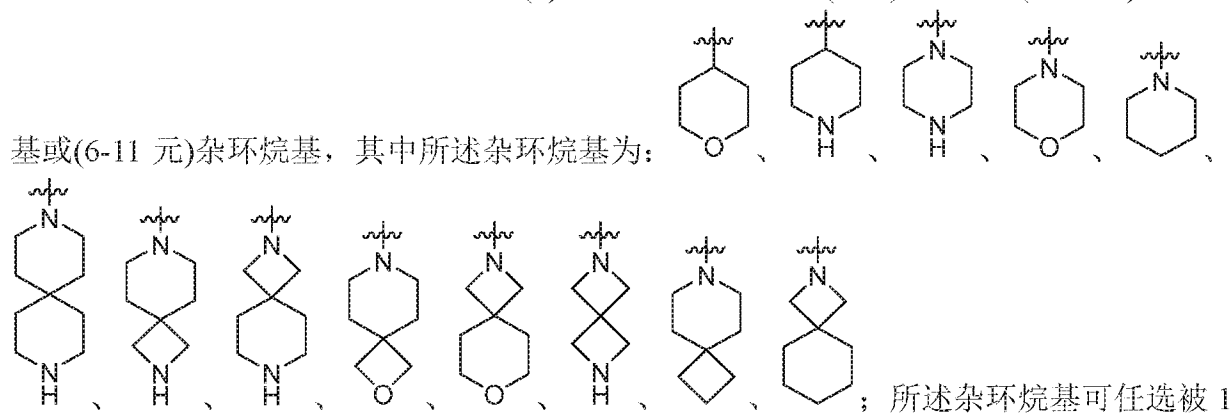


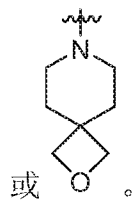
在另一优选例中,其中所述通式(1)中,X 为亚苯基或6元亚杂芳基,其中所述亚苯基和亚杂芳基可任选被1个或多个下列基团取代:-H、-F、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、、-OCH₃、-OCF₂H 和-OCF₃。

在另一优选例中, 其中所述通式(1)中, X 为:

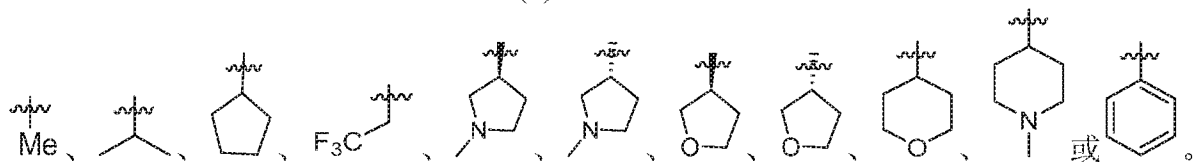


在另一优选例中，其中所述通式(1)中， R^1 为： $-H$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-(6-11)$ 元杂环烷基或(6-11元)杂环烷基，其中所述杂环烷基为：

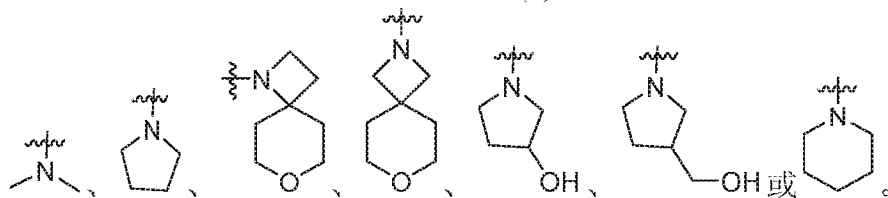




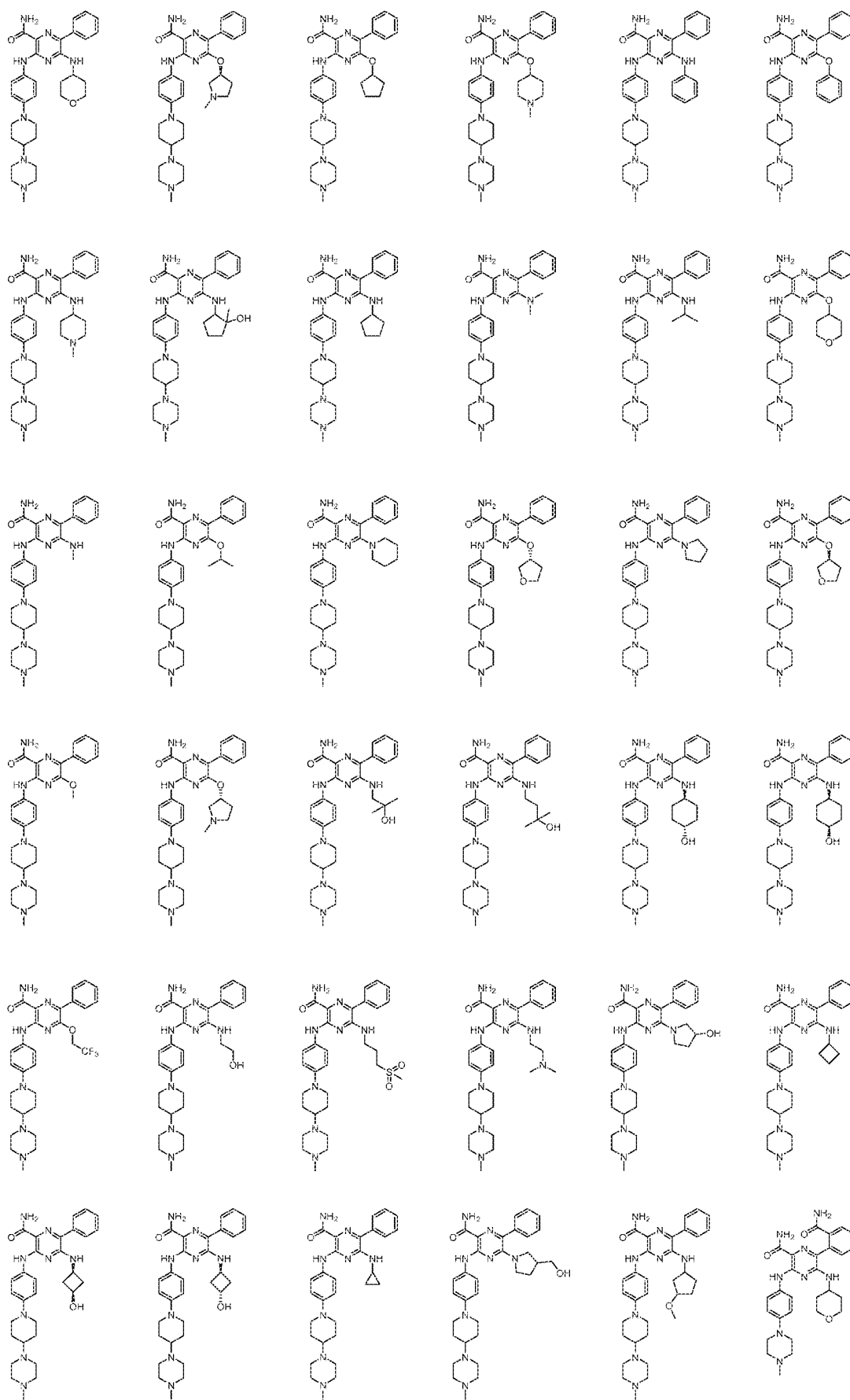
在另一优选例中，其中所述通式(1)中，当 L^2 为：-O-时， R^2 为：

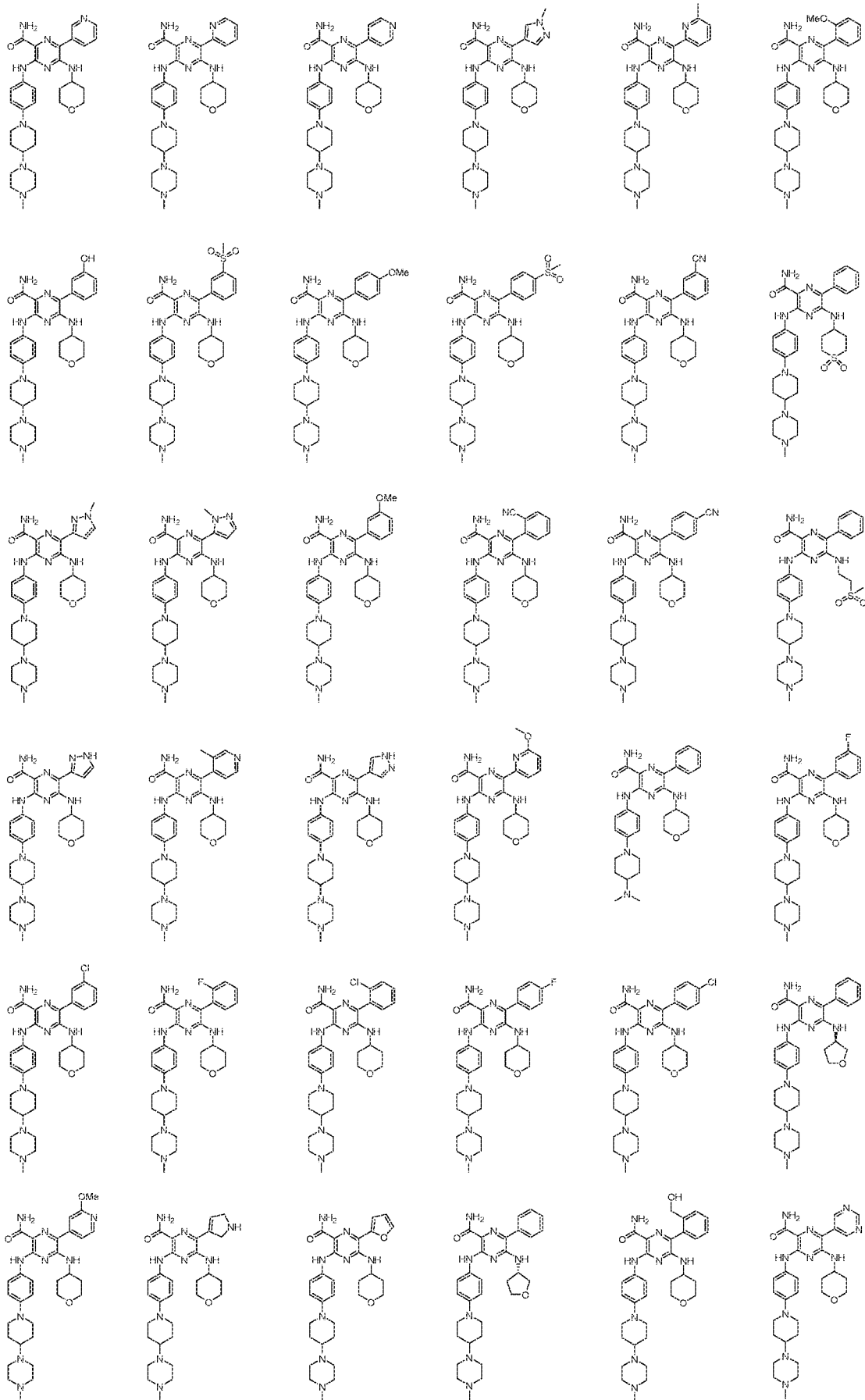


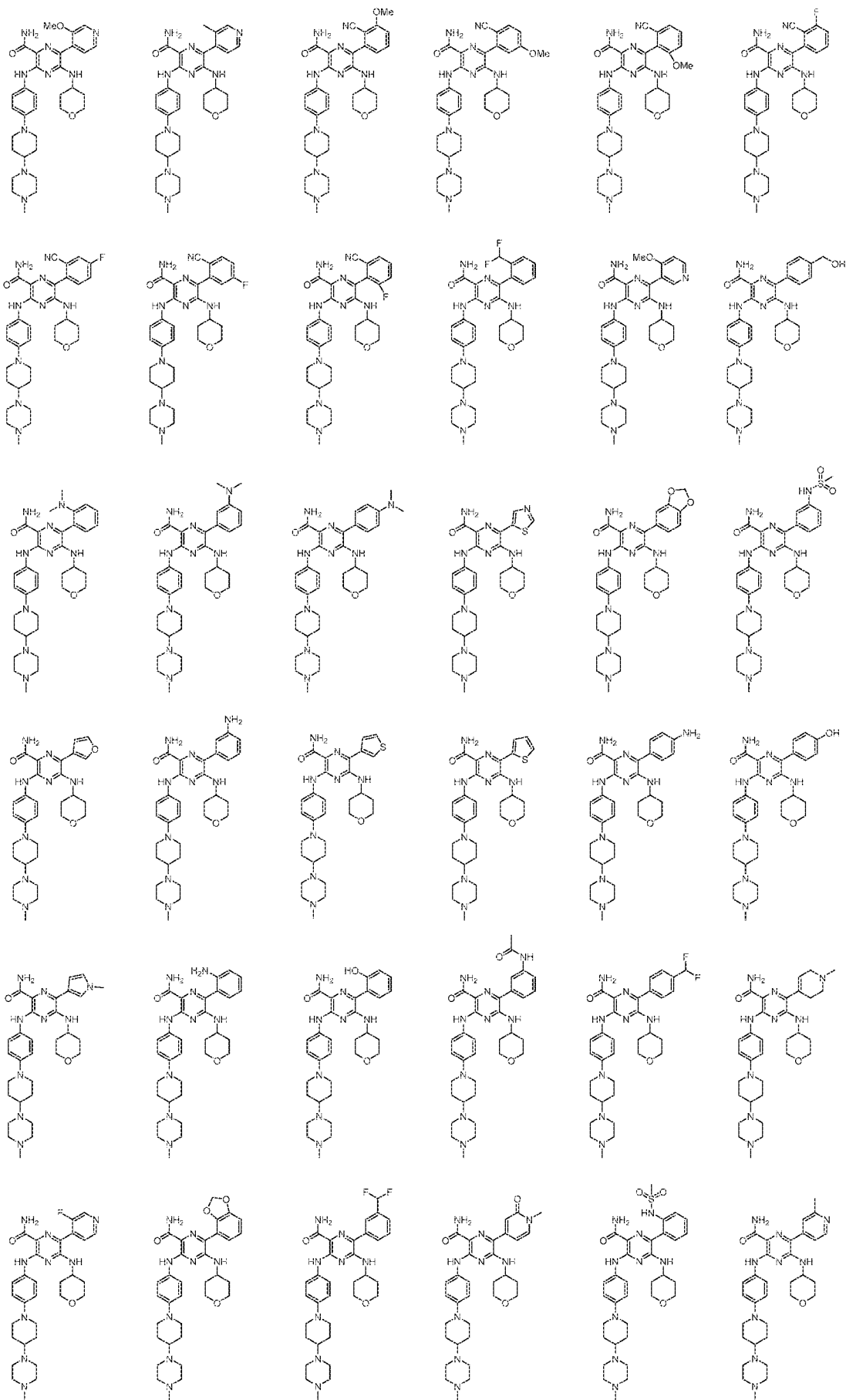
在另一优选例中，其中所述通式(1)中，当 L^2 为：化学键时， R^2 为：

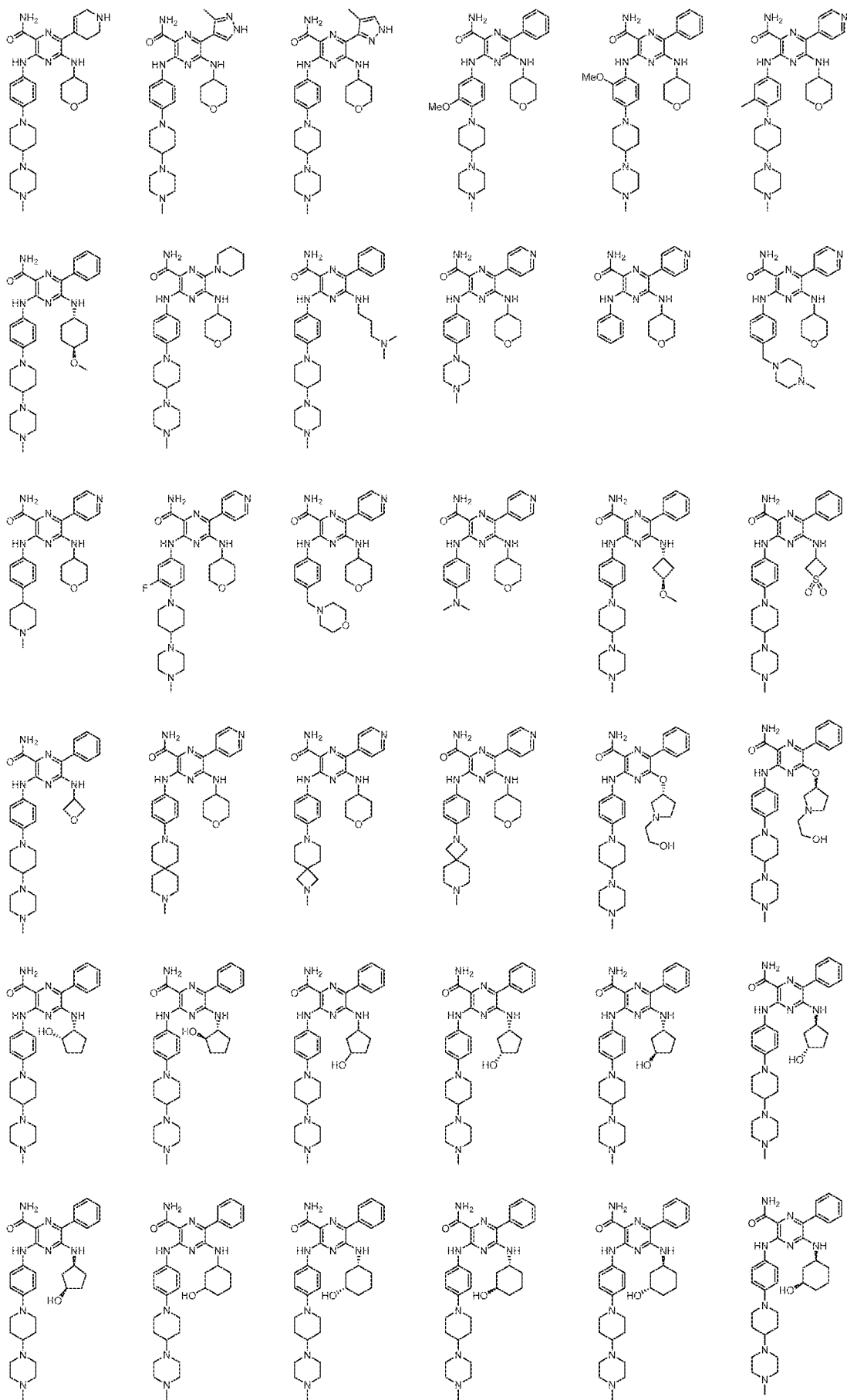


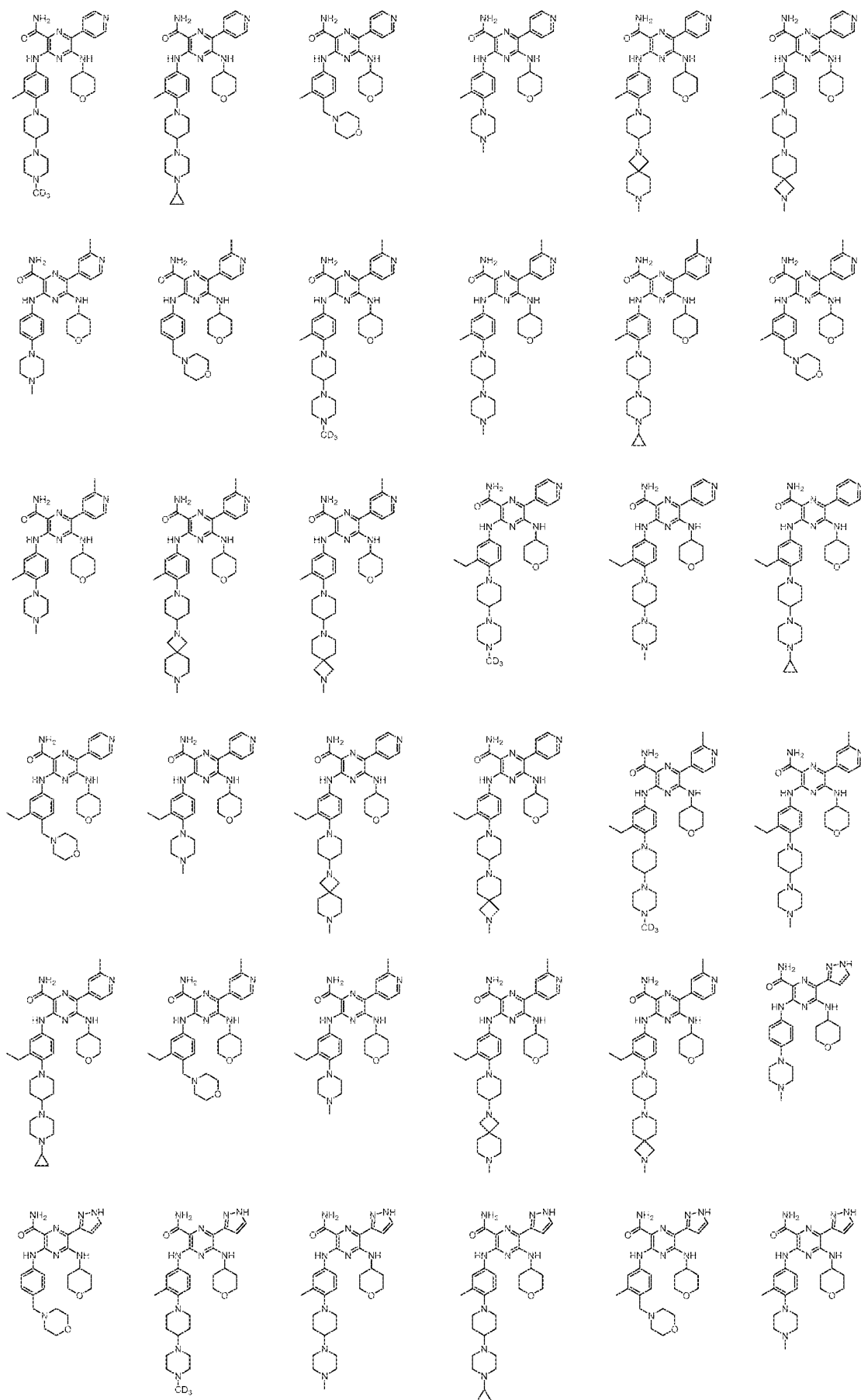
在各种不同实施方式中，本发明代表性化合物具有以下结构之一：

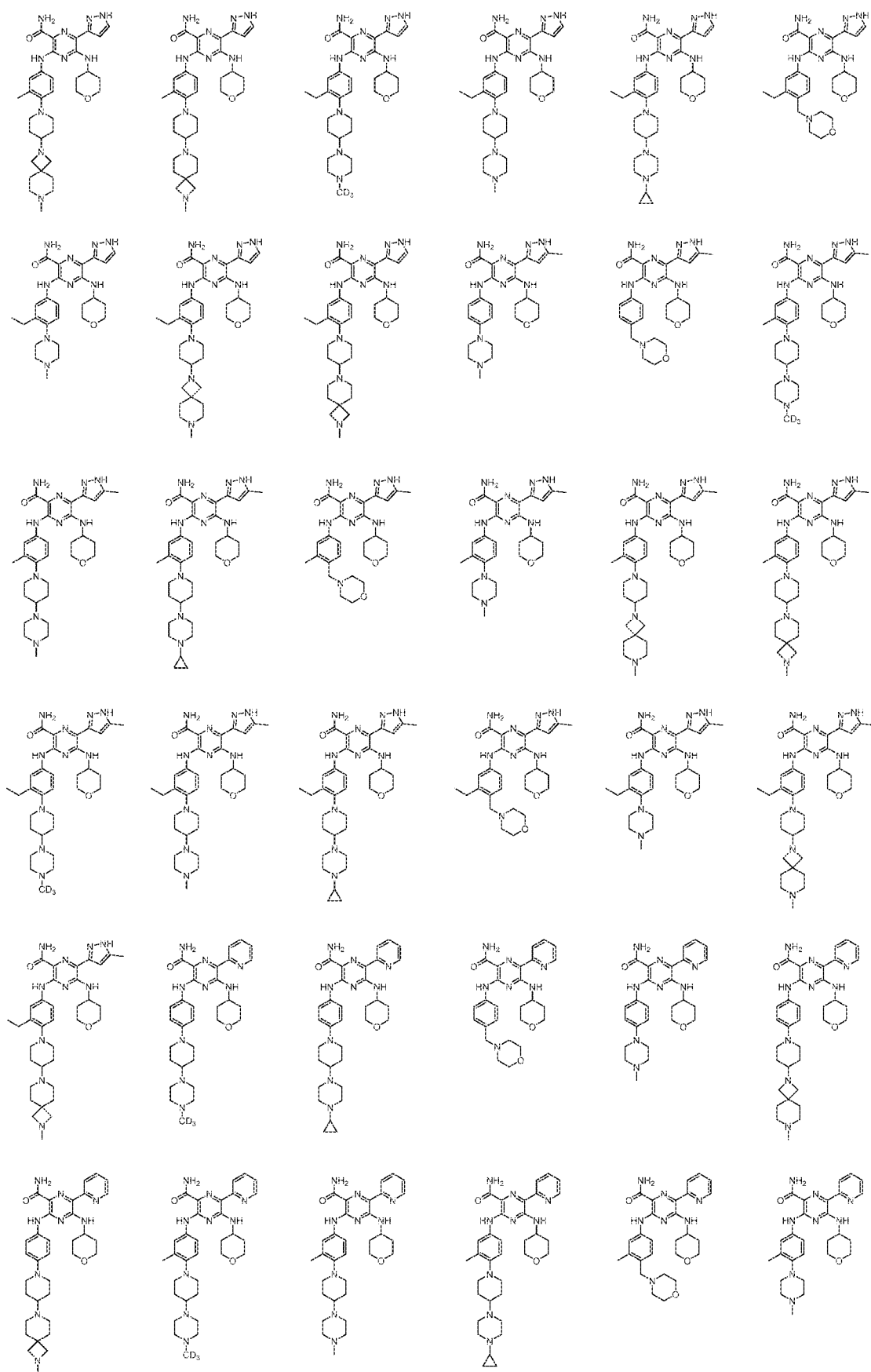


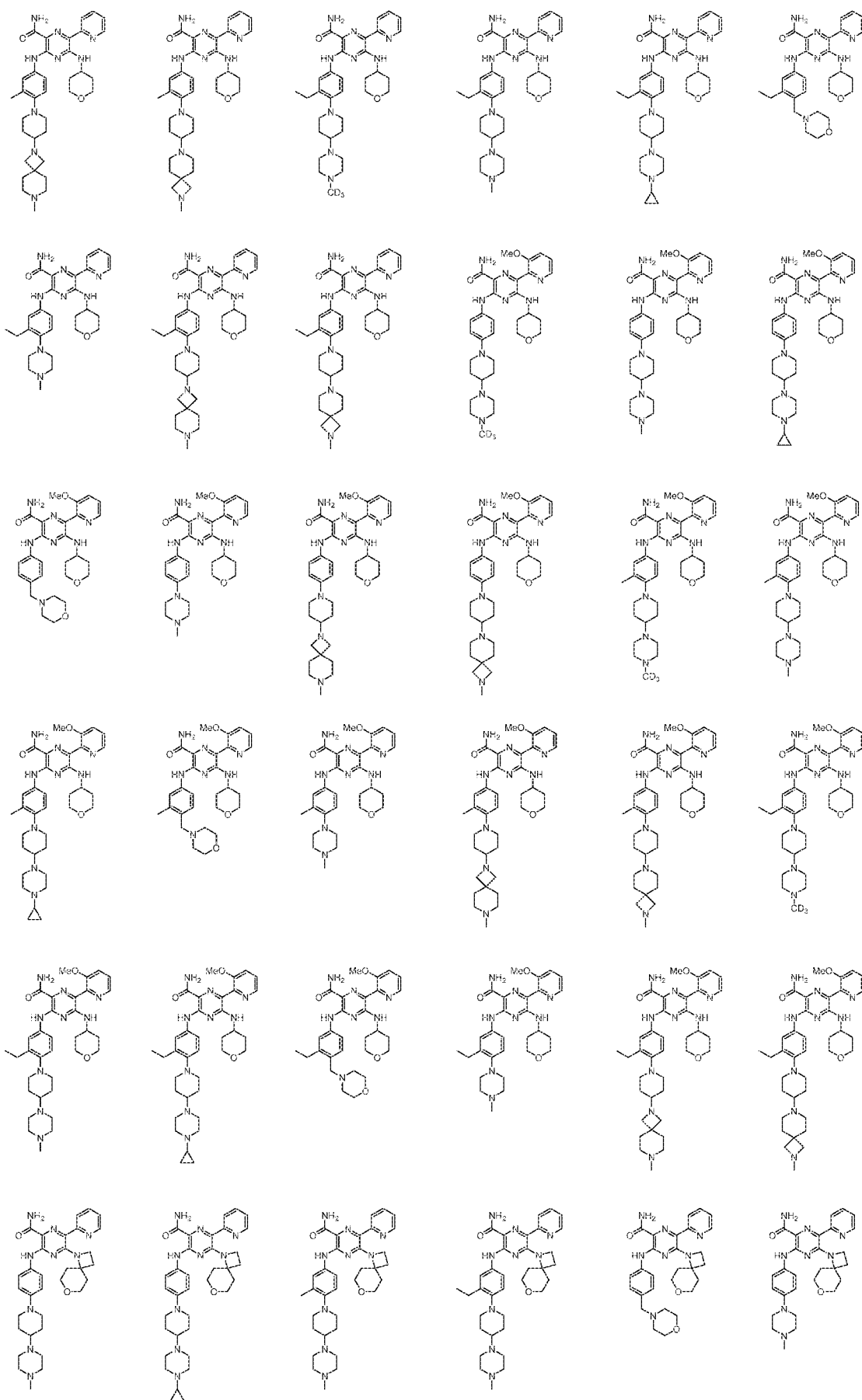


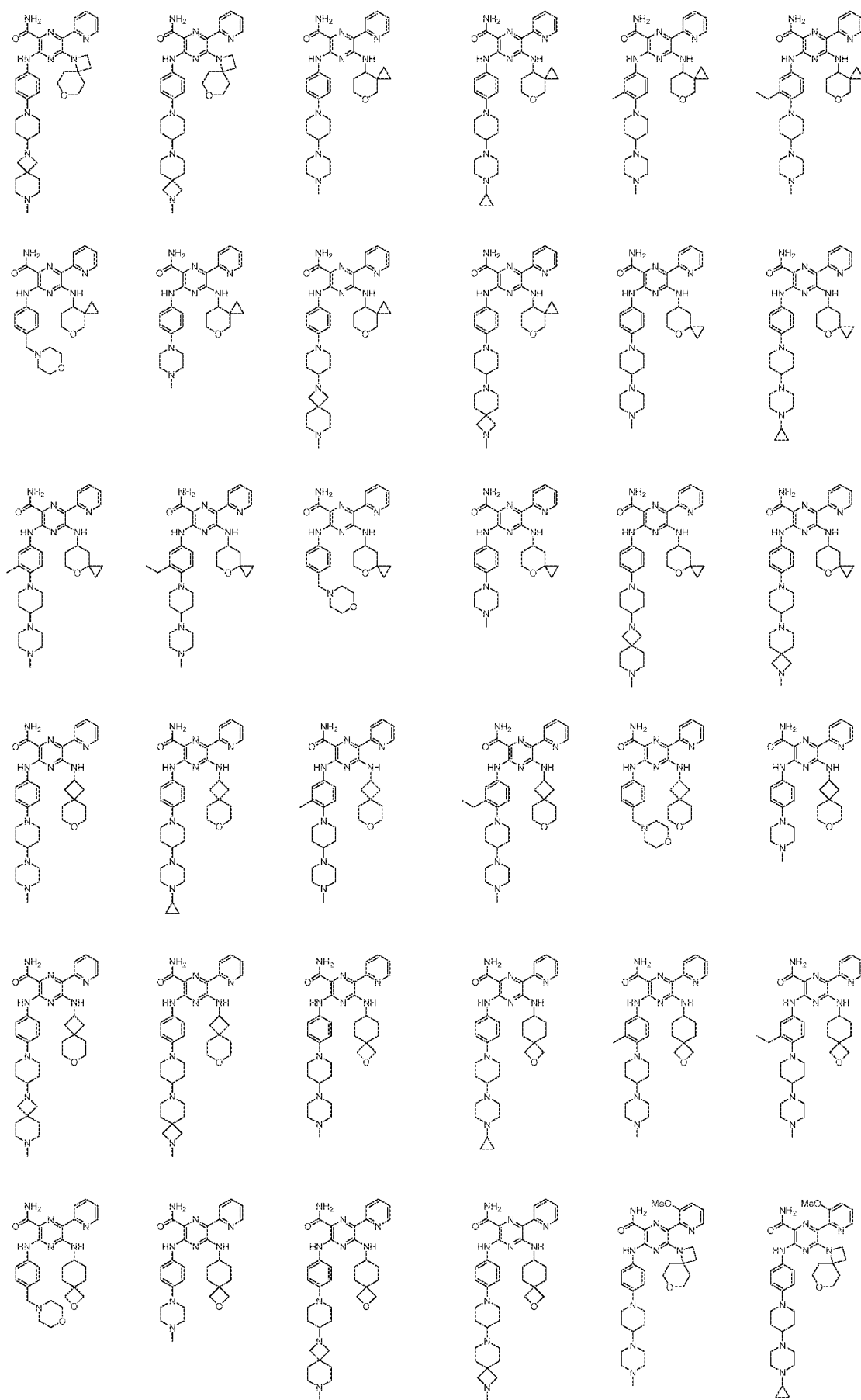


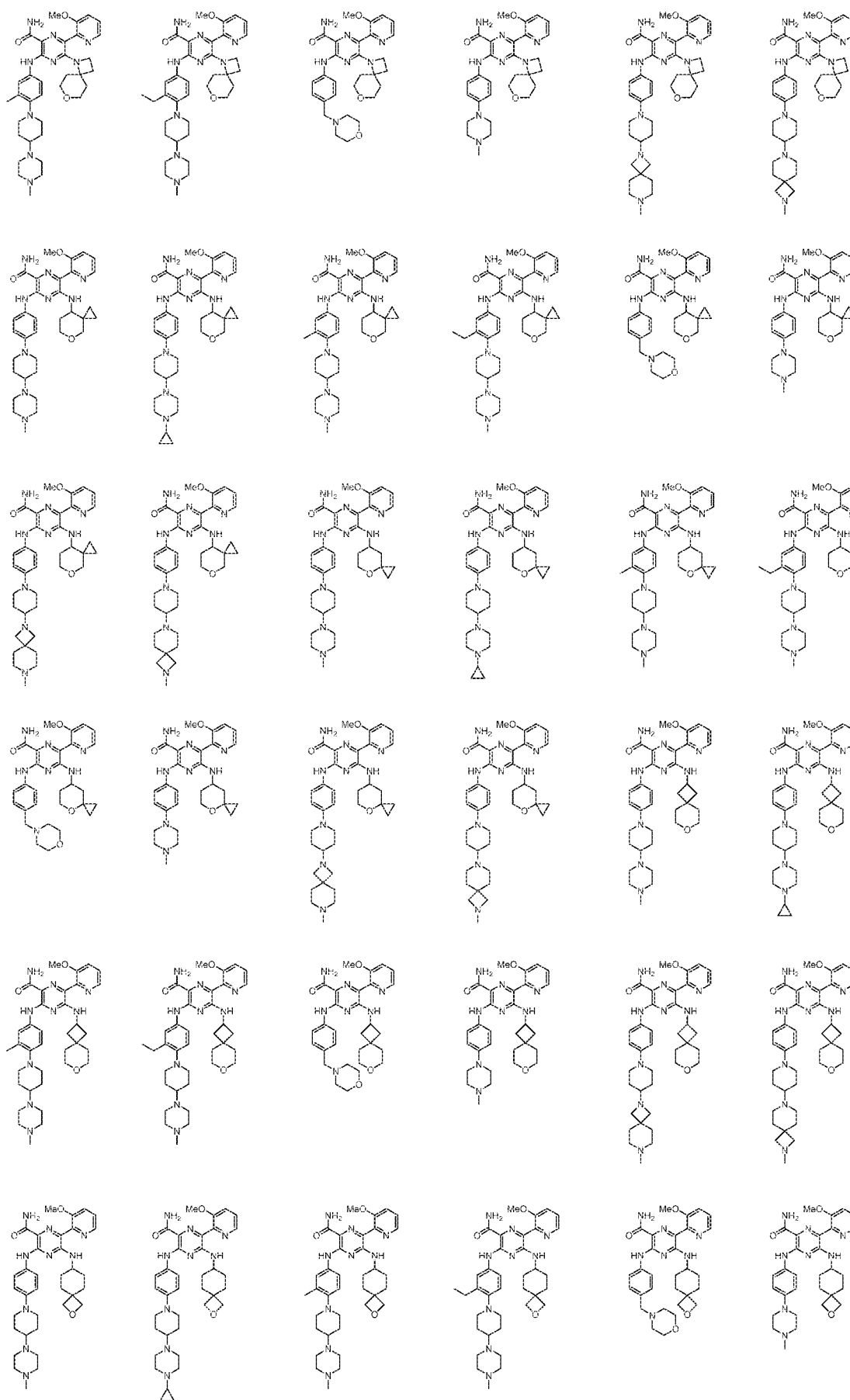


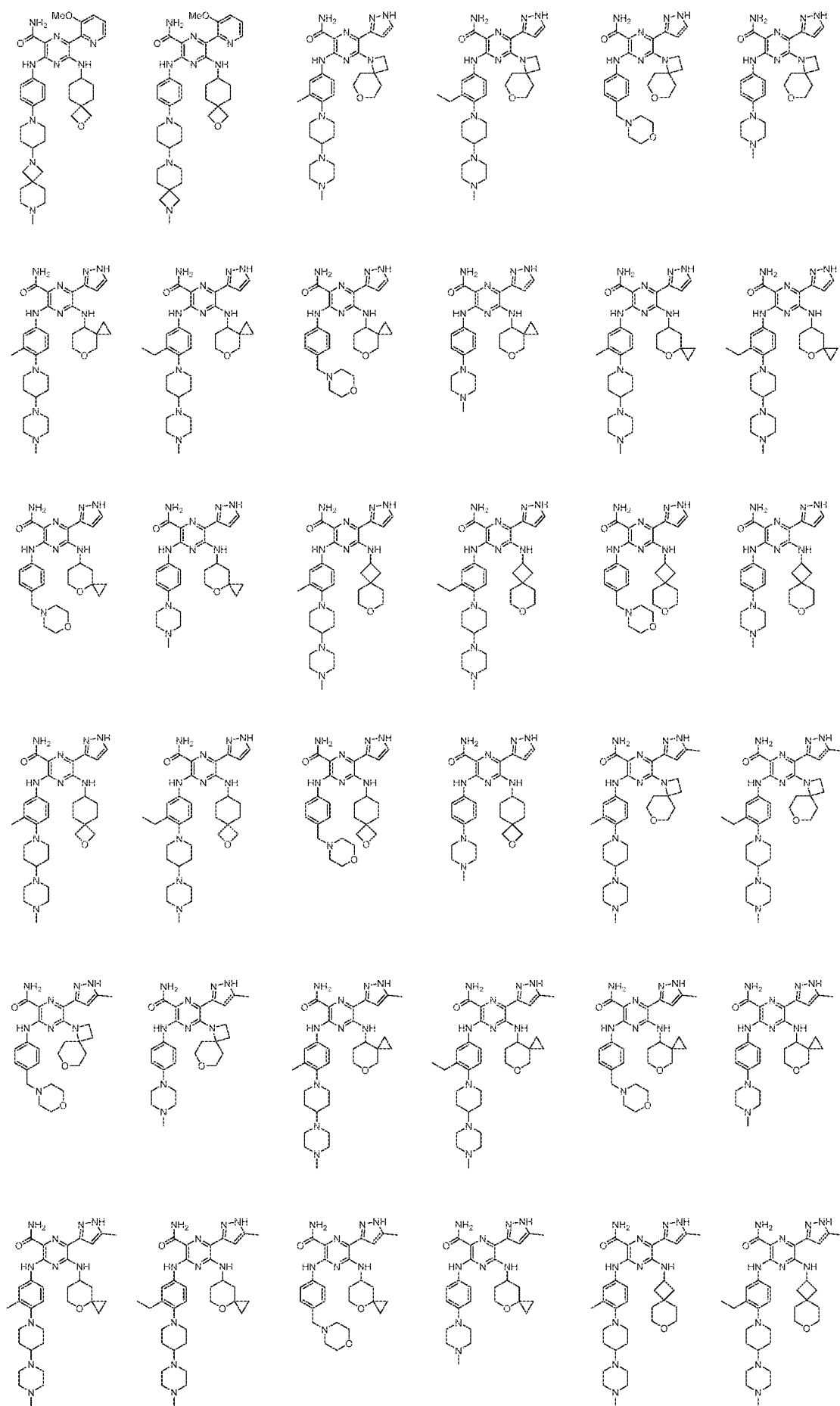


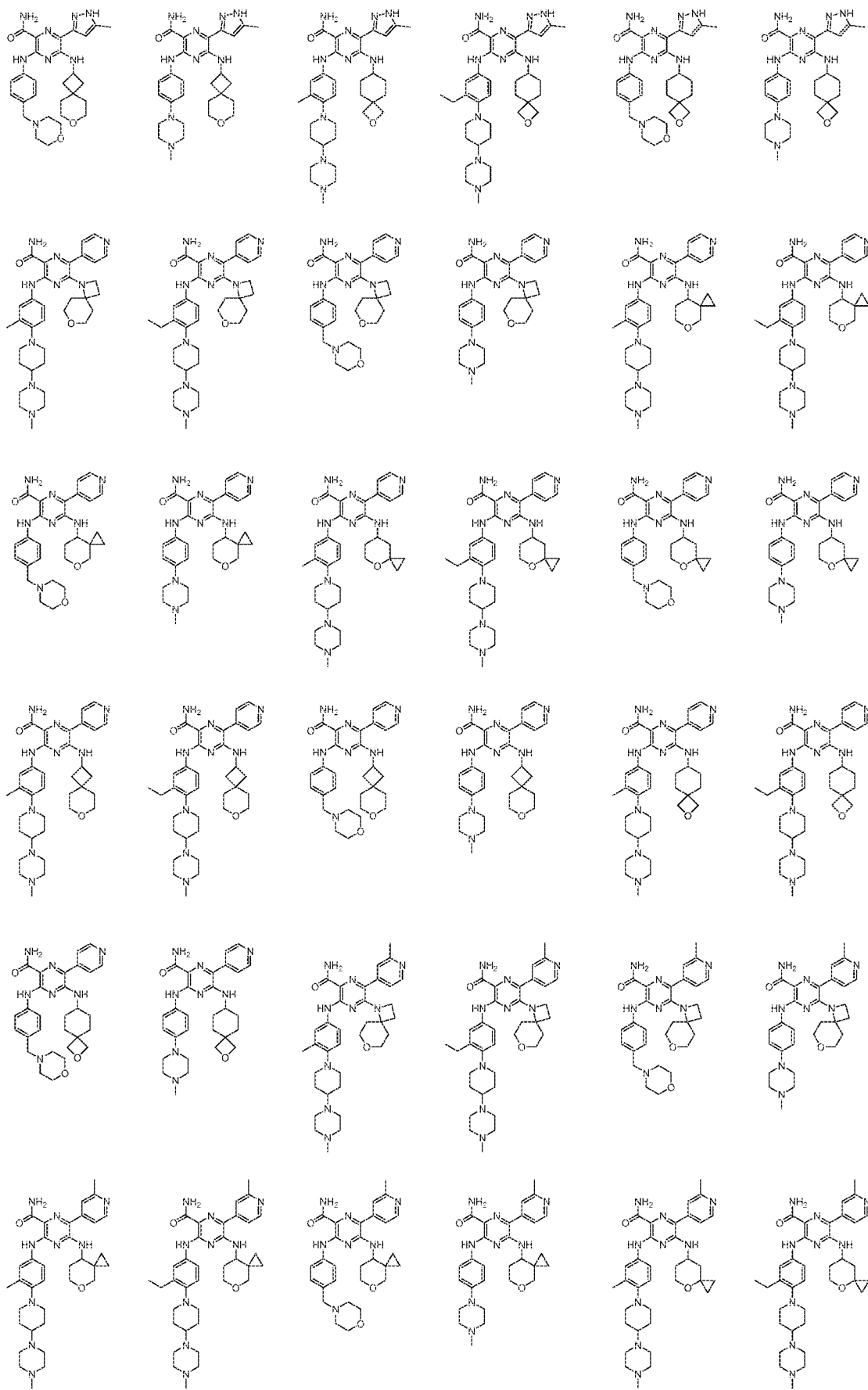


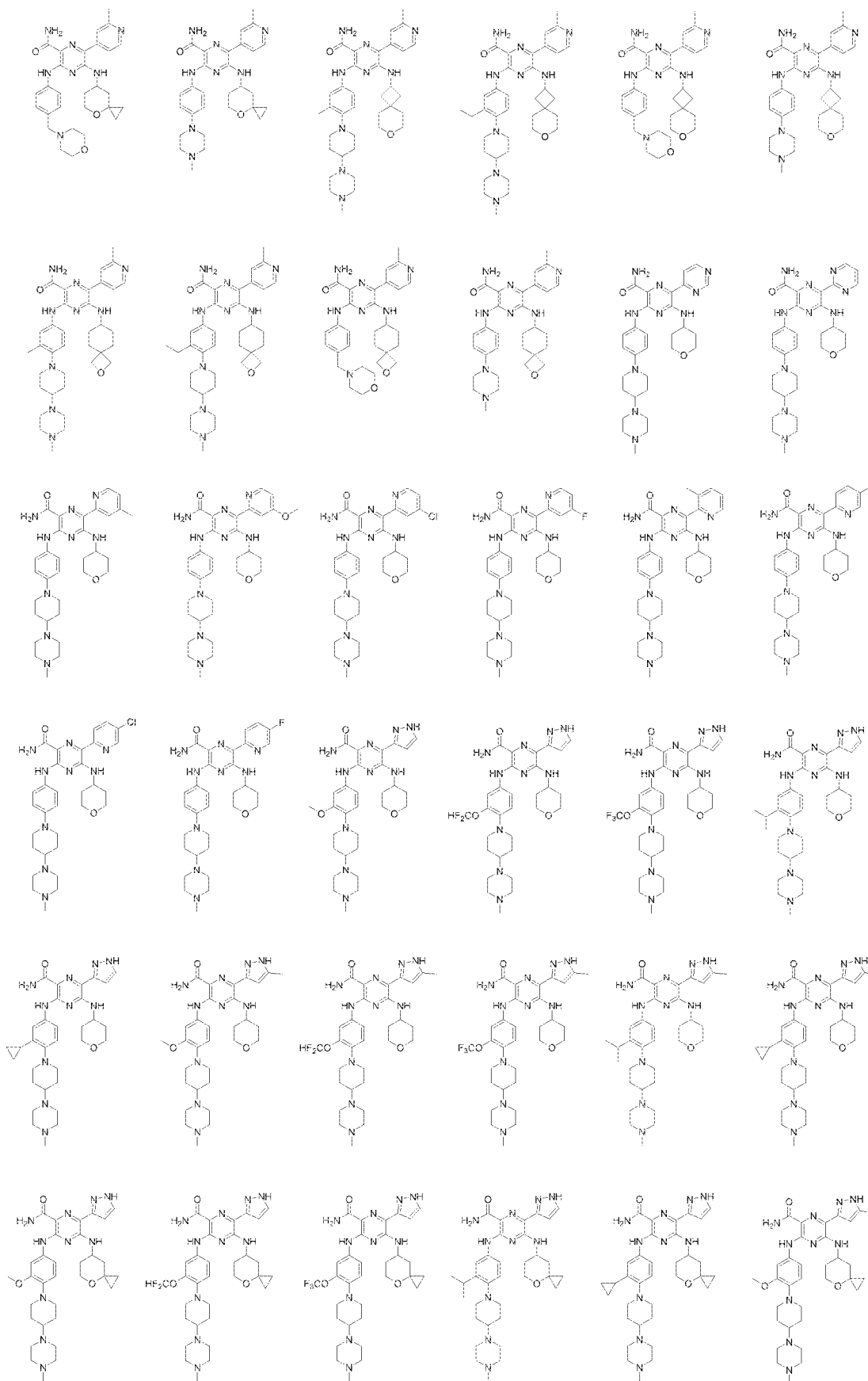


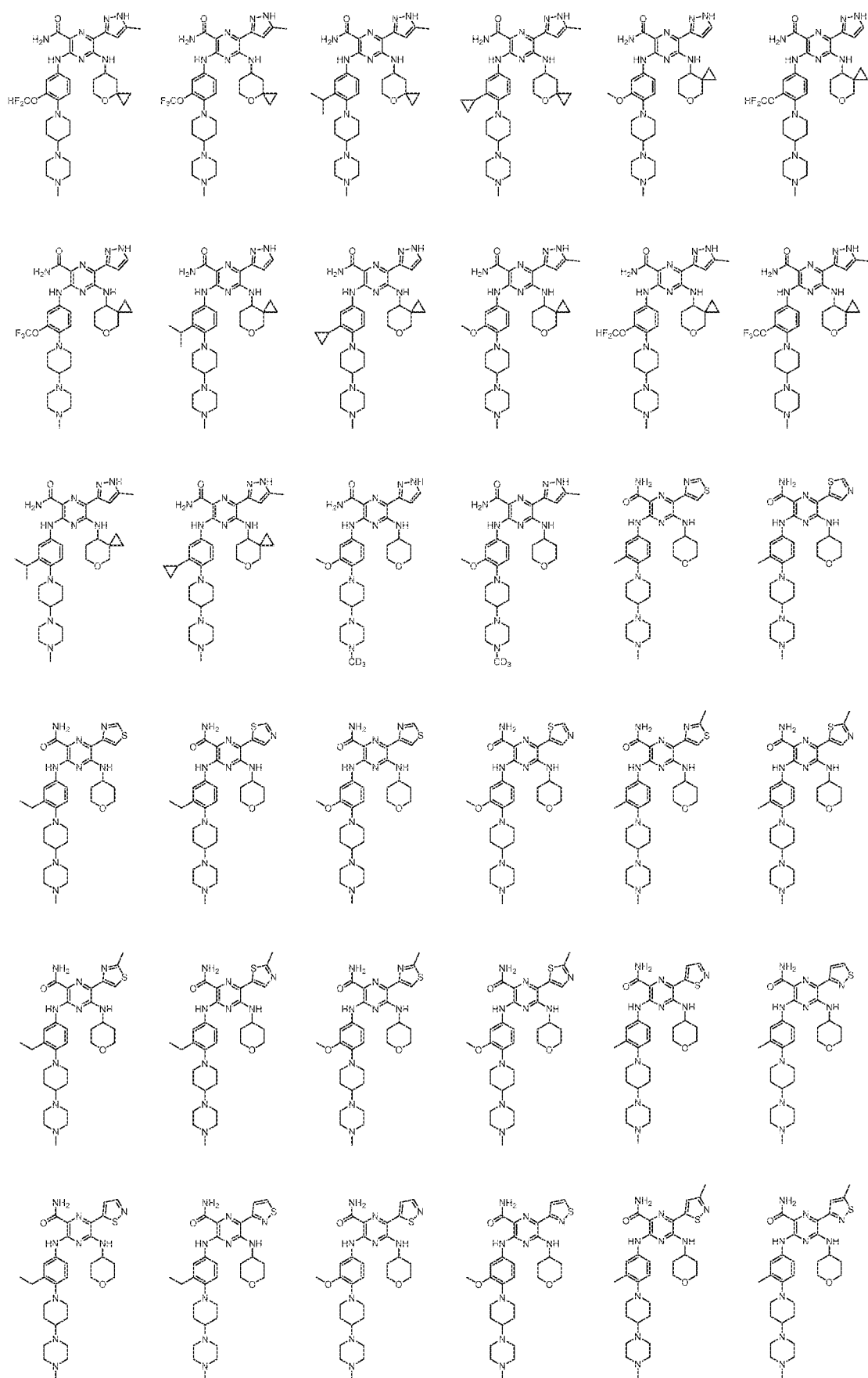


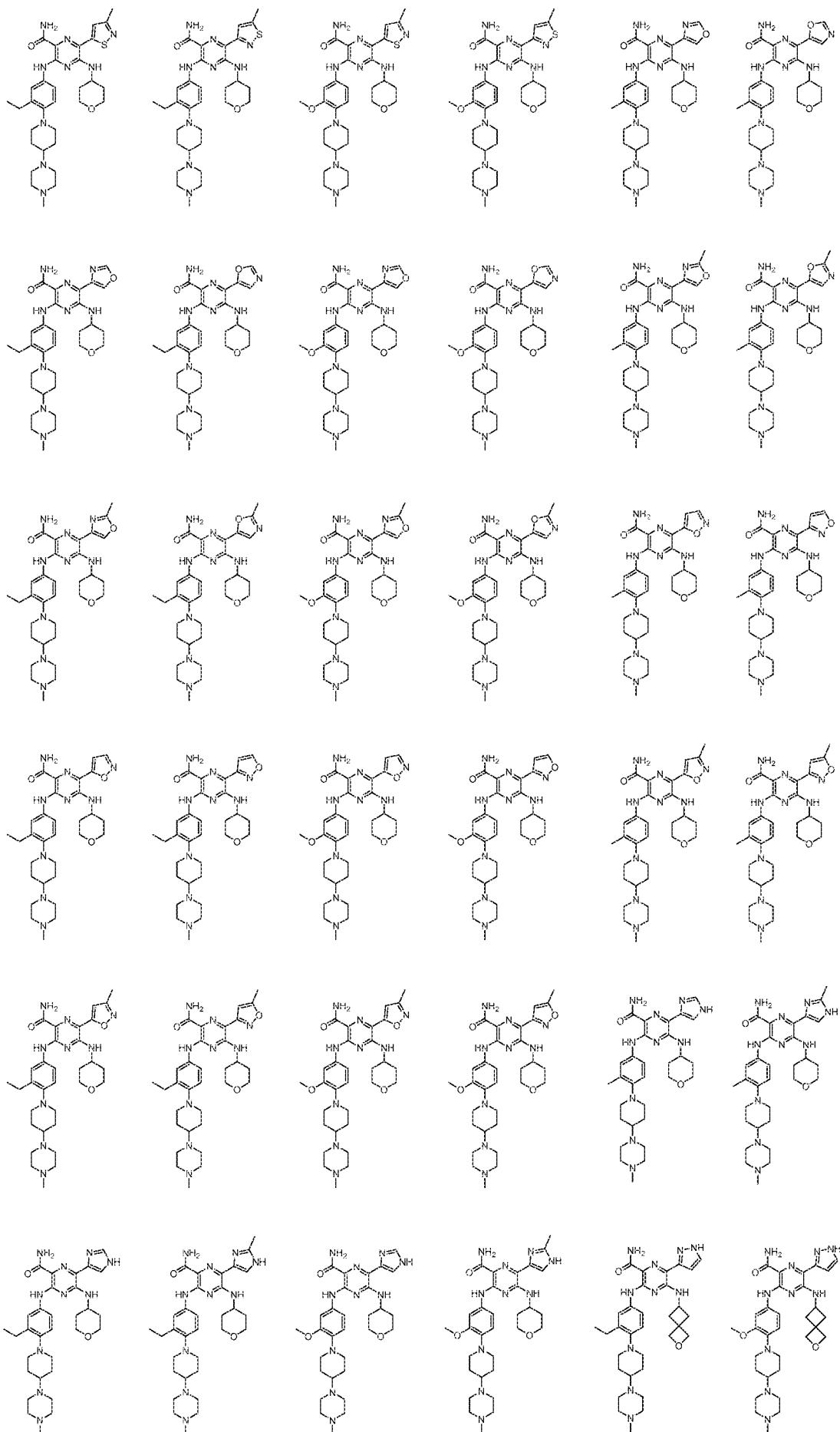


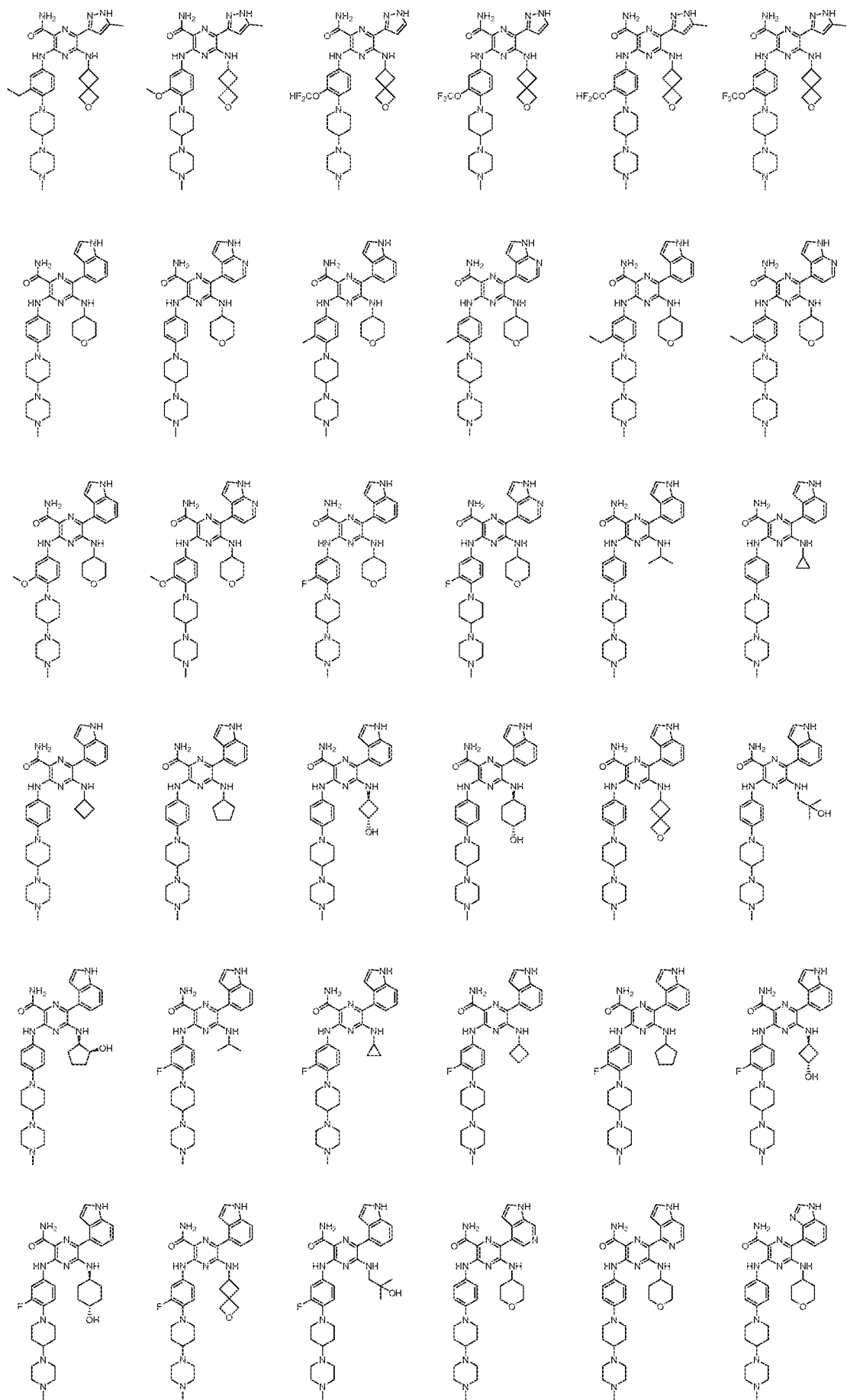


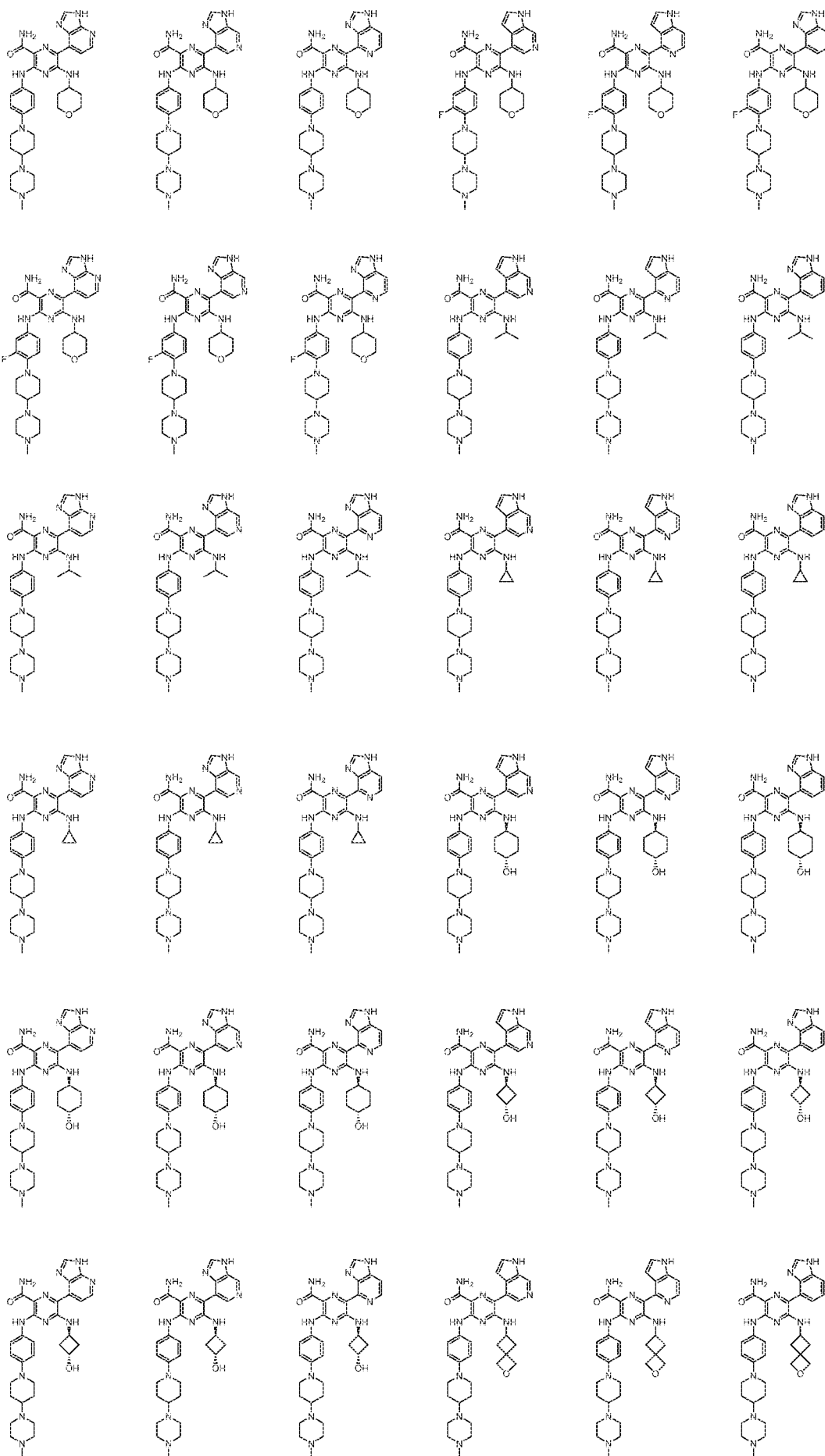


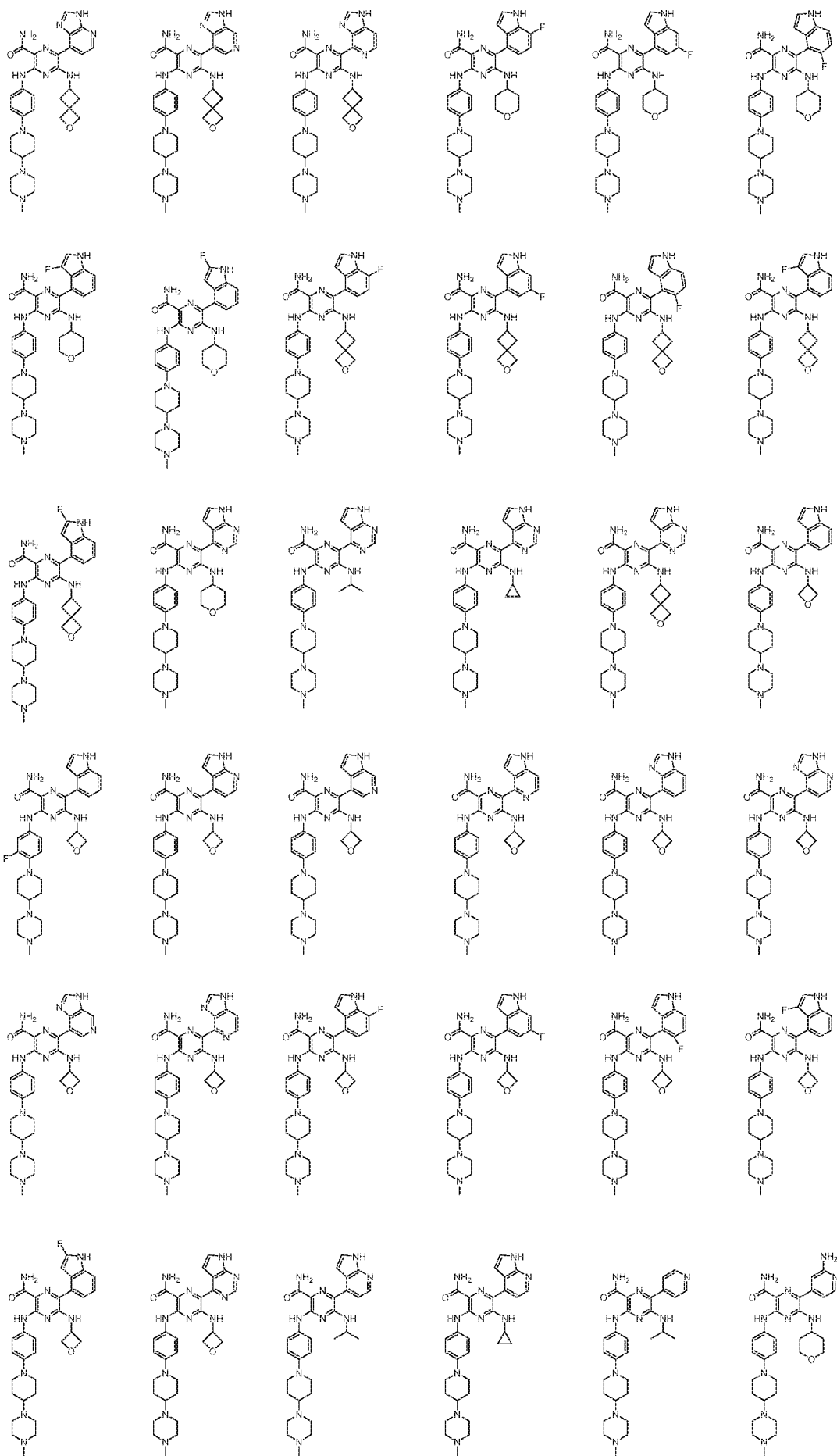


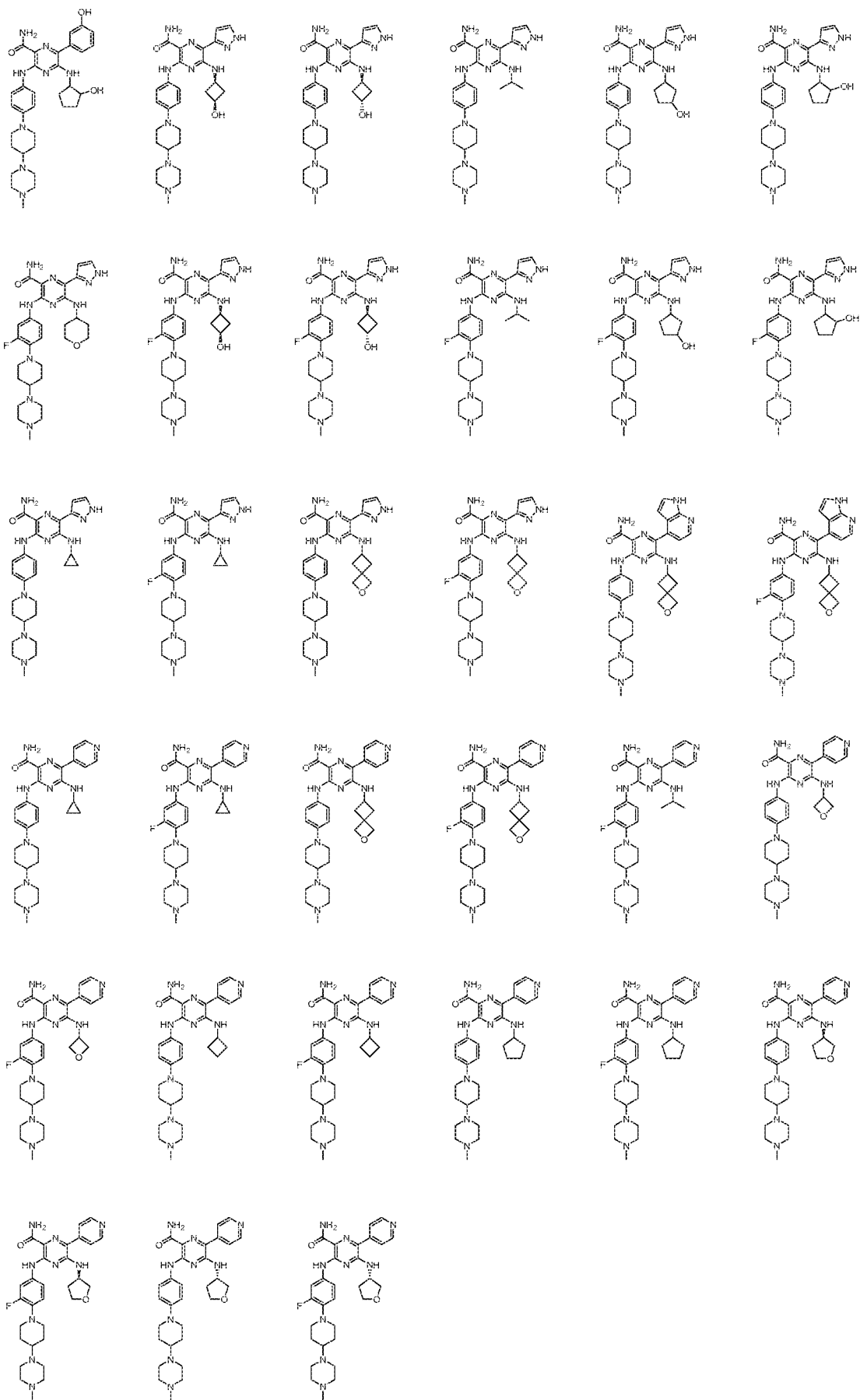












本发明的另一个目的是提供了一种药物组合物，其含有药学上可接受的赋形剂或载体，以及本发明通式(1)化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物作为活性成分。

本发明的再一个目的提供了本发明的上述化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物或上述药物组合物用于制备治疗 EGFR 突变相关疾病药物中的应用。

本发明的再一个目的还提供治疗、调节和/或预防与 EGFR 突变蛋白相关疾病的方法，包括对受试者给与治疗有效量上述化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物或上述药物组合物。通过合成和仔细研究了多类涉及具有 EGFR 抑制作用的新化合物，发明人发现在通式(1)化合物中，当 Y 为杂环烷基、芳香杂环、芳基时，化合物意外地具有很强的 EGFR^{del19/T790M/C797S} 和 EGFR^{L858R/T790M/C797S} 抑制活性，并且对于野生型 EGFR WT 有较高的选择性。

应理解，本发明的前述一般性描述和以下详细描述都是示例性和说明性的，旨在提供对所要求保护的本发明的进一步说明。

附图说明

图 1 是本发明实施例 4 小鼠体内药效研究的肿瘤生长抑制率结果；

图 2 是本发明实施例 5 小鼠体内药效研究的肿瘤生长抑制率结果。

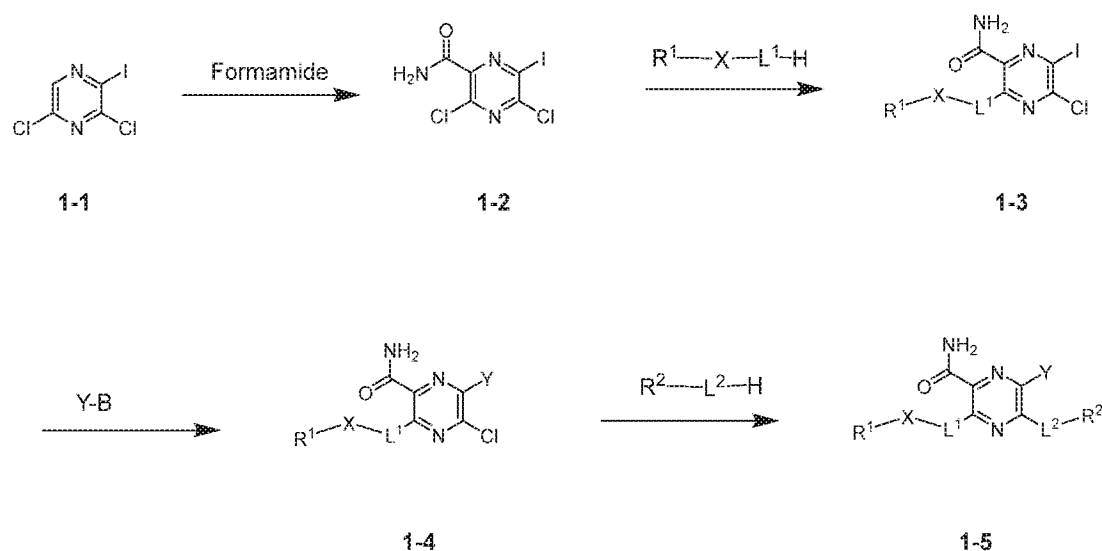
化合物的合成

下面具体地描述本发明通式(1)化合物的制备方法，但这些具体方法不对本发明构成任何限制。

以上说明的通式(1)化合物可使用标准的合成技术或公知的技术与文中结合的方法来合成。此外，在此提到的溶剂，温度和其他反应条件可以改变。用于化合物的合成的起始物料可以由合成或从商业来源上获得。本文所述的化合物和其他具有不同取代基的有关化合物可使用公知的技术和原料来合成，包括发现于 March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., (Wiley 1992); Carey 和 Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A 和 B (Plenum 2000, 2001), Green 和 Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999)中的方法。化合物制备的一般方法可通过使用适当的试剂和在此提供的分子式中引入不同基团的条件来改变。

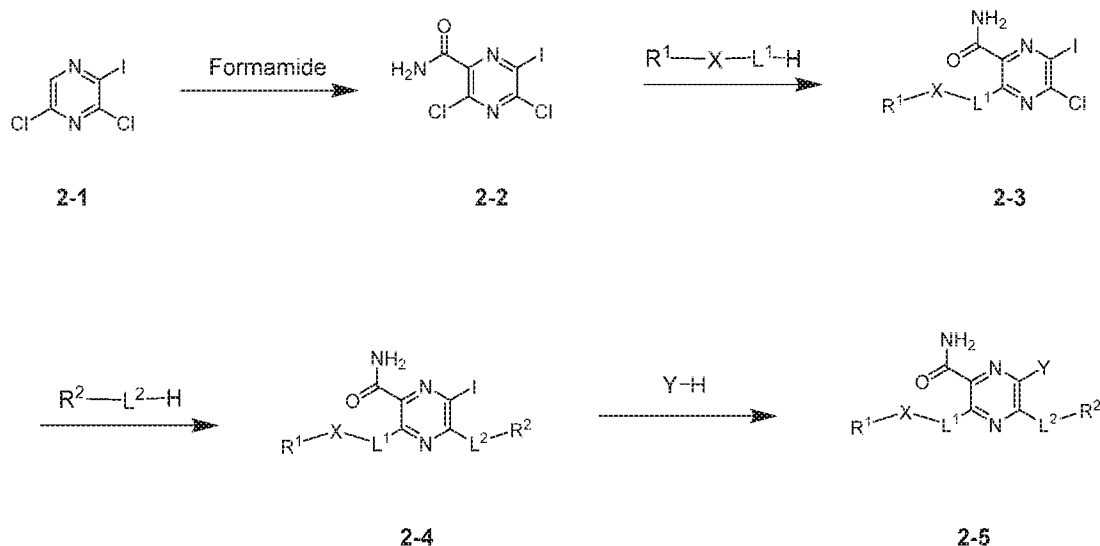
一方面, 本文所述的化合物根据工艺中公知的方法。然而方法的条件, 例如反应物、溶剂、碱、所用化合物的量、反应温度、反应所需时间等不限于下面的解释。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便的制得, 这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易的进行。一方面, 本发明还提供了一种所述的通式(1)所示化合物的制备方法, 其采用下列一般反应流程 1 或一般反应流程 2 制备:

一般反应流程 1



通式(1)化合物的实施方式可根据一般反应流程 1 制备, 其中 R^1 、 R^2 、X、Y、 L^1 和 L^2 如上文中所定义, H 表示氢, B 表示硼酸、硼酸酯或三氟硼酸盐。如一般反应流程 1 所示, 化合物 1-1 和甲酰胺反应生成化合物 1-2, 化合物 1-2 和 $R^1\text{-X-L}^1\text{-H}$ 在碱性条件下反应生成化合物 1-3, 化合物 1-3 和 Y-B 进行偶联反应生成化合物 1-4, 化合物 1-4 和 $R^2\text{-L}^2\text{-H}$ 在碱性条件下反应生成目标化合物 1-5。

一般反应流程 2



通式(1)化合物的实施方式可根据一般反应流程 2 制备，其中 R^1 、 R^2 、 X 、 Y 、 L^1 和 L^2 如上文中所定义， H 表示氢。如一般反应流程 2 所示，化合物 2-1 和甲酰胺反应生成化合物 2-2，化合物 2-2 和 R^1-X-L^1-H 在碱性条件下反应生成化合物 2-3，化合物 2-3 和 R^2-L^2-H 在碱性条件下反应生成 2-4，化合物 2-4 和 $Y-H$ 在碱性条件下反应生成化合物目标化合物 2-5。

化合物的进一步形式

“药学上可接受”这里指一种物质，如载体或稀释液，不会使化合物的生物活性或性质消失，且相对无毒，如，给予个体某物质，不会引起不想要的生物影响或以有害的方式与任何其含有的组分相互作用。

术语“药学上可接受的盐”指一种化合物的存在形式，该形式不会引起对给药有机体的重要的刺激，且不会使化合物的生物活性和性质消失。在某些具体方面，药学上可接受的盐是通过式(1)化合物与酸反应获得，如盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、磷酸、硝酸、磷酸等无机酸，甲酸、乙酸、丙酸、草酸、三氟乙酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等有机酸以及天冬氨酸、谷氨酸等酸性氨基酸。

应理解药学上可接受的盐的参考包括溶剂添加形式或结晶形式，尤其是溶剂化物或多晶型。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的溶剂，且是在与药学上可接受溶剂如水，乙醇等，结晶化过程中选择性形成的。当溶剂是水时形成水合物，或当溶剂是乙醇时形成醇化物。通式(1)化合物的溶剂化物按照本文所述的方法，很方便的制得或形成。举例说明，通式(1)化合物的水合物从水/有机溶剂的混合溶剂中重结晶而方便的制得，使用的有机溶剂包括但不限于，四氢呋喃、丙酮、乙醇或甲醇。此外，在此提到的化合物能够以

非溶剂化和溶剂化形式存在。总之，对于在此提供的化合物和方法为目的，溶剂化形式被认为相当于非溶剂化形式。

在其他具体实施例中，通式(1)化合物被制备成不同的形式，包括但不限于，无定形，粉碎形和毫微-粒度形式。此外，通式(1)化合物包括结晶型，也可以作为多晶型。多晶型包括化合物的相同元素组成的不同晶格排列。多晶型通常有不同的 X-射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶型、光和电的性质、稳定性和溶解性。不同的因素如重结晶溶剂，结晶速率和贮存温度可能引起单一晶型为主导。

在另一个方面，通式(1)化合物可能存在手性中心和/或轴手性，并因此以消旋体、外消旋混合物、单一对映体、非对映异构体化合物和单一非对映体的形式、和顺反异构体的形式出现。每个手性中心或轴手性将独立地产生两个旋光异构体，并且所有可能的旋光异构体和非对映体混合物以及纯或部分纯的化合物包括在本发明的范围之内。本发明意味着包括这些化合物的所有这种异构形式。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)和 C-14(^{14}C)。又例如，可用重氢取代氢原子形成氘代化合物，氘与碳构成的键比普通氢和碳构成的键更坚固，相比于未氘代药物，通常氘代药物具有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物体内半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包含在本发明的范围之内。

术语

如果无另外说明，用于本发明申请，包括说明书和权利要求书中的术语，定义如下。必须注意，在说明书和所附的权利要求书中，如果文中无另外清楚指示，单数形式“一个”包括复数意义。如果无另外说明，使用质谱、核磁、HPLC、蛋白化学、生物化学、重组 DNA 技术和药理学的常规方法。在本申请中，如果无另外说明，使用“或”或“和”指“和/或”。

除非另有规定，“烷基”指饱和的脂肪烃基团，包括 1 至 14 个碳原子的直链和支链基团。优选含有 1 至 4 个碳原子的低级烷基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔丁基。如本文所用，“烷基”包括未取代和取代的烷基，尤其是被一个或多个卤素所取代的烷基。优选的烷基选自 CH_3 、 CH_3CH_2 、 CF_3 、 CHF_2 、 CF_3CH_2 、 $\text{CF}_3(\text{CH}_3)\text{CH}$ 、 ^1Pr 、 ^nPr 、 ^1Bu 、 ^nBu 或 ^tBu 。

除非另有规定，“烯基”指含有碳-碳双键的不饱和脂肪烃基团，包括 1 至 14 个碳原子的直链或支链基团。优选含有 1 至 4 个碳原子的低级烯基，例如乙烯基、1-丙烯基、1-丁

烯基或 2-甲基丙烯基。

除非另有规定，“炔基”指含有碳-碳叁键的不饱和脂肪烃基团，包括 1 至 14 个碳原子的直链和支链基团。优选含有 1 至 4 个碳原子的低级烯基，例如乙炔基、1-丙炔基或 1-丁炔基。

除非另有规定，“环烷基”指 3 至 14 元全碳单环脂肪烃基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己烷、环己二烯等。

除非另有规定，“烷氧基”指通过醚氧原子键合到分子其余部分的烷基。代表性的烷氧基为具有 1-6 个碳原子的烷氧基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。如本文所用，“烷氧基”包括未取代和取代的烷氧基，尤其是被一个或多个卤素所取代的烷氧基。优选的烷氧基选自 OCH_3 、 OCF_3 、 CHF_2O 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ 、 ^iPrO 、 ^nPrO 、 ^iBuO 、 ^nBuO 或 ^tBuO 。

除非另有规定，“芳基”指碳氢芳香基团，芳基是单环或多环的，例如单环芳基环与一个或多个碳环芳香基团稠和。芳基的例子包括但不限于，苯基、萘基和菲基。

除非另有规定，“亚芳基”指二价的如上所定义的芳基。亚芳基的例子包括但不限于，亚苯基、亚萘基和亚菲基。

除非另有规定，“杂芳基”指含有一个或多个杂原子(O、S 或 N)的芳香基团，杂芳基是单环或多环的，例如单环杂芳基环与一个或多个碳环芳香基团或其它单环杂环基团稠和。杂芳基的例子包括但不限于，吡啶基、哒嗪基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并吡啶基和吡咯并嘧啶基。

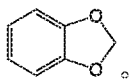
除非另有规定，“亚杂芳基”指二价的如上所定义的杂芳基。

除非另有规定，“杂环烷基”指含有一个或多个杂原子(O、S 或 N)的饱和或部分不饱和和环体系基团，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮原子任选地被季铵化，作为环原子。除非另有说明，“杂环烷基”的环体系可以是单环、双环、螺环或多环的环体系。“杂环烷基”可以通过一个以上环碳或杂原子连接于分子的其余部分。“杂环烷基”的例子包括但不限于吡咯烷、哌啶、N-甲基哌啶、四氢咪唑、吡唑烷、丁内酰胺、戊内酰胺、咪唑啉酮、乙内酰脲、二氧戊环、邻苯二甲酰亚胺、哌啶、嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮、1,4-二氧六环、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-S-氧化物、硫代吗啉-S,S-氧化物、哌嗪、吡喃、吡啶酮、3-吡咯啉、噻喃、吡喃酮、四氢呋喃、四氢噻吩、奎宁环、2-氮杂螺[3.3]庚烷等。

除非另有规定,“卤素”(或卤代基)是指氟、氯、溴或碘。在基团名前面出现的术语“卤代”(或“卤素取代”)表示该基团是部分或全部卤代,也就是说,以任意组合的方式被 F、Cl、Br 或 I 取代,优选被 F 或 Cl 取代。

“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现,并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

取代基“-O-CH₂-O-”指该取代基中二个氧原子和杂环烷基、芳基或杂芳基二个相邻的碳原子连接,比如:



当一个连接基团的数量为 0 时,比如-(CH₂)₀-,表示该连接基团为单键。

当其中一个变量选自化学键时,表示其连接的两个基团直接相连,比如 X-L-Y 中 L 代表化学键时表示该结构实际上是 X-Y。

特定药学及医学术语

术语“可接受的”,如本文所用,指一个处方组分或活性成分对一般治疗目标的健康没有过分的有害影响。

术语“治疗”、“治疗过程”或“疗法”如本文所用,包括缓和、抑制或改善疾病的症状或状况;抑制并发症的产生;改善或预防潜在代谢综合症;抑制疾病或症状的产生,如控制疾病或情况的发展;减轻疾病或症状;使疾病或症状减退;减轻由疾病或症状引起的并发症,或预防或治疗由疾病或症状引起的征兆。如本文所用,某一化合物或药物组合物,给药后,可以使某一疾病、症状或情况得到改善,尤指其严重度得到改善,延迟发病,减缓病情进展,或减少病情持续时间。无论固定给药或临时给药、持续给药或间歇给药,可以归因于或与给药有关的情况。

“活性成分”指通式(1)所示化合物,以及通式(1)化合物的药学上可接受的无机或有机盐。本发明的化合物可以含有一个或多个不对称中心(手性中心或轴手性),并因此以消旋体、外消旋混合物、单一对映体、非对映异构体化合物和单一非对映体的形式出现。可以存在的不对称中心,取决于分子上各种取代基的性质。每个这种不对称中心将独立地产生两个旋光异构体,并且所有可能的旋光异构体和非对映体混合物以及纯或部分纯的化合物包括在本发明的范围之内。本发明意味着包括这些化合物的所有这种异构形式。

“化合物(compound)”、“组合物(composition)”、“药剂(agent)”或“医药品(medicine or medicament)”等词在此可交替使用,且都是指当施用于个体(人类或动物)时,能够透过局部和/或全身性作用而诱发所亟求的药学和/或生理反应的一种化合物或组合物。

“施用(administered、administering 或、administration)”一词在此是指直接施用所述的

化合物或组合物，或施用活性化合物的前驱药(prodrug)、衍生物(derivative)、或类似物(analog)等。

虽然用以界定本发明较广范围的数值范围与参数皆是约略的数值，此处已尽可能精确地呈现具体实施例中的相关数值。然而，任何数值本质上不可避免地含有因个别测试方法所致的标准偏差。在此处，“约”通常是指实际数值在一特定数值或范围的正负 10%、5%、1%或 0.5%之内。或者是，“约”一词代表实际数值落在平均值的可接受标准误差之内，视本领域技术人员的考虑而定。除了实验例之外，或除非另有明确的说明，当可理解此处所用的所有范围、数量、数值与百分比（例如用以描述材料用量、时间长短、温度、操作条件、数量比例及其它相似者）均经过“约”的修饰。因此，除非另有相反的说明，本说明书与附随权利要求书所揭示的数值参数皆为约略的数值，且可视需求而更动。至少应将这些数值参数理解为所指出的有效位数与采用一般进位法所得到的数值。

除非本说明书另有定义，此处所用的科学与技术词汇的含义与本领域技术人员所理解的惯用的意义相同。此外，在不和上下文冲突的情形下，本说明书所用的单数名词涵盖该名词的复数型；而所用的复数名词时亦涵盖该名词的单数型。

治疗用途

本发明提供了使用本发明化合物或药物组合物治疗疾病的方法，包括但不限于涉及 EGFR 突变的病况(例如癌症)。

在一些实施方案中，提供了用于癌症治疗的方法，该方法包括给予有需要的个体有效量的任何前述的保护结构式(1)化合物的药物组合物。在一些实施方案中，癌症由 EGFR 突变介导。在其它实施方案中，该癌症是肺癌、胰腺癌、结肠癌、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、尿路上皮癌、前列腺癌、卵巢癌、头颈癌、胃癌、间皮瘤或所有癌症转移。

给药途径

本发明的化合物及其药学上可接受的盐可制成各种制剂，其中包含安全、有效量范围内的本发明化合物或其药学上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全、有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。化合物的安全、有效量根据治疗对象的年龄、病情、疗程等具体情况来确定。

“药学上可以接受的赋形剂或载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能与本发明的化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的

药效。药理上可以接受的赋形剂或载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

施用本发明化合物时,可以口服、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、局部给药。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中,活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合,如柠檬酸钠或磷酸二钙,或与下述成分混合:(a)填料或增容剂,例如,淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;(b)粘合剂,例如,羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;(c)保湿剂,例如,甘油;(d)崩解剂,例如,琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠;(e)缓溶剂,例如石蜡;(f)吸收加速剂,例如,季胺化合物;(g)润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(h)吸附剂,例如,高岭土;和(i)润滑剂,例如,滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠,或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中,剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备,如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂,并且,这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物和蜡类物质。必要时,活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酏剂。除了活性化合物外,液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂,如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂,例如,乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油,特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外,组合物也可包含助剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外,悬浮液可包含悬浮剂,例如,乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液,和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和

非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于 60kg 体重的人而言，日给药剂量通常为 1~2000 mg，优选 50~1000 mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围内的。

本发明提到的上述特征，或实施例提到的特征可以任意组合。本案说明书所揭示的所有特征可与任何组合物形式并用，说明书中所揭示的各个特征，可以任何可提供相同、均等或相似目的的替代性特征取代。因此除有特别说明，所揭示的特征仅为均等或相似特征的一般性例子。

具体实施方式

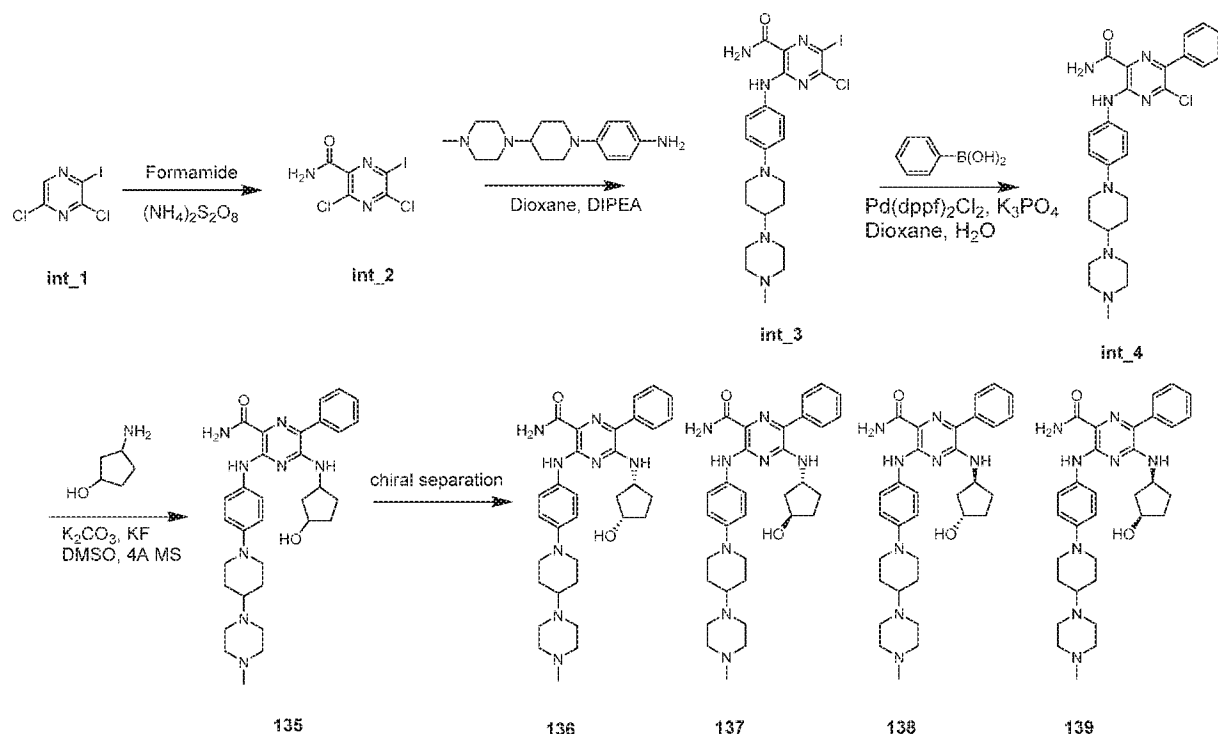
在下面的说明中将会详细阐述上述化合物、方法、药物组合物的各个具体方面、特性和优势，使本发明的内容变得十分明了。在此应理解，下述的详细说明及实例描述了具体的实施例，仅用于参考。在阅读了本发明的说明内容后，本领域的技术人员可对本发明作各种改动或修改，这些等价形势同样落于本申请所限定的范围。

所有实施例中，¹H-NMR 用 Varian Mercury 400 核磁共振仪记录，化学位移以 δ (ppm) 表示；分离用硅胶未说明均为 200-300 目，洗脱液的配比均为体积比。

本发明采用下述缩略词：CDCl₃ 代表氘代氯仿；CD₃OD 代表氘代甲醇；DMSO-d₆ 代表氘代二甲亚砜；EtOAc 代表乙酸乙酯；Hexane 代表正己烷；MeCN 代表乙腈；DCM 代表二氯甲烷；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；NMP 代表 1-甲基吡咯烷-2-酮；Dioxane 代表 1,4-二氧六环；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；h 代表小时；K₃PO₄ 代表磷酸钾；min 代表分钟；MS 代表质谱；NaH 代表氢化钠；NMR 代表核磁共振；Pd₂(dba)₃ 代表三(二亚苄基丙酮)二钯；Pd(dppf)Cl₂ 代表 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯；TFA (CF₃COOH) 代表三氟乙酸；TLC 代表薄层色谱；THF 代表四氢呋喃；Xantphos 代表 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽。

合成方法 A:

使用合成方法 A 进行具体化合物 135 (5-((3-羟基环戊基)氨基)-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-苯基吡嗪-2-羧酰胺) 及其各光学异构体 (化合物 136、137、138 及 139) 的合成



步骤 1: 化合物 3,5-二氯-6-碘吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 int_2) 的合成:

500 mL 单口瓶中加入 3,5-二氯-2-碘吡嗪 (15 g, 54.57 mmol), 甲酰胺 (300 mL), 混合液搅拌升温至 90°C, 后分批加入 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (25 g, 109.1 mmol) 固体, 混合液保温在 90 °C 搅拌 2 h, 后再次分批补加 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (30 g, 109.1 mmol) 固体, 混合液保温在 90 °C 搅拌 20 h。LC-MS 监测反应有产物, 剩余部分原料。混合液中加入 EtOAc (150 mL), 水 (300 mL), 搅拌、分液, 水相再用 EtOAc (150 mL) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (150 mL) 洗涤、浓缩, 残留物柱层析纯化 (EtOAc: Hexane = 0:1 to 1: 5 to 1: 2) 得产物 (1.82 g, 收率: 10.5%), 回收原料 (10.3 g, 收率: 68.7%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.28 (s, 1H), 5.78 (s, 1H); MS (ESI): 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤 2: 化合物 5-氯-6-碘-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 int_3) 的合成:

50 mL 单口瓶中加入 3,5-二氯-6-碘吡嗪-2-羧酰胺 (280 mg, 0.883 mmol), 4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺 (267 mg, 0.971 mmol), Dioxane (20 mL) 和 DIPEA (228 mg, 1.766

mmol), 混合液氩气置换后搅拌升温至回流反应 2 h。LC-MS 监测反应完成后, 混合液浓缩, 残留物柱层析纯化得产物(368 mg, 收率: 75%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.69 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 6.99-6.88 (m, 2H), 5.67 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.80-3.63 (m, 2H), 2.84-2.42 (m, 10H), 2.39 (ddt, $J = 11.4, 7.3, 3.7$ Hz, 1H), 1.96 (dt, $J = 12.2, 3.0$ Hz, 2H), 1.70 (qd, $J = 12.1, 4.0$ Hz, 2H); MS (ESI): 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3: 化合物 5-氯-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-苯基吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 int_4) 的合成:

50 mL 单口瓶中加入 5-氯-6-碘-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)吡嗪-2-羧酰胺 (167 mg, 0.30 mmol), 无水磷酸钾 (160 mg, 0.75 mmol), 苯硼酸 (40.23 mg, 0.33 mmol), Dioxane/ H_2O (10 mL/2 mL), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (22 mg), 混合液氩气置换后快速升温至 105°C 反应 30 min。LC-MS 监测反应完成, 混合液降温后柱层析纯化得产物(115mg, 收率: 75.6%)。

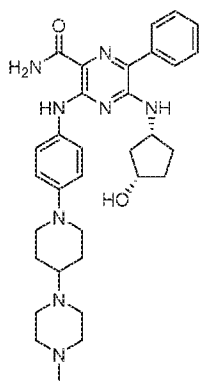
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.74 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.44 (p, $J = 6.8$ Hz, 3H), 6.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.67 (s, 1H), 3.70 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.83-2.55 (m, 7H), 2.47 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.93 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.67 (tt, $J = 12.5, 6.8$ Hz, 2H); LC-MS: 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 4: 化合物 5-((3-羟基环戊基)氨基)-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-苯基吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 135) 的合成:

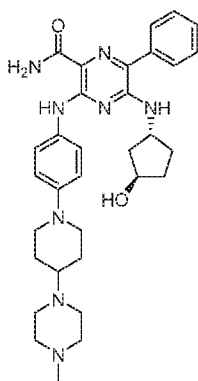
50 mL 单口瓶中加入 5-氯-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-苯基吡嗪-2-羧酰胺 (133.6 mg, 0.27 mmol), 无水碳酸钾 (186 mg, 1.35 mmol), 无水氟化钾 (31 mg, 0.54 mmol), DMSO (5 mL), 4 Å 分子筛(200 mg 粉末状), 混合液氩气置换后室温搅拌 15 min, 后加入 3-氨基环戊醇盐酸盐 (45 mg, 0.32 mmol), 混合液氩气置换后搅拌升温至 120°C 反应 2 h。LC-MS 监测反应完成, 混合液降温后柱层析纯化得产物(92 mg, 收率: 59.7%)。

MS (ESI): 571 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

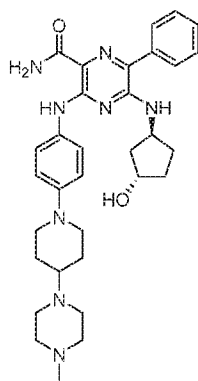
采用手性分离技术, 可以得到四个光学纯手性异构体:



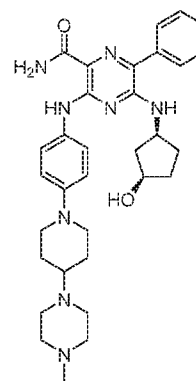
136



137



138



139

5-(((1R,3S)-3-羟基环戊基)氨基)-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-苯基吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 136):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.71 (s, 1H), 7.65-7.53 (m, 4H), 7.53-7.41 (m, 3H), 7.41-7.31 (m, 1H), 6.98-6.80 (m, 2H), 5.21 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.56 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.39 (tt, $J = 5.8, 2.9$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.80-2.58 (m, 5H), 2.50 (s, 3H), 2.35 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.18 (dd, $J = 13.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.92 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.71-1.54 (m, 6H), 1.43 (ddd, $J = 13.0, 9.1, 6.6$ Hz, 1H); MS (ESI): 571 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-(((1R,3R)-3-羟基环戊基)氨基)-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-苯基吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 137):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.78 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.6, 6.7$ Hz, 4H), 7.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 7.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.04 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.68 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.77-2.57 (m, 5H), 2.48 (s, 3H), 2.36 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.17-1.99 (m, 3H), 1.99-1.63 (m, 9H); MS (ESI): 571 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-(((1S,3S)-3-羟基环戊基)氨基)-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-苯基吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 138):

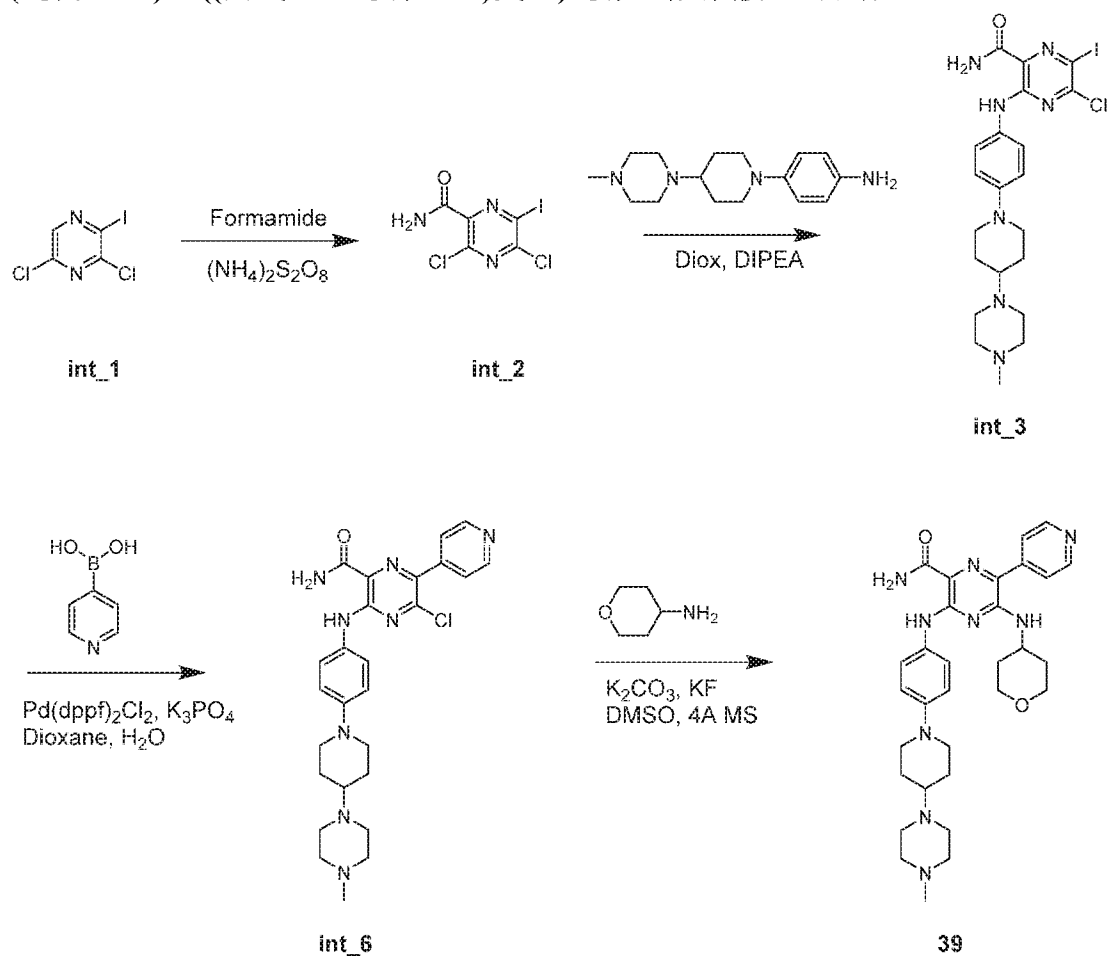
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.71 (s, 1H), 7.65-7.53 (m, 4H), 7.53-7.41 (m, 3H), 7.41-7.31 (m, 1H), 6.98-6.80 (m, 2H), 5.21 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.56 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.39 (tt, $J = 5.8, 2.9$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.80-2.58 (m, 5H), 2.50 (s, 3H), 2.35 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.18 (dd, $J = 13.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.92 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.71-1.54 (m, 6H), 1.43 (ddd, $J = 13.0, 9.1, 6.6$ Hz, 1H); MS (ESI):

571 [M+H]⁺.

5-(((1*S*,3*R*)-3-羟基环戊基)氨基)-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-苯基吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 139) :

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.78 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.6, 6.7 Hz, 4H), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 7.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.04 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.68 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.77-2.57 (m, 5H), 2.48 (s, 3H), 2.36 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.17-1.99 (m, 3H), 1.99-1.63 (m, 9H); MS (ESI): 571 [M+H]⁺.

使用合成方法 A 进行具体化合物 39 (3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-(吡啶-4-基)-5-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)吡嗪-2-羧酰胺) 的合成



步骤 1: 化合物 3,5-二氯-6-碘吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 **int_2**) 的合成:

500 mL 单口瓶中加入 3,5-二氯-2-碘吡嗪 (15 g, 54.57 mmol), 甲酰胺 (300 mL), 混合液

搅拌升温至 90 °C, 后分批加入 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (25 g, 109.1 mmol) 固体, 混合液保温在 90 °C 搅拌 2 h, 后再次分批补加 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (30 g, 109.1 mmol) 固体, 混合液保温在 90 °C 搅拌 20 h。LC-MS 监测反应有产物, 剩余部分原料。混合液中加入 EtOAc (150 mL), 水 (300 mL), 搅拌、分液, 水相再用 EtOAc (150 mL) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (150 mL) 洗涤、浓缩, 残留物柱层析纯化 (EtOAc: Hexane = 0:1 to 1: 5 to 1: 2) 得产物 (1.82 g, 收率: 10.5%), 回收原料 (10.3 g, 收率: 68.7%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.28 (s, 1H), 5.78 (s, 1H); MS (ESI): 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤 2: 化合物 5-氯-6-碘-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 int_3) 的合成:

50 mL 单口瓶中加入 3,5-二氯-6-碘吡嗪-2-羧酰胺 (280 mg, 0.883 mmol), 4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺 (267 mg, 0.971 mmol), Dioxane (20 mL) 和 DIPEA (228 mg, 1.766 mmol), 混合液氩气置换后搅拌升温至回流反应 2 h。LC-MS 监测反应完成后, 混合液浓缩, 残留物柱层析纯化得产物 (368 mg, 收率: 75%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.69 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 6.99-6.88 (m, 2H), 5.67 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.80-3.63 (m, 2H), 2.84-2.42 (m, 10H), 2.39 (ddt, $J = 11.4, 7.3, 3.7$ Hz, 1H), 1.96 (dt, $J = 12.2, 3.0$ Hz, 2H), 1.70 (qd, $J = 12.1, 4.0$ Hz, 2H); MS (ESI): 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤 3: 化合物 5-氯-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-(吡啶-4-基)吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 int_6) 的合成:

50 mL 单口瓶中加入 5-氯-6-碘-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)吡嗪-2-羧酰胺 (166.76 mg, 0.30 mmol), 无水磷酸钾 (160 mg, 0.75 mmol), (吡啶-4-基)硼酸 (40.56 mg, 0.33 mmol), Dioxane/ H_2O (10 mL/ 2 mL), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (22 mg), 混合液氩气置换后快速升温至 105 °C 反应 60 min。LC-MS 监测反应完成, 混合液降温后柱层析纯化得产物 (126 mg, 收率: 82.8%)。

MS (ESI): 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

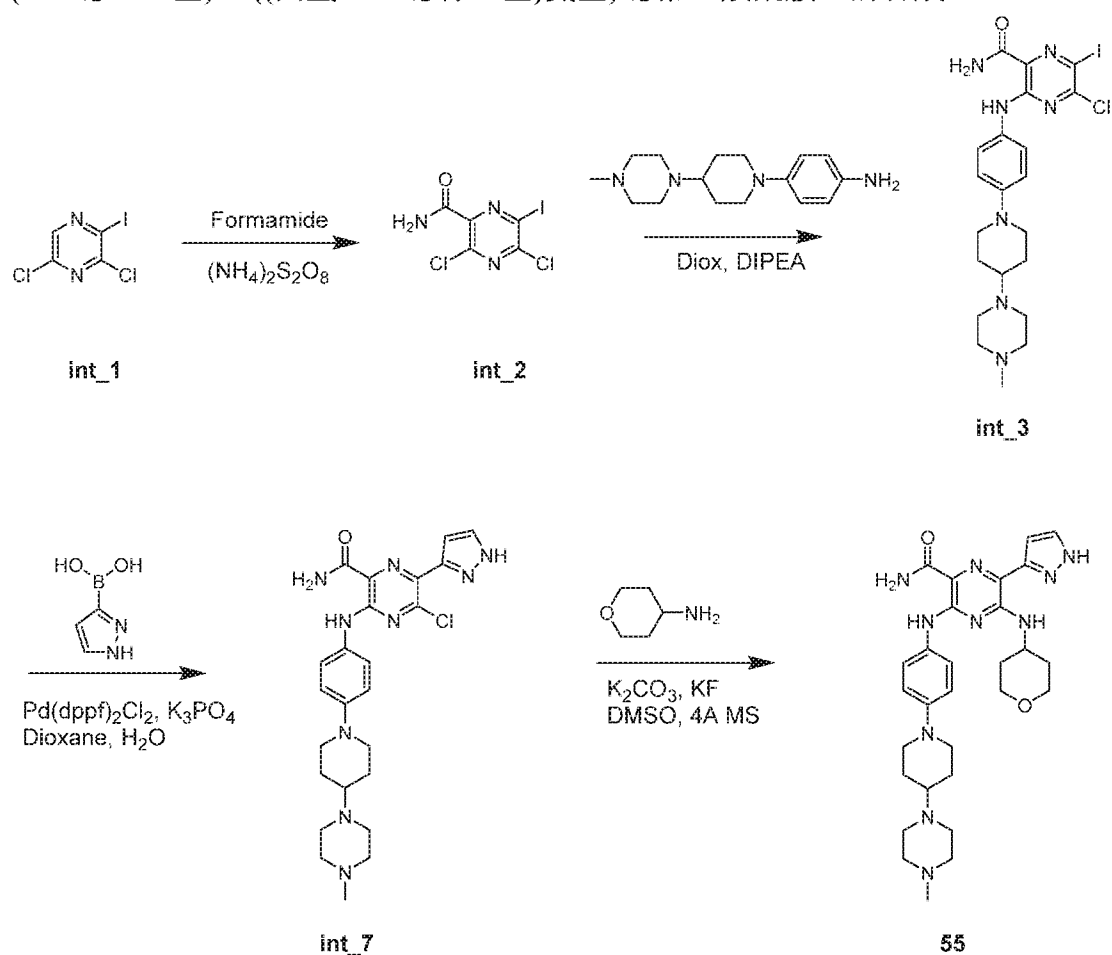
步骤 4: 化合物 3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-(吡啶-4-基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 39) 的合成

50 mL 单口瓶中加入 5-氯-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-(吡啶-4-基)吡嗪-2-羧酰胺 (152.1 mg, 0.3 mmol), 无水碳酸钾 (186 mg, 1.35 mmol), 无水氟化钾 (35 mg, 0.6 mmol), DMSO (5 mL), 4 Å 分子筛 (200 mg 粉末状), 混合液氩气置换后室温搅拌 15 min, 后加入 3-四氢-2H-吡喃-4-胺 (33.4 mg, 0.33 mmol), 混合液氩气置换后搅拌升温

至 120 °C 反应 2 h。LC-MS 监测反应完成，混合液降温后柱层析纯化得产物(130 mg, 收率: 75.8%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.86 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H), 7.42 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.22 (s, 1H), 5.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.01 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.69 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.52 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.69 (m, 11H), 2.38 (s, 3H), 2.09-1.96 (m, 4H), 1.76-1.64 (m, 4H); MS (ESI): 572 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用合成方法 A 进行具体化合物 55 (3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-(1H-吡唑-3-基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡嗪-2-羧酰胺) 的合成



步骤 1: 化合物 3,5-二氯-6-碘吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 int_2) 的合成:

500 mL 单口瓶中加入 3,5-二氯-2-碘吡嗪 (15 g, 54.57 mmol), 甲酰胺 (300 mL), 混合液搅拌升温至 90 °C, 后分批加入(NH_4) $_2$ S $_2$ O $_8$ (25 g, 109.1 mmol) 固体, 混合液保温在 90 °C 搅拌 2 h, 后再次分批补加 K $_2$ S $_2$ O $_8$ (30 g, 109.1 mmol) 固体, 混合液保温在 90 °C 搅拌 20 h。LC-MS 监测反应有产物, 剩余部分原料。混合液中加入 EtOAc (150 mL), 水(300 mL),

搅拌、分液，水相再用 EtOAc (150 mL) 萃取，合并有机相用饱和氯化钠溶液 (150 mL) 洗涤、浓缩，残留物柱层析纯化 (EtOAc: Hexane = 0:1 to 1: 5 to 1: 2) 得产物 (1.82 g, 收率: 10.5%)，回收原料 (10.3 g, 收率: 68.7%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.28 (s, 1H), 5.78 (s, 1H); MS (ESI): 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤 2: 化合物 5-氯-6-碘-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 int_3) 的合成:

50 mL 单口瓶中加入 3,5-二氯-6-碘吡嗪-2-羧酰胺 (280 mg, 0.883 mmol), 4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺 (267 mg, 0.971 mmol), Dioxane (20 mL) 和 DIPEA (228 mg, 1.766 mmol), 混合液氩气置换后搅拌升温至回流反应 2 h。LC-MS 监测反应完成后，混合液浓缩，残留物柱层析纯化得产物 (368 mg, 收率: 75%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.69 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 6.99-6.88 (m, 2H), 5.67 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.80-3.63 (m, 2H), 2.84-2.42 (m, 10H), 2.39 (ddt, $J = 11.4, 7.3, 3.7$ Hz, 1H), 1.96 (dt, $J = 12.2, 3.0$ Hz, 2H), 1.70 (qd, $J = 12.1, 4.0$ Hz, 2H); MS (ESI): 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤 3: 化合物 5-氯-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-(1H-吡唑-3-基)吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 int_7) 的合成:

50 mL 单口瓶中加入 5-氯-6-碘-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)吡嗪-2-羧酰胺 (166.76 mg, 0.30 mmol), 无水磷酸钾 (160 mg, 0.75 mmol), (1H-吡唑-3-基)硼酸 (37 mg, 0.33 mmol), Dioxane/ H_2O (10 mL/ 2 mL), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (22 mg), 混合液氩气置换后快速升温至 105 $^\circ\text{C}$ 反应 60 min。LC-MS 监测反应完成，混合液降温后柱层析纯化得产物 (119 mg, 收率: 80%)。

MS (ESI): 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

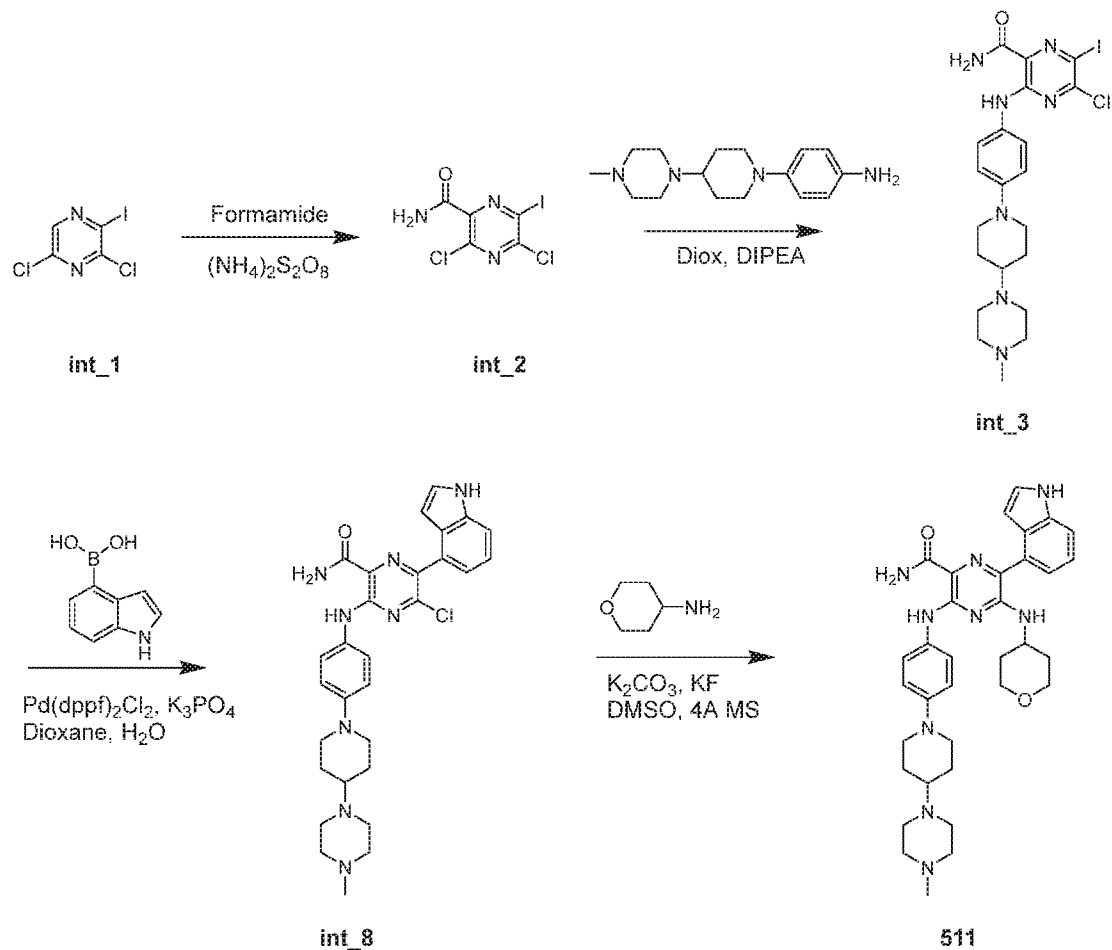
步骤 4: 化合物 3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-(1H-吡唑-3-基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 55) 的合成

50 mL 单口瓶中加入 5-氯-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-(1H-吡唑-3-基)吡嗪-2-羧酰胺 (148.8 mg, 0.3 mmol), 无水碳酸钾 (186 mg, 1.35 mmol), 无水氟化钾 (35 mg, 0.6 mmol), DMSO (5 mL), 4 Å 分子筛 (200 mg 粉末状), 混合液氩气置换后室温搅拌 15 min, 后加入 3-四氢-2H-吡喃-4-胺 (33.4 mg, 0.33 mmol), 混合液氩气置换后搅拌升温至 120 $^\circ\text{C}$ 反应 2 h。LC-MS 监测反应完成，混合液降温后柱层析纯化得产物 (115 mg, 收率: 68.3%)。

化合物 55 富马酸盐: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.05 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 8.90 (s,

1H), 8.00-7.92 (m, 1H), 7.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.54 (s, 4H), 4.11 (m, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.89 (dt, $J = 11.5, 3.7$ Hz, 2H), 3.62 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 3.49 (td, $J = 11.5, 2.4$ Hz, 2H), 2.88-2.52 (m, 9H), 2.42 (s, 3H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.84 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 1.61-1.40 (m, 4H); MS (ESI): 561 $[M+H]^+$.

使用合成方法 A 进行具体化合物 511 (6-(1*H*-吡啶-4-基)-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-5-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)吡嗪-2-羧酰胺)的合成



步骤 1: 化合物 3,5-二氯-6-碘吡啶-2-羧酰胺 (化合物 int_2) 的合成:

500 mL 单口瓶中加入 3,5-二氯-2-碘吡啶 (15 g, 54.57 mmol), 甲酰胺 (300 mL), 混合液搅拌升温至 90 °C, 后分批加入 (NH₄)₂S₂O₈ (25 g, 109.1 mmol) 固体, 混合液保温在 90 °C 搅拌 2 h, 后再次分批补加 K₂S₂O₈ (30 g, 109.1 mmol) 固体, 混合液保温在 90 °C 搅拌 20 h. LC-MS 监测反应有产物, 剩余部分原料。混合液中加入 EtOAc (150 mL), 水 (300 mL), 搅拌、分液, 水相再用 EtOAc (150 mL) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (150 mL) 洗

涂、浓缩，残留物柱层析纯化(EtOAc: Hexane= 0:1 to 1: 5 to 1: 2)得产物(1.82 g, 收率:10.5%), 回收原料(10.3 g, 收率: 68.7%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.28 (s, 1H), 5.78 (s, 1H); MS (ESI): 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤 2: 化合物 5-氯-6-碘-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 int_3) 的合成:

50 mL 单口瓶中加入 3,5-二氯-6-碘吡嗪-2-羧酰胺 (280 mg, 0.883 mmol), 4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺 (267 mg, 0.971 mmol), Dioxane (20 mL)和 DIPEA (228 mg, 1.766 mmol), 混合液氩气置换后搅拌升温至回流反应 2 h。LC-MS 监测反应完成后, 混合液浓缩, 残留物柱层析纯化得产物(368 mg, 收率: 75%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.69 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 6.99-6.88 (m, 2H), 5.67 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.80-3.63 (m, 2H), 2.84-2.42 (m, 10H), 2.39 (ddt, $J = 11.4, 7.3, 3.7$ Hz, 1H), 1.96 (dt, $J = 12.2, 3.0$ Hz, 2H), 1.70 (qd, $J = 12.1, 4.0$ Hz, 2H); MS (ESI): 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤 3: 化合物 5-氯-6-(1*H*-吡啶-4-基)-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 int_8) 的合成:

50 mL 单口瓶中加入 5-氯-6-碘-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)吡嗪-2-羧酰胺 (166.76 mg, 0.30 mmol), 无水磷酸钾 (160 mg, 0.75 mmol), (1*H*-吡啶-4-基)硼酸 (53.12 mg, 0.33 mmol), Dioxane/ H_2O (10 mL/ 2 mL), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (22 mg), 混合液氩气置换后快速升温至 105 °C反应 60 min。LC-MS 监测反应完成, 混合液降温后柱层析纯化得产物(131 mg, 收率: 80%)。

MS (ESI): 545 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤 4: 化合物 6-(1*H*-吡啶-4-基)-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-5-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 511) 的合成

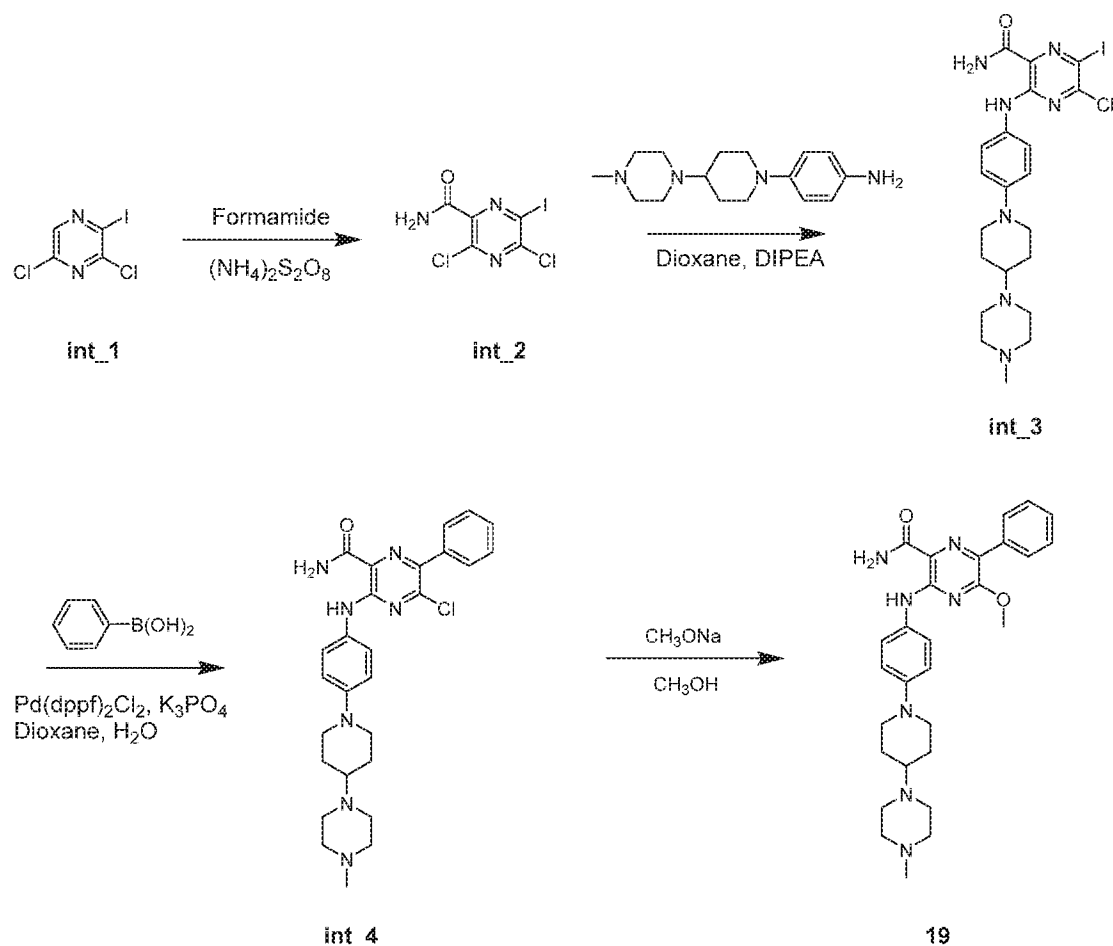
50 mL 单口瓶中加入 5-氯-6-(1*H*-吡啶-4-基)-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)吡嗪-2-羧酰胺 (164 mg, 0.3 mmol), 无水碳酸钾 (186 mg, 1.35 mmol), 无水氟化钾 (35 mg, 0.6 mmol), DMSO (5 mL), 4 Å 分子筛(200 mg 粉末状), 混合液氩气置换后室温搅拌 15 min, 后加入 3-四氢-2*H*-吡喃-4-胺 (33.4 mg, 0.33 mmol), 混合液氩气置换后搅拌升温至 120°C反应 2 h。LC-MS 监测反应完成, 混合液降温后柱层析纯化得产物(127 mg, 收率: 69.4%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.81 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.30 (td, $J = 6.3, 5.7, 4.0$ Hz, 3H), 6.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H),

5.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.96 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.69 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.56-3.47 (m, 2H), 2.77-2.37 (m, 11H), 2.32 (s, 3H), 2.00 (dd, $J = 26.0, 11.4$ Hz, 4H), 1.72 (dd, $J = 11.8, 3.8$ Hz, 2H), 1.49-1.42 (m, 2H); MS (ESI): 610 $[M+H]^+$.

合成方法 B:

使用合成方法 B 进行具体化合物 19(5-甲氧基-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-苯基吡嗪-2-羧酰胺)的合成:



步骤 1: 化合物 3,5-二氯-6-碘吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 int_2) 的合成:

500 mL 单口瓶中加入 3,5-二氯-2-碘吡嗪 (15 g, 54.57 mmol), 甲酰胺 (300 mL), 混合液搅拌升温至 90 °C, 后分批加入(NH₄)₂S₂O₈(25 g, 109.1 mmol)固体, 混合液保温在 90 °C搅拌 2 h, 后再次分批补加 K₂S₂O₈ (30 g, 109.1 mmol)固体, 混合液保温在 90 °C搅拌 20 h. LC-MS 监测反应有产物, 剩余部分原料。混合液中加入 EtOAc (150 mL), 水(300 mL), 搅拌、分液, 水相再用 EtOAc (150 mL)萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液(150 mL)洗涤、浓缩, 残留物柱层析纯化(EtOAc: Hexane= 0:1 to 1: 5 to 1: 2)得产物(1.82 g, 收率:10.5%), 回收原料(10.3 g, 收率: 68.7%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.28 (s, 1H), 5.78 (s, 1H); MS (ESI): 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤 2: 化合物 5-氯-6-碘-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 int_3) 的合成:

50 mL 单口瓶中加入 3,5-二氯-6-碘吡嗪-2-羧酰胺 (280 mg, 0.883 mmol), 4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺 (267 mg, 0.971 mmol), Dioxane (20 mL) 和 DIPEA (228 mg, 1.766 mmol), 混合液氩气置换后搅拌升温至回流反应 2 h。LC-MS 监测反应完成后, 混合液浓缩, 残留物柱层析纯化得产物 (368 mg, 收率: 75%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.69 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 6.99-6.88 (m, 2H), 5.67 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.80-3.63 (m, 2H), 2.84-2.42 (m, 10H), 2.39 (ddt, $J = 11.4, 7.3, 3.7$ Hz, 1H), 1.96 (dt, $J = 12.2, 3.0$ Hz, 2H), 1.70 (qd, $J = 12.1, 4.0$ Hz, 2H); MS (ESI): 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤 3: 化合物 5-氯-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-苯基吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 int_4) 的合成:

50 mL 单口瓶中加入 5-氯-6-碘-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)吡嗪-2-羧酰胺 (167 mg, 0.30 mmol), 无水磷酸钾 (160 mg, 0.75 mmol), 苯硼酸 (40.23 mg, 0.33 mmol), Dioxane/ H_2O (10 mL/ 2 mL), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (22 mg), 混合液氩气置换后快速升温至 105°C 反应 30 min。LC-MS 监测反应完成, 混合液降温后柱层析纯化得产物 (115 mg, 收率: 75.6%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.74 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.44 (p, $J = 6.8$ Hz, 3H), 6.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.67 (s, 1H), 3.70 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.83-2.55 (m, 7H), 2.47 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.93 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.67 (tt, $J = 12.5, 6.8$ Hz, 2H); LC-MS: 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤 4: 化合物 5-甲氧基-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-苯基吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 19) 的合成:

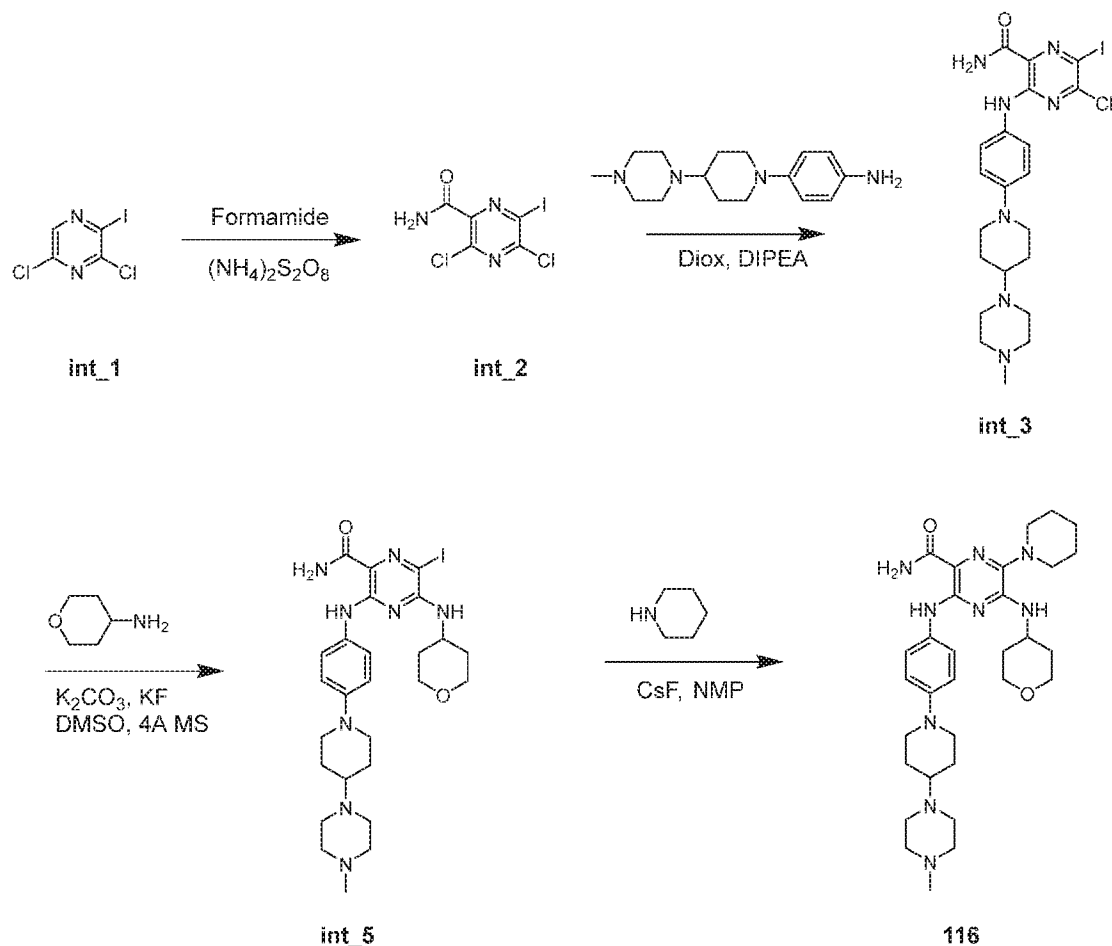
50 mL 单口瓶中加入 5-氯-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-苯基吡嗪-2-羧酰胺 (50 mg, 0.10 mmol), DMF (5 mL), $4\text{ \AA}$ 分子筛 (200 mg, 粉末状), 混合液氩气置换后室温搅拌 15 min, 后加入甲醇钠 (16 mg, 0.3 mmol), 混合液氩气置换后搅拌升温至 80°C 反应 2 h。LC-MS 监测反应完成, 混合液降温后柱层析纯化得产物 (21 mg, 收率: 42%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.81 (s, 1H), 7.99-7.87 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.94 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 2H), 5.42-5.33 (m, 1H), 4.05

(s, 3H), 3.70 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.78-2.41 (m, 11H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.94 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.69 (qd, $J = 11.8, 3.7$ Hz, 2H); MS (ESI): 502 $[M+H]^+$.

合成方法 C:

使用合成方法 C 进行具体化合物 116 (3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-苯基-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧代)吡嗪-2-甲酰胺) 的合成



步骤 1: 化合物 3,5-二氯-6-碘吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 int_2) 的合成:

500 mL 单口瓶中加入 3,5-二氯-2-碘吡嗪 (15 g, 54.57 mmol), 甲酰胺 (300 mL), 混合液搅拌升温至 90°C, 后分批加入 (NH₄)₂S₂O₈ (25 g, 109.1 mmol) 固体, 混合液保温在 90°C 搅拌 2 h, 后再次分批补加 K₂S₂O₈ (30 g, 109.1 mmol) 固体, 混合液保温在 90°C 搅拌 20 h。LC-MS 监测反应有产物, 剩余部分原料。混合液中加入 EtOAc (150 mL), 水 (300 mL), 搅拌、分液, 水相再用 EtOAc (150 mL) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (150 mL) 洗涤、浓缩, 残留物柱层析纯化 (EtOAc: Hexane = 0:1 to 1: 5 to 1: 2) 得产物 (1.82 g, 收率: 10.5%), 回收原料 (10.3 g, 收率: 68.7%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.28 (s, 1H), 5.78 (s, 1H); MS (ESI): 317 $[M+H]^+$.

步骤 2: 化合物 5-氯-6-碘-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 int_3) 的合成:

50 mL 单口瓶中加入 3,5-二氯-6-碘吡嗪-2-羧酰胺 (280 mg, 0.883 mmol), 4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺 (267 mg, 0.971 mmol), Dioxane (20 mL) 和 DIPEA (228 mg, 1.766 mmol), 混合液氩气置换后搅拌升温至回流反应 2 h。LC-MS 监测反应完成后, 混合液浓缩, 残留物柱层析纯化得产物 (368 mg, 收率: 75%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.69 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 6.99-6.88 (m, 2H), 5.67 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.80-3.63 (m, 2H), 2.84-2.42 (m, 10H), 2.39 (ddt, $J = 11.4, 7.3, 3.7$ Hz, 1H), 1.96 (dt, $J = 12.2, 3.0$ Hz, 2H), 1.70 (qd, $J = 12.1, 4.0$ Hz, 2H); MS (ESI): 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤 3: 化合物 6-碘-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 int_5) 的合成:

50 mL 单口瓶中加入 5-氯-6-碘-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)吡嗪-2-羧酰胺 (150 mg, 0.27 mmol), 无水碳酸钾 (186 mg, 1.35 mmol), 无水氟化钾 (31 mg, 0.54 mmol), DMSO (5 mL), 4 Å 分子筛 (200 mg, 粉末状), 混合液氩气置换后室温搅拌 15 min, 后加入 3-四氢-2H-吡喃-4-胺 (32 mg, 0.32 mmol), 混合液氩气置换后搅拌升温至 120°C 反应 2 h。LC-MS 监测反应完成, 混合液降温后柱层析纯化得产物 (110 mg, 收率: 65.7%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.64 (s, 1H), 7.62-7.39 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.96-6.76 (m, 2H), 5.41-5.12 (m, 2H), 4.03 (dq, $J = 11.4, 3.7$ Hz, 3H), 3.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.51 (td, $J = 11.6, 2.2$ Hz, 2H), 2.84-2.50 (m, 10H), 2.44 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.11-1.89 (m, 4H), 1.78-1.51 (m, 4H); MS (ESI): 621 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤 4: 化合物 3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-(哌啶-1-基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡嗪-2-羧酰胺 (化合物 116) 的合成:

10 mL 微波反应器中加入 6-碘-3-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡嗪-2-羧酰胺 (57 mg, 0.10 mmol), 哌啶 (34 mg, 0.40 mmol), 无水氟化铯 (45 mg, 0.30 mmol), NMP (5 mL), 微波反应器中加热至 180°C 搅拌反应 8 h。LC-MS 监测反应完成后, 混合液降温, 柱层析纯化得产物 (32 mg, 收率: 57.4%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.57 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 6.90-6.82 (m, 2H), 5.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.64 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.55 (td, $J = 11.5, 2.3$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 2.71-2.58 (m, 5H), 2.48 (s, 3H), 2.36 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.06 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.93 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.73-1.52

(m, 12H); MS (ESI): 578 [M+H]⁺.

实施例 1 化合物 1-645 的合成

使用合成方法 A、合成方法 B 或合成方法 C，采用不同原料，可以得到表 2 中目标化合物 1-18、化合物 20-115、化合物 117-135 和化合物 140-645。

LC-MS 分析方法如下：

仪器：Agilent 6125B

色谱柱：Core-shell 2.7 μ m 4.3*50 mm

柱温：30 °C

波长：254 nm/214 nm

流动相 A：H₂O (0.1 %甲酸)

流动相 B：乙腈 (0.1 %甲酸)

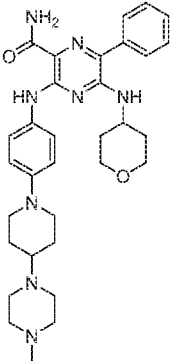
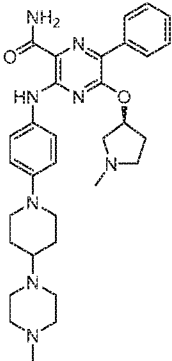
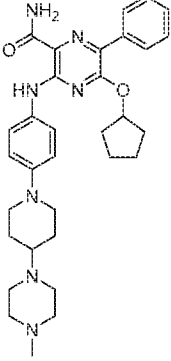
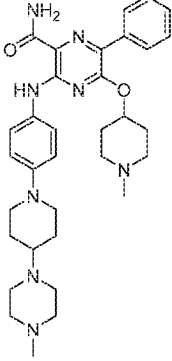
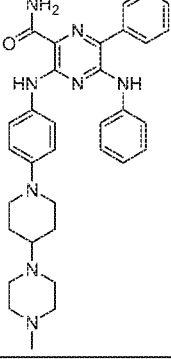
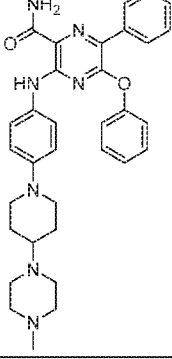
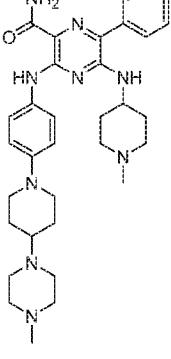
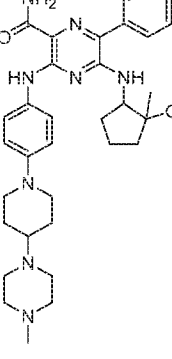
梯度：

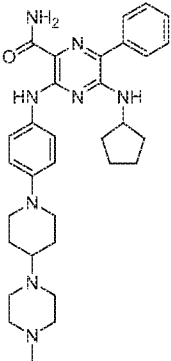
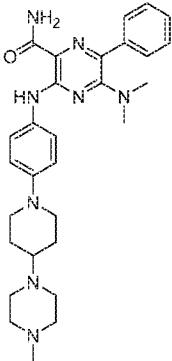
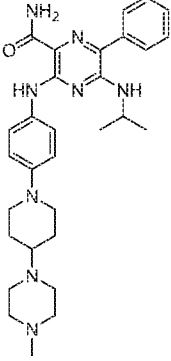
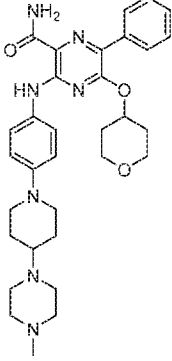
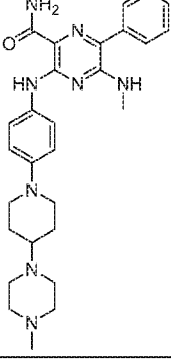
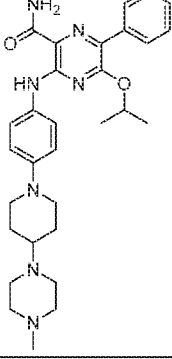
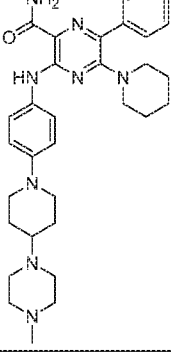
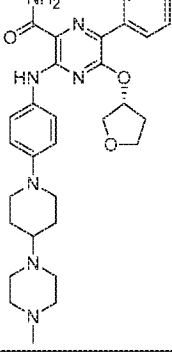
表 1

时间(min)	流速(mL/min)	流动相 B%	流动相 A%
0	2	5	95
0.1	2	5	95
2.2	2	95	5
2.7	2	95	5
2.71	2	5	95
3.2	2	5	95

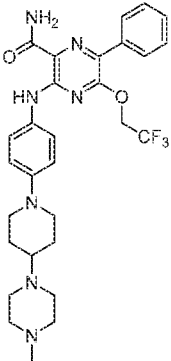
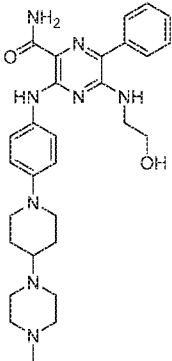
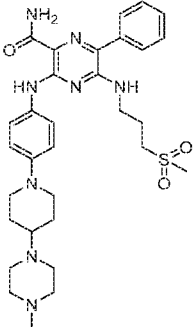
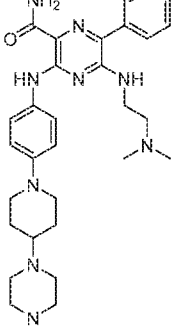
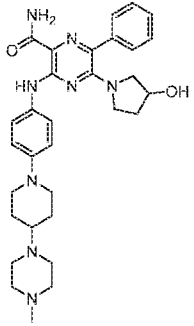
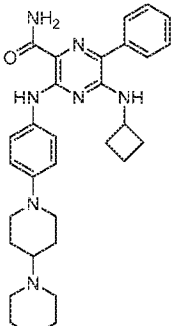
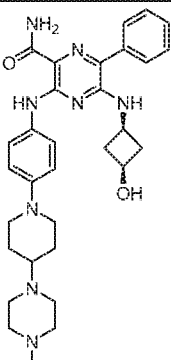
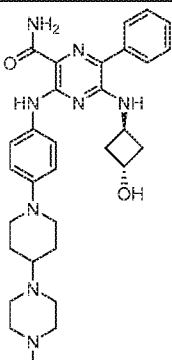
表 2

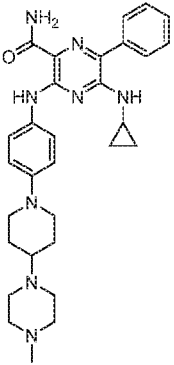
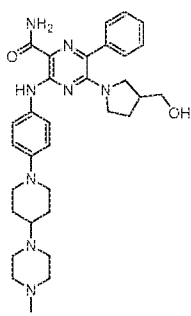
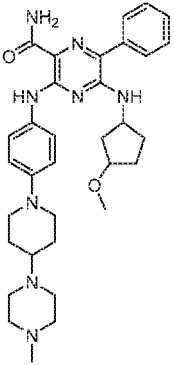
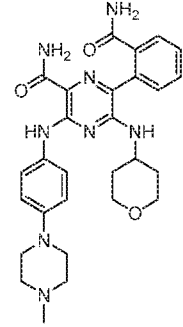
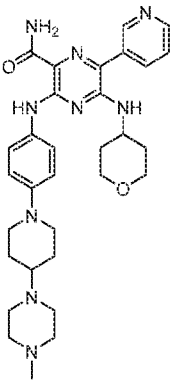
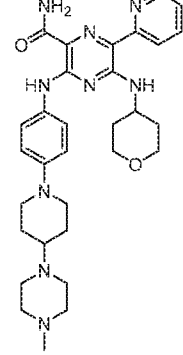
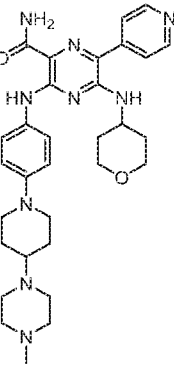
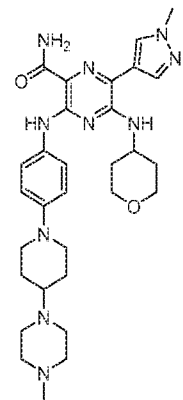
化合物	化合物结构	合成方法	MS (M+H) +	LC-MS 保留时间 (分钟)	化合物	化合物结构	合成方法	MS (M+H) +	LC-MS 保留时间 (分钟)
-----	-------	------	------------------	-----------------------	-----	-------	------	------------------	-----------------------

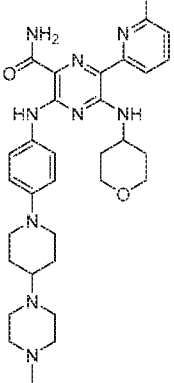
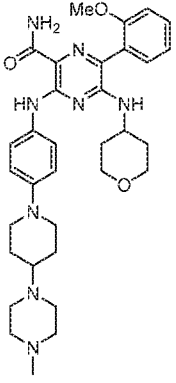
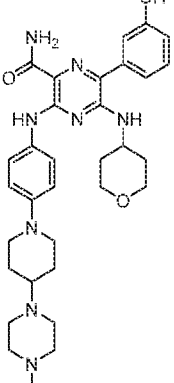
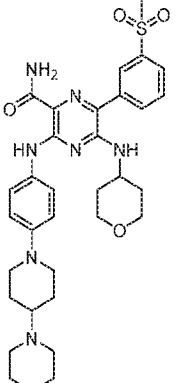
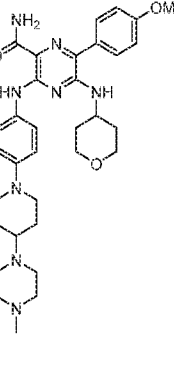
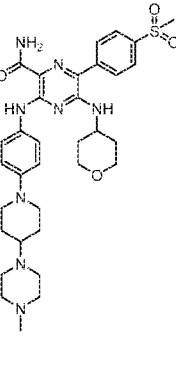
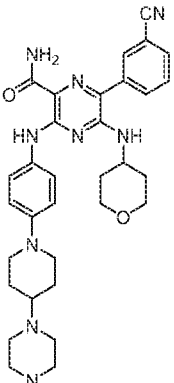
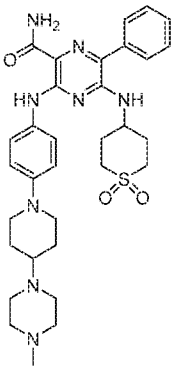
1		A	571	1.409	2		B	571	1.278
3		B	556	1.597	4		B	585	1.198
5		A	563	1.507	6		B	564	1.649
7		A	584	1.186	8		A	585	1.434

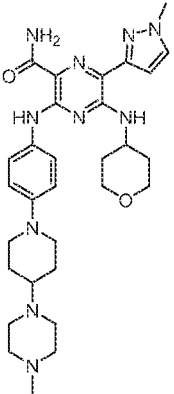
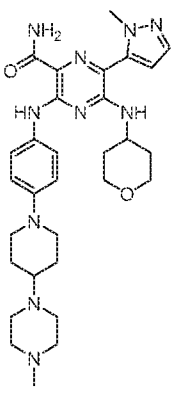
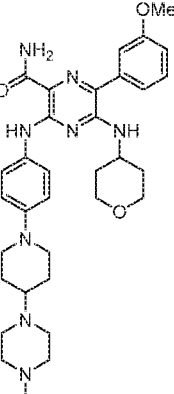
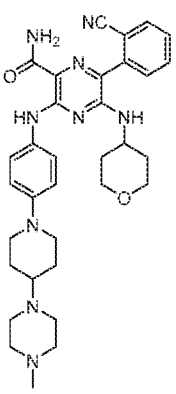
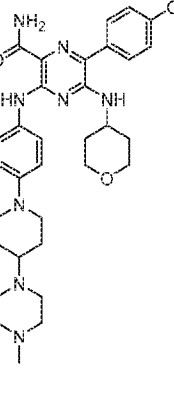
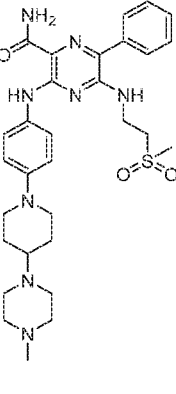
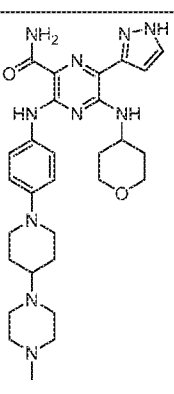
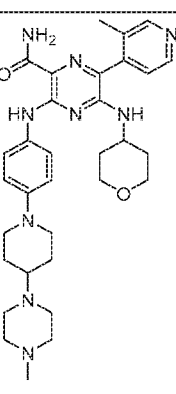
9		A	555	1.464	10		A	515	1.463
11		A	529	1.489	12		B	572	1.461
13		A	501	1.350	14		B	530	1.521
15		A	555	1.560	16		B	558	1.430

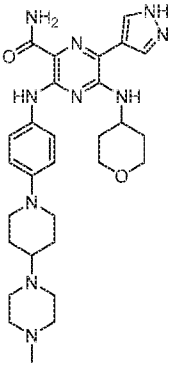
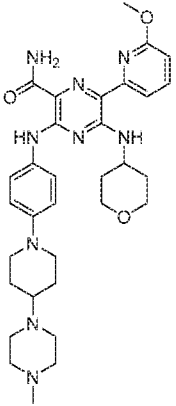
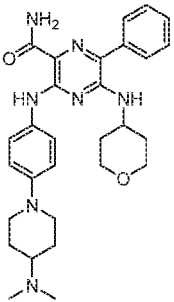
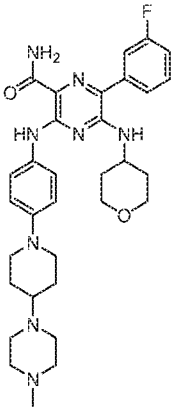
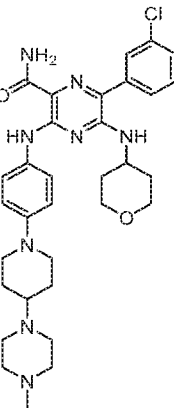
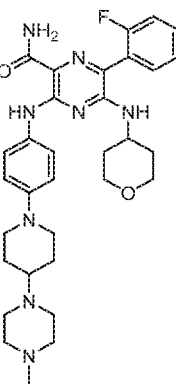
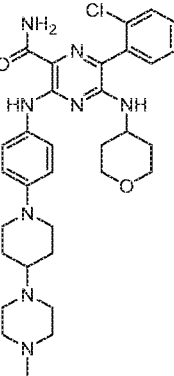
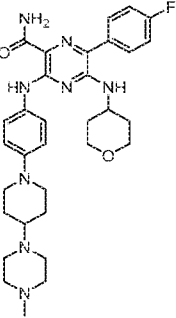
17		A	541	1.542	18		B	558	1.450
					20		B	571	1.310
21		A	559	1.350	22		A	573	1.337
23		A	585	1.356	24		A	585	1.338

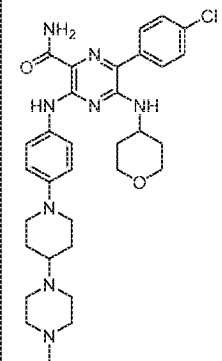
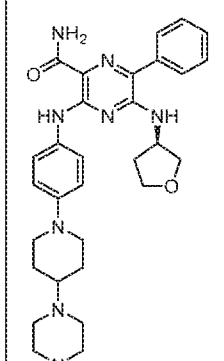
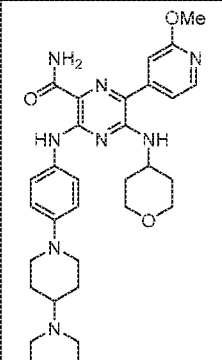
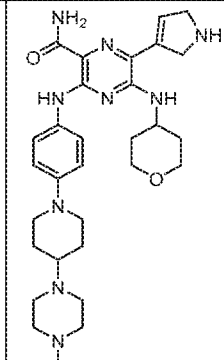
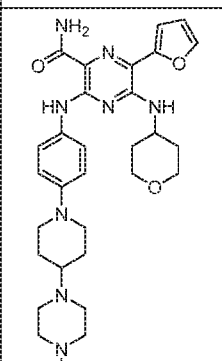
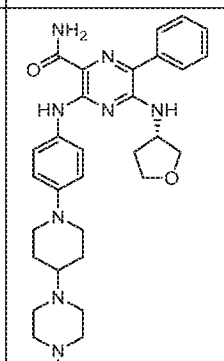
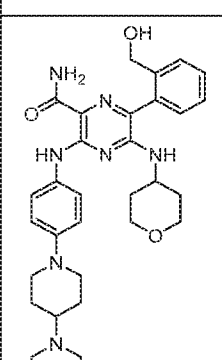
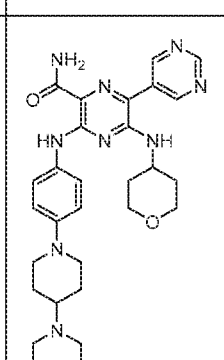
25		B	570	1.551	26		A	531	--
27		A	607	1.325	28		A	558	1.147
29		A	557	1.289	30		A	541	1.491
31		A	557	1.325	32		A	557	1.310

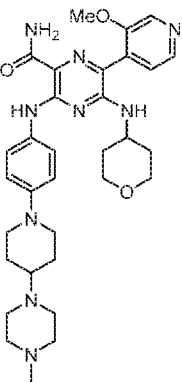
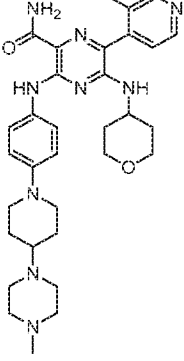
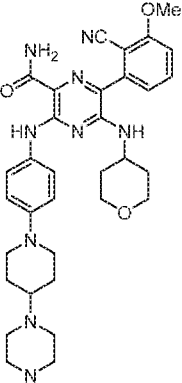
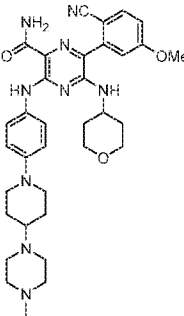
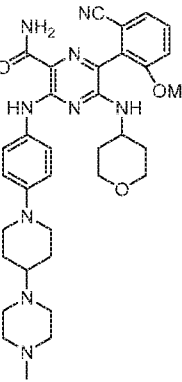
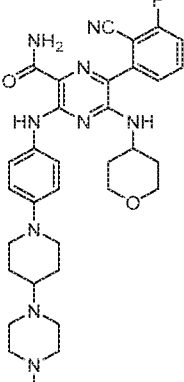
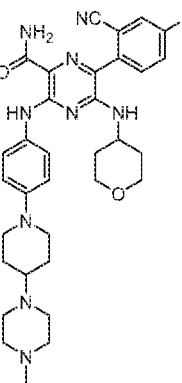
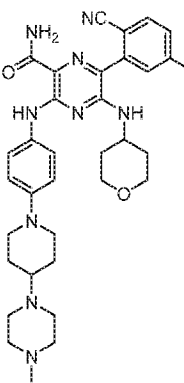
33		A	527	1.389	34		A	571	1.358
35		A	585	1.425	36		A	531	1.332
37		A	572	1.122	38		A	572	1.475
39		A	572	1.104	40		A	575	1.244

41		A	586	--	42		A	601	1.457
43		A	587	1.378	44		A	649	1.396
45		A	601	1.479	46		A	649	1.402
47		A	596	1.401	48		A	619	1.342

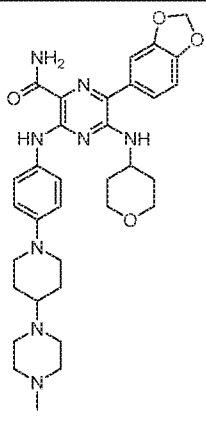
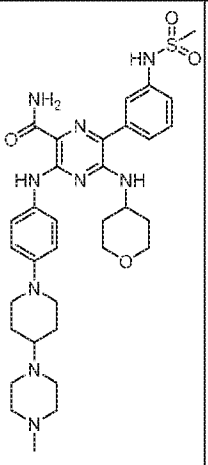
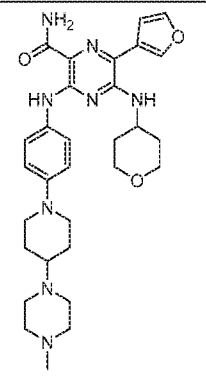
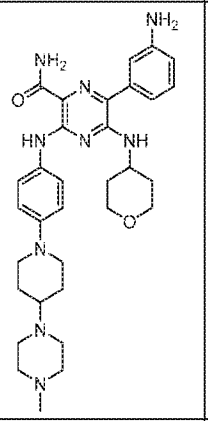
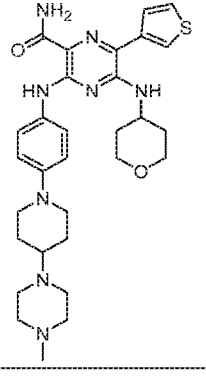
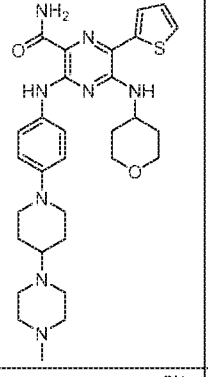
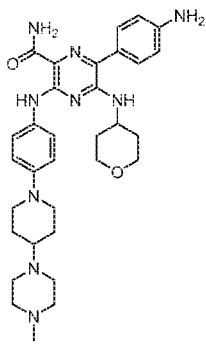
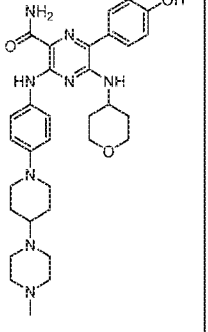
49		A	575	1.294	50		A	575	1.268
51		A	601	1.407	52		A	596	--
53		A	596	1.368	54		A	593	1.272
55		A	561	1.254	56		A	586	1.094

57		A	561	1.199	58		A	602	--
59		A	516	1.523	60		A	589	--
61		A	605	--	62		A	589	1.400
63		A	605	1.423	64		A	589	1.438

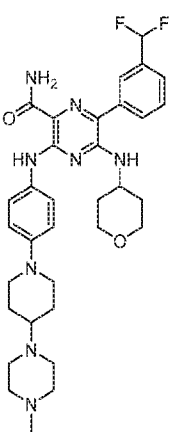
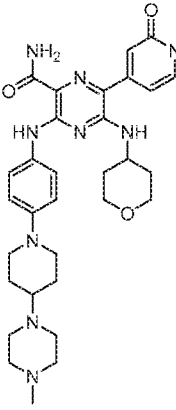
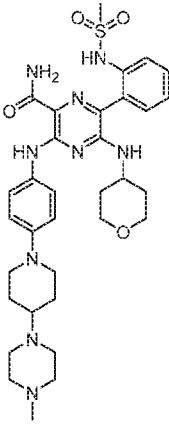
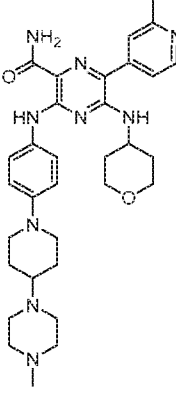
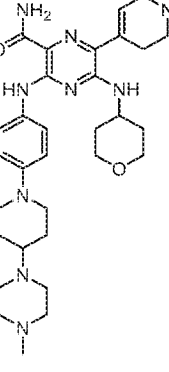
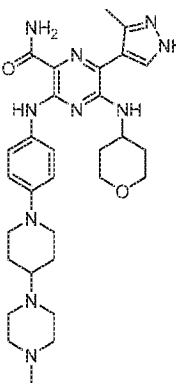
65		A	605	1.532	66		A	557	--
67		A	602	--	68		A	562	1.047
69		A	561	1.331	70		A	557	1.350
71		A	601	1.260	72		A	573	1.236

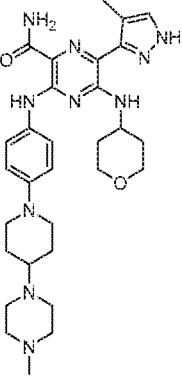
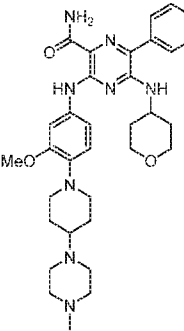
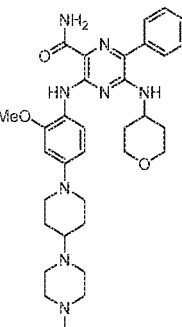
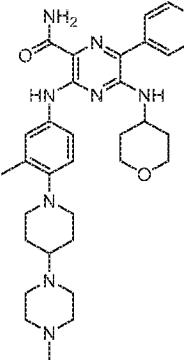
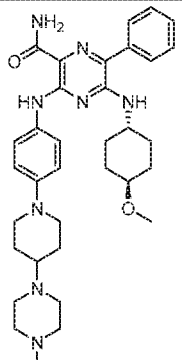
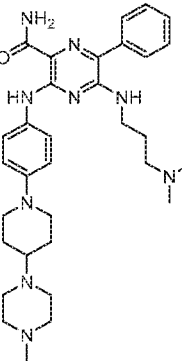
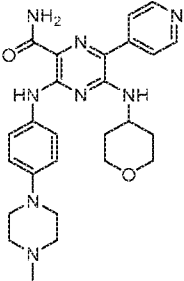
73		A	602	1.137	74		A	586	--
75		A	626	--	76		A	626	--
77		A	626	--	78		A	614	--
79		A	614	--	80		A	614	--

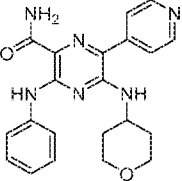
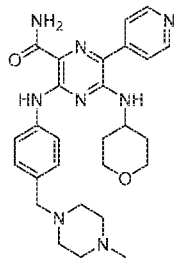
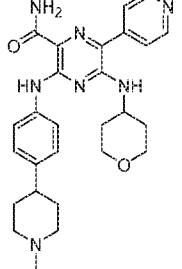
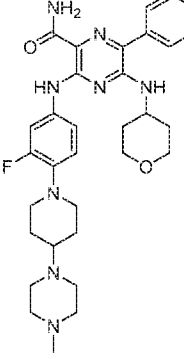
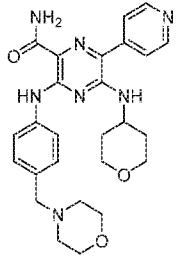
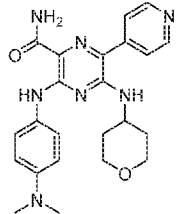
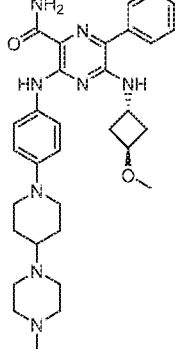
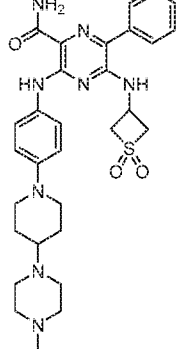
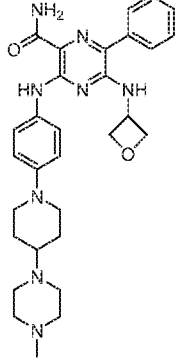
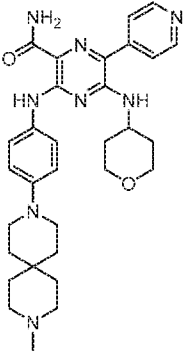
81		A	614	--	82		A	621	1.370
83		A	602	1.058	84		A	601	1.241
85		A	614	1.235	86		A	614	1.268
87		A	614	1.292	88		A	578	1.272

89		A	615	1.396	90		A	664	1.312
91		A	561	1.332	92		A	586	1.204
93		A	577	1.350	94		A	577	1.399
95		A	586	1.220	96		A	587	1.225

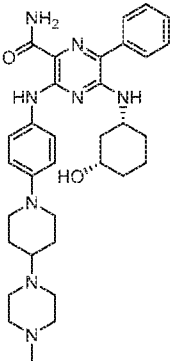
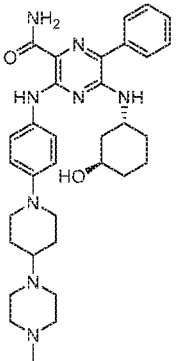
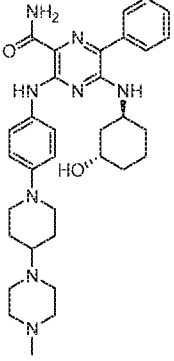
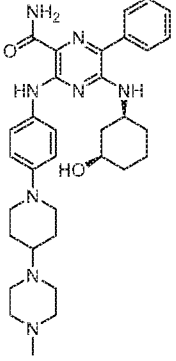
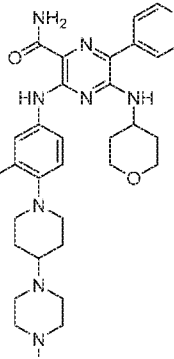
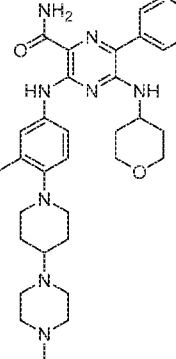
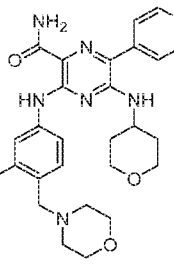
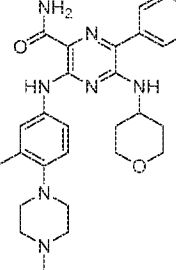
97		A	574	1.313	98		A	586	1.295
99		A	587	1.336	100		A	628	1.314
101		A	621	1.446	102		A	590	1.058
103		A	590	1.270	104		A	615	1.398

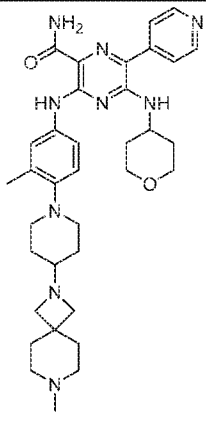
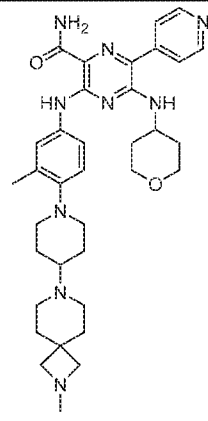
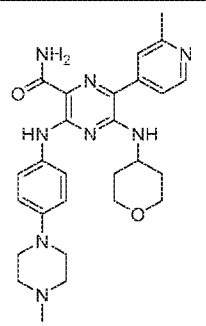
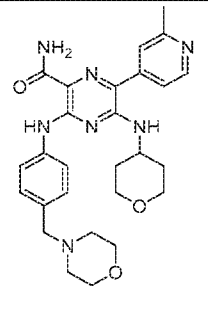
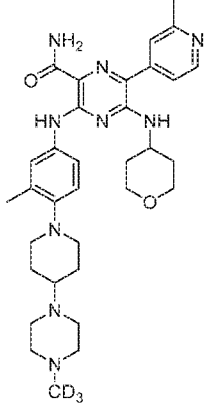
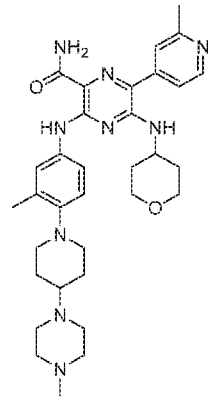
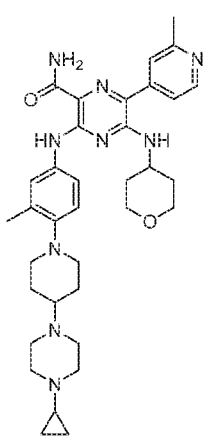
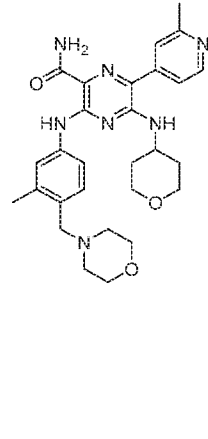
105		A	621	1.393	106		A	602	1.194
107		A	664	1.296	108		A	586	1.109
109		A	576	1.084	110		A	575	1.159

111		A	575	1.308	112		A	601	1.363
113		A	601	1.456	114		A	586	1.226
115		A	599	1.491					
117		A	572	1.107	118		A	489	1.201

119		A	391	1.499	120		A	503	1.156
121		A	488	1.219	122		A	590	1.222
123		A	490	1.114	124		A	434	1.232
125		A	571	1.387	126		A	591	1.344
127		A	543	0.982	128		A	557	1.192

129		A	529	--	130		A	529	--
131		B	601	1.138	132		B	601	1.140
133		A	571	1.371	134		A	571	--
135		A	571	1.397	140		A	585	1.443

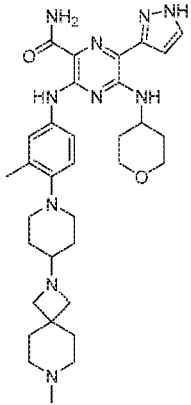
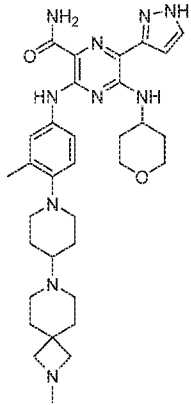
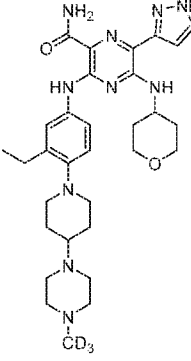
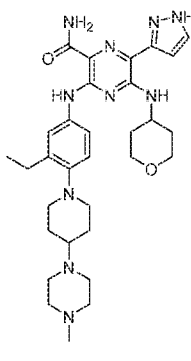
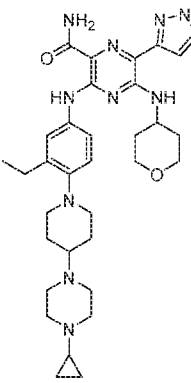
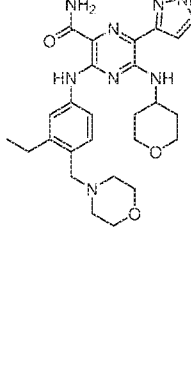
141		A	585	1.401	142		A	585	1.443
143		A	585	1.436	144		A	585	1.389
145		A	589	--	146		A	612	--
147		A	504	--	148		A	503	1.204

149		A	626	--	150		A	626	--
151		A	503	--	152		A	504	--
153		A	603	--	154		A	600	--
155		A	626	--	156		A	518	--

157		A	517	--	158		A	640	--
159		A	640	--	160		A	603	--
161		A	600	1.181	162		A	626	--
163		A	518	--	164		A	517	--

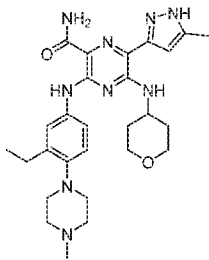
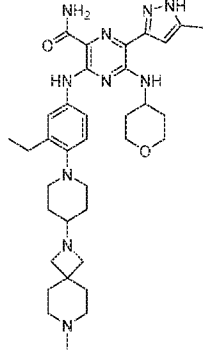
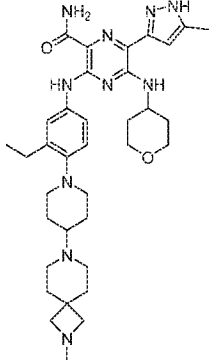
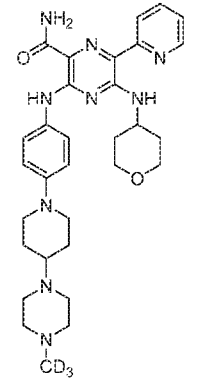
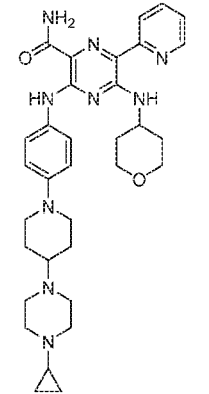
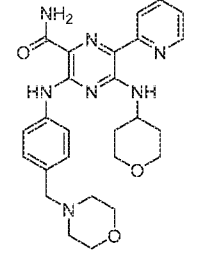
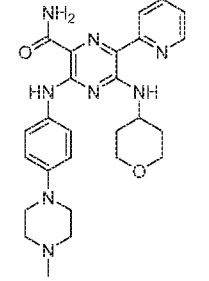
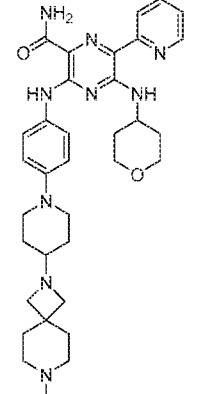
165		A	640	--	166		A	640	--
167		A	617	--	168		A	614	--
169		A	640	--	170		A	532	--
171		A	531	--	172		A	654	--

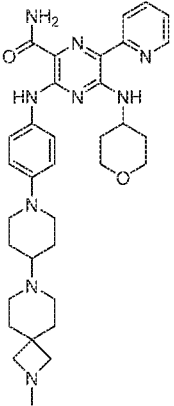
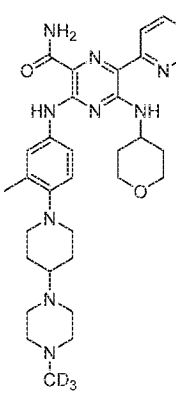
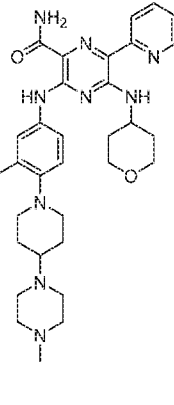
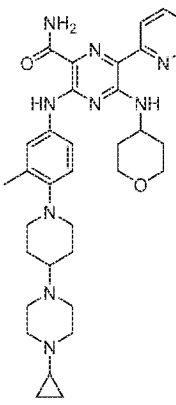
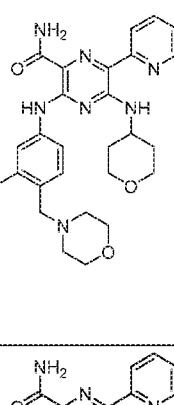
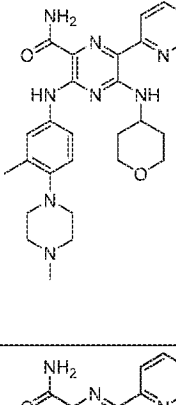
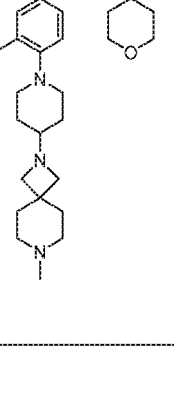
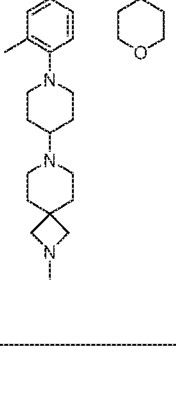
173		A	654	--	174		A	478	1.436
175		A	479	--	176		A	578	--
177		A	575	1.439	178		A	601	--
179		A	493	--	180		A	492	--

181		A	615	--	182		A	615	--
183		A	592	--	184		A	589	1.398
185		A	615	--	186		A	507	--

187		A	506	--	188		A	629	--
189		A	629	--	190		A	492	--
191		A	493	--	192		A	592	--
193		A	589	--	194		A	615	--

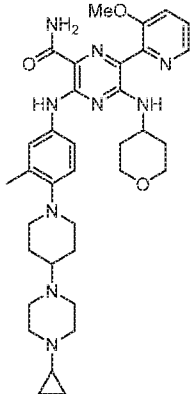
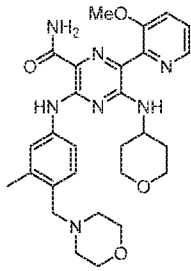
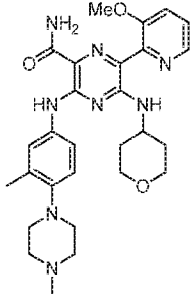
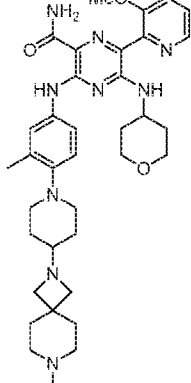
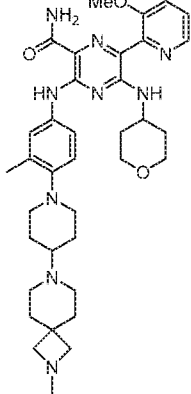
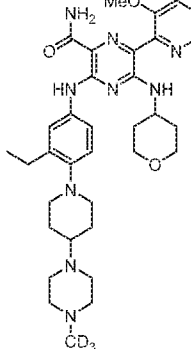
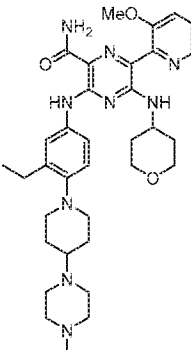
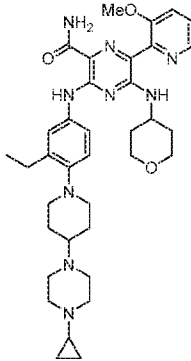
195		A	507	--	196		A	506	--
197		A	629	--	198		A	629	--
199		A	606	--	200		A	603	--
201		A	629	--	202		A	521	--

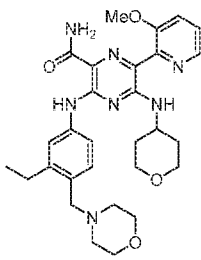
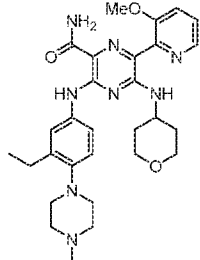
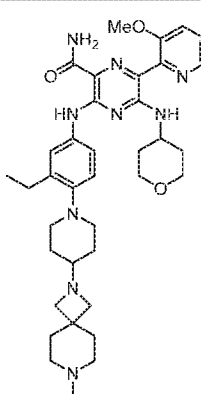
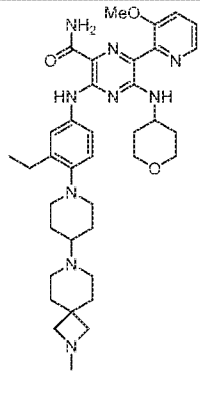
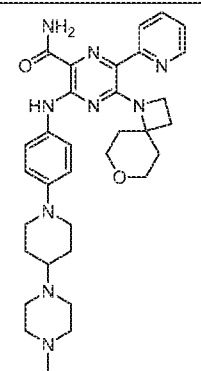
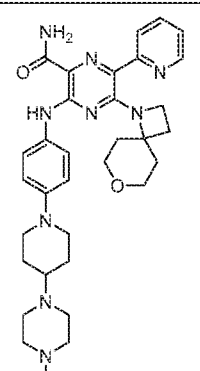
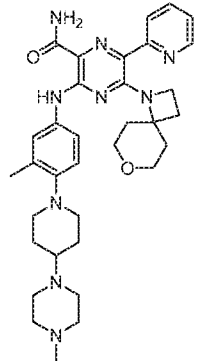
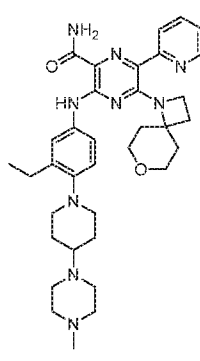
203		A	520	--	204		A	643	--
205		A	643	--	206		A	575	--
207		A	598	--	208		A	490	--
209		A	489	--	210		A	612	--

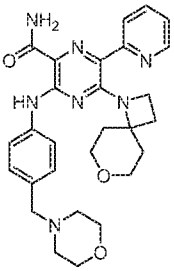
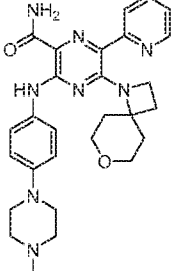
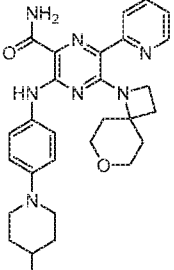
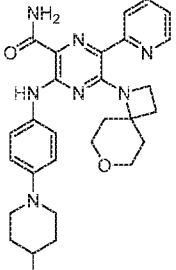
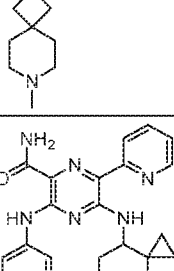
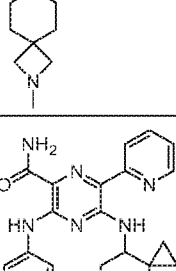
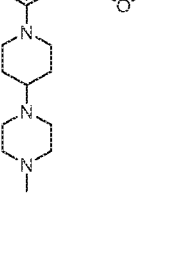
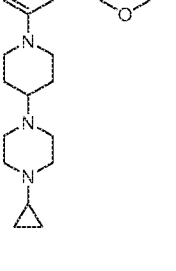
211		A	612	--	212		A	589	--
213		A	586	1.580	214		A	612	--
215		A	504	--	216		A	503	--
217		A	626	--	218		A	626	--

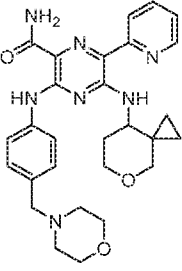
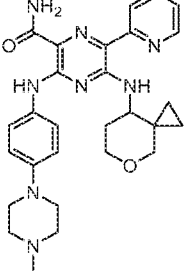
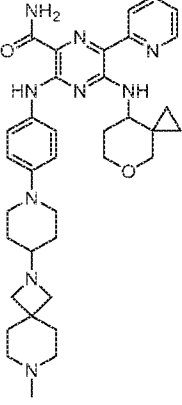
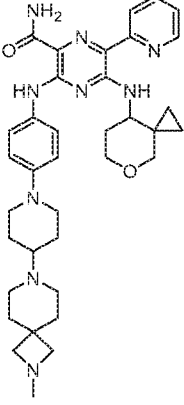
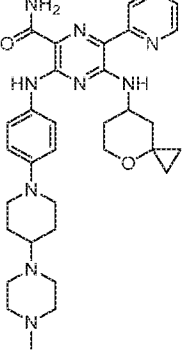
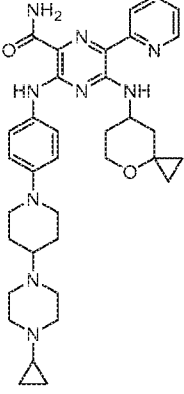
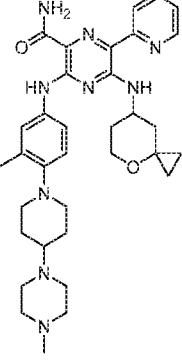
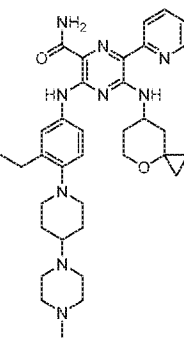
219		A	603	--	220		A	600	--
221		A	626	--	222		A	518	--
223		A	517	--	224		A	640	--
225		A	640	--	226		A	605	--

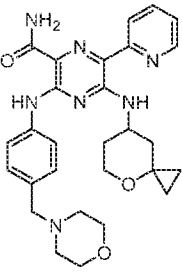
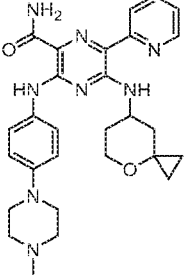
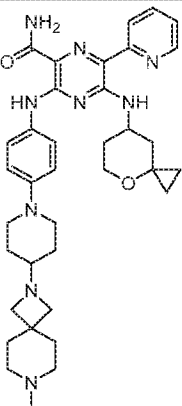
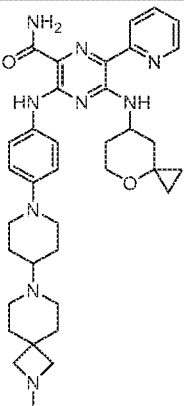
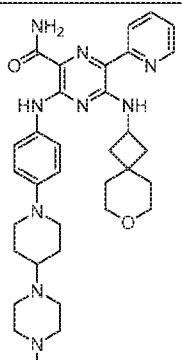
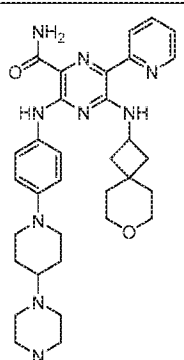
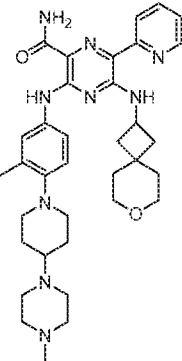
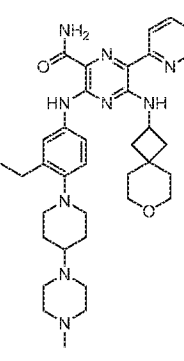
227		A	602	--	228		A	628	--
229		A	520	--	230		A	519	--
231		A	642	--	232		A	642	--
233		A	619	--	234		A	616	--

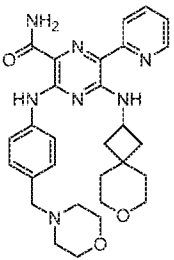
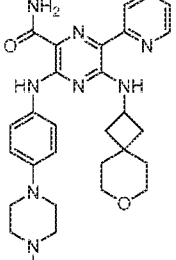
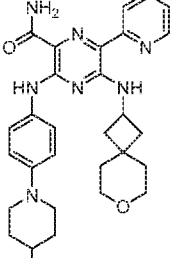
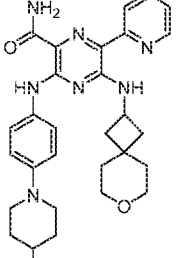
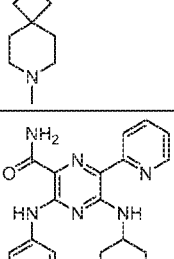
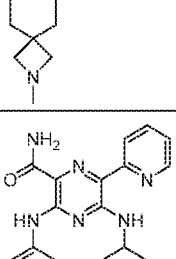
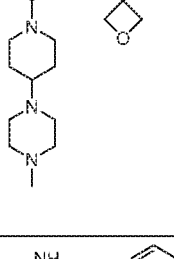
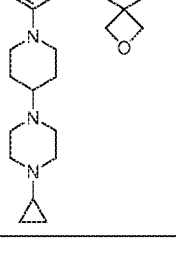
235		A	642	--	236		A	534	--
237		A	533	--	238		A	656	--
239		A	656	--	240		A	633	--
241		A	630	--	242		A	656	--

243		A	548	--	244		A	547	--
245		A	670	--	246		A	670	--
247		A	598	--	248		A	624	--
249		A	612	--	250		A	626	--

251		A	516	--	252		A	515	--
253		A	638	--	254		A	638	--
255		A	598	--	256		A	624	--
257		A	612	--	258		A	626	--

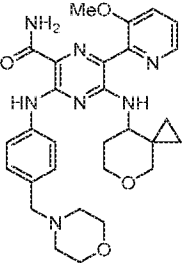
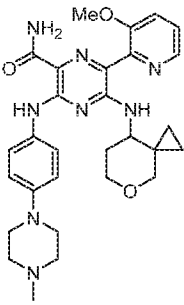
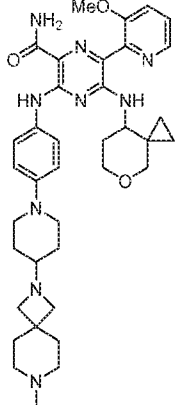
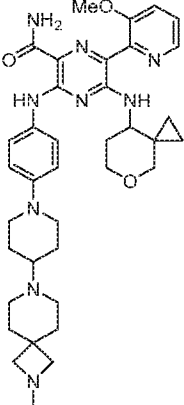
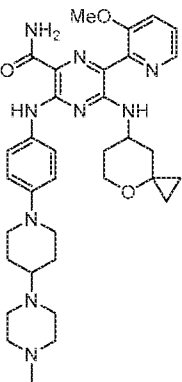
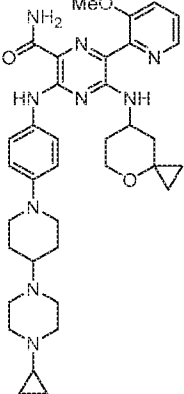
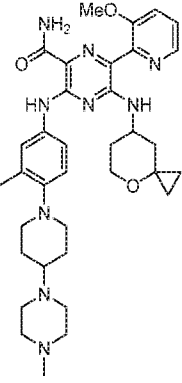
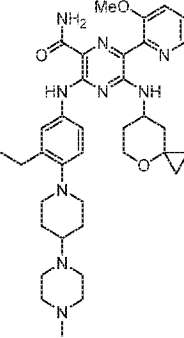
259		A	516	--	260		A	515	--
261		A	638	--	262		A	638	--
263		A	598	--	264		A	624	--
265		A	612	--	266		A	626	--

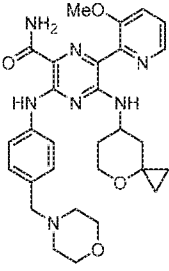
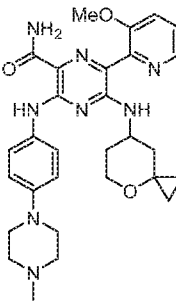
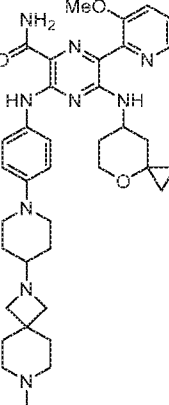
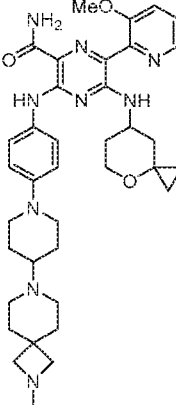
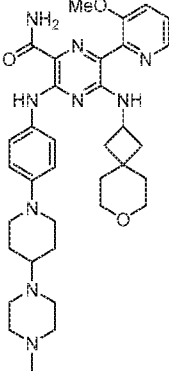
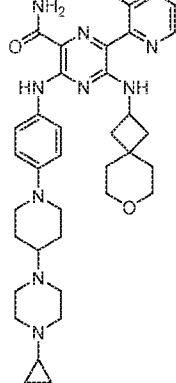
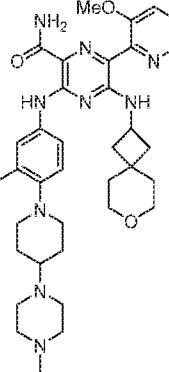
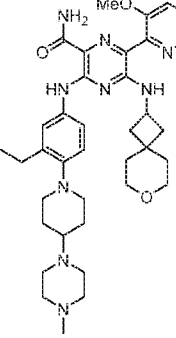
267		A	516	--	268		A	515	--
269		A	638	--	270		A	638	--
271		A	612	--	272		A	638	--
273		A	626	--	274		A	640	--

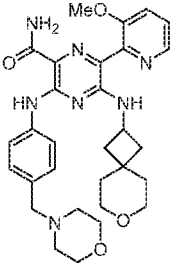
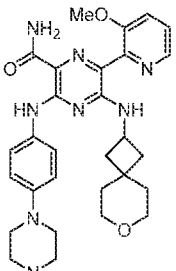
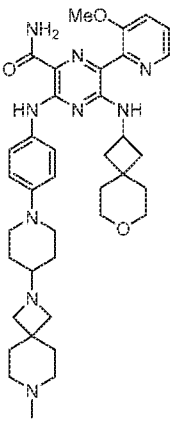
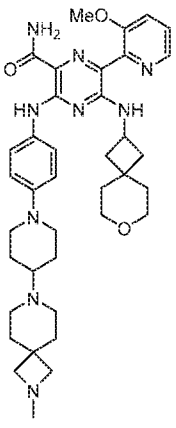
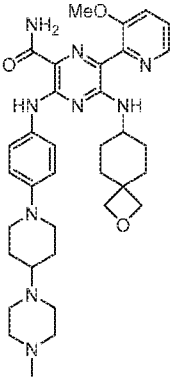
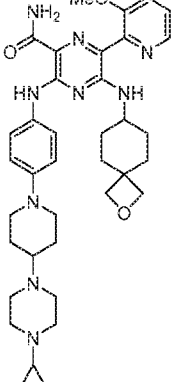
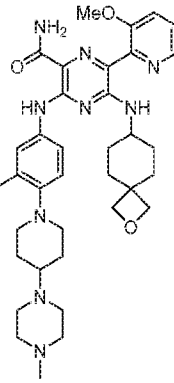
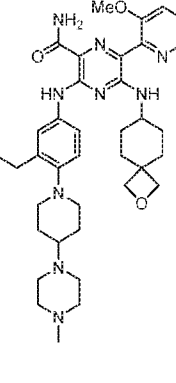
275		A	530	--	276		A	529	--
277		A	652	--	278		A	652	--
279		A	612	--	280		A	638	--
281		A	626	--	282		A	640	--

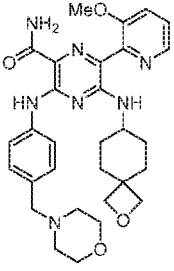
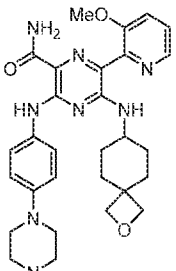
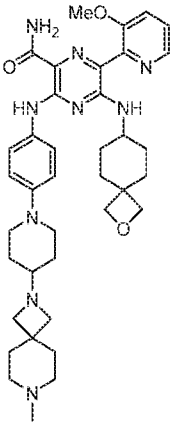
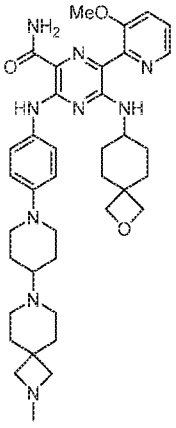
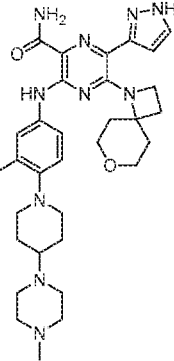
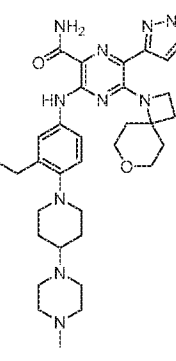
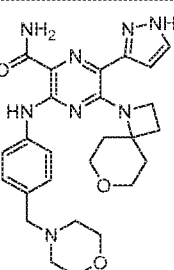
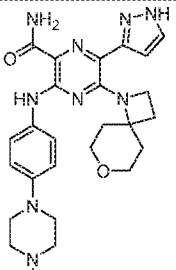
283		A	530	--	284		A	529	--
285		A	652	--	286		A	652	--
287		A	628	--	288		A	654	--
289		A	642	--	290		A	656	--

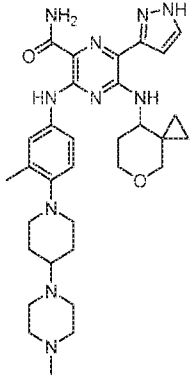
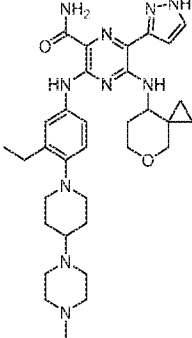
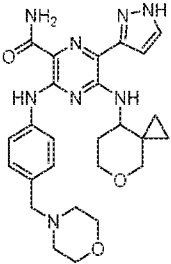
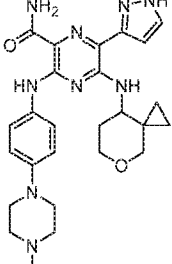
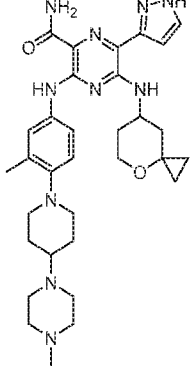
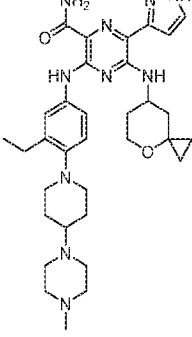
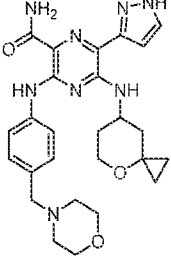
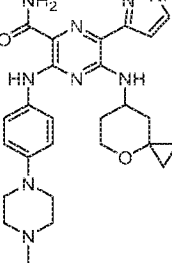
291		A	546	--	292		A	545	--
293		A	668	--	294		A	668	--
295		A	628	--	296		A	654	--
297		A	642	--	298		A	656	--

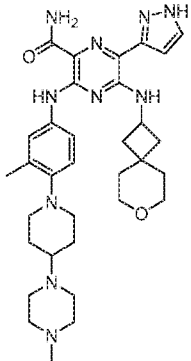
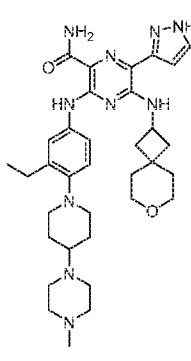
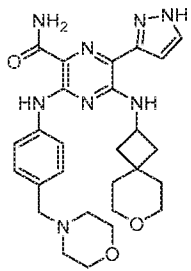
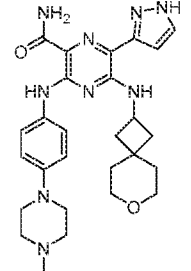
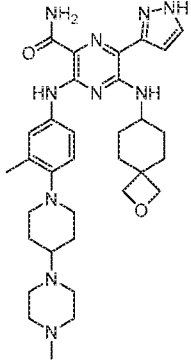
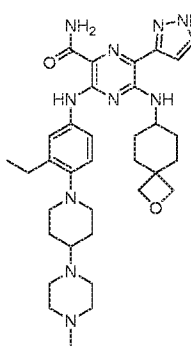
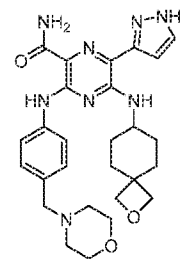
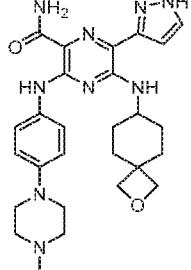
299		A	546	--	300		A	545	--
301		A	668	--	302		A	668	--
303		A	628	--	304		A	654	--
305		A	642	--	306		A	656	--

307		A	546	--	308		A	545	--
309		A	668	--	310		A	668	--
311		A	642	--	312		A	668	--
313		A	656	--	314		A	670	--

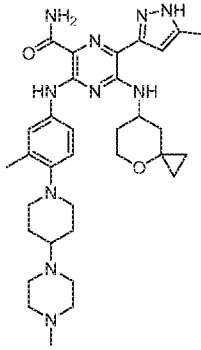
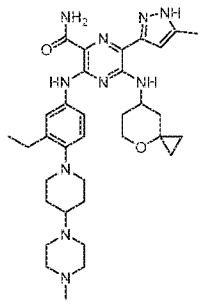
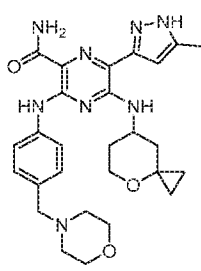
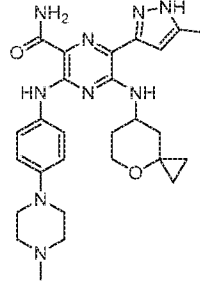
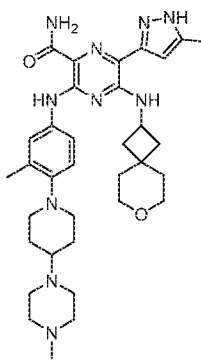
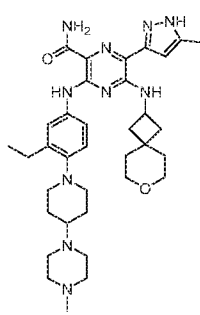
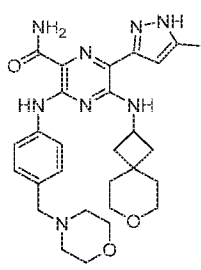
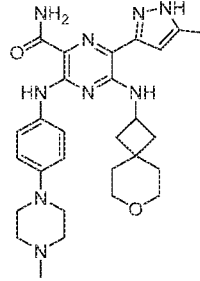
315		A	560	--	316		A	559	--
317		A	682	--	318		A	682	--
319		A	642	--	320		A	668	--
321		A	656	--	322		A	670	--

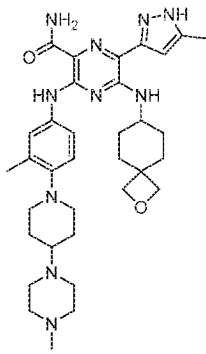
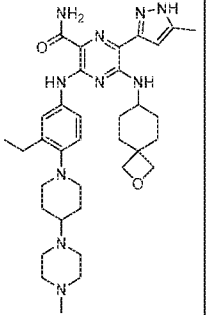
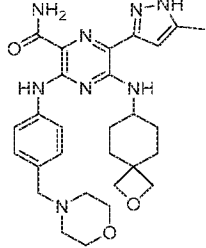
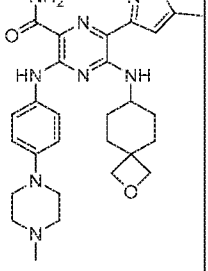
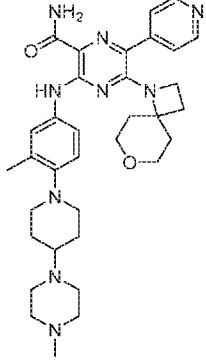
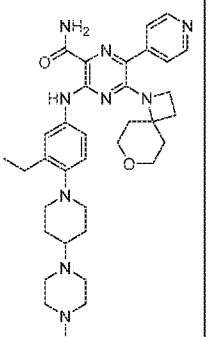
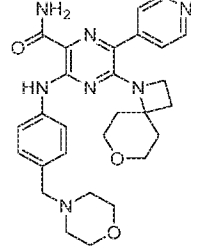
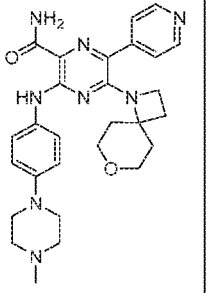
323		A	560	--	324		A	559	--
325		A	682	--	326		A	682	--
327		A	601	--	328		A	615	--
329		A	505	--	330		A	504	--

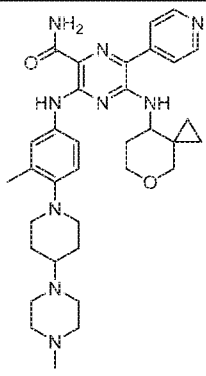
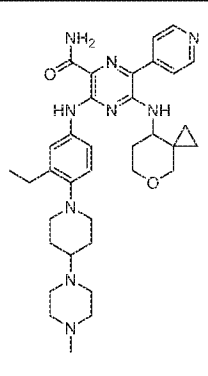
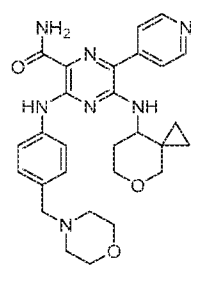
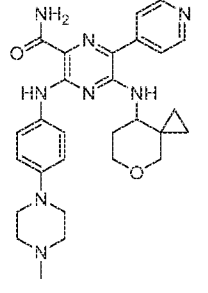
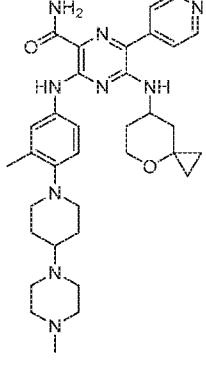
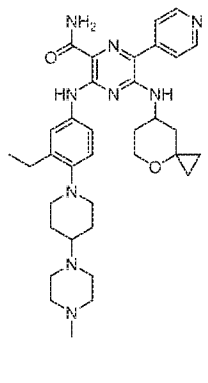
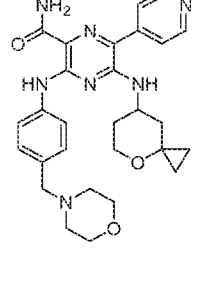
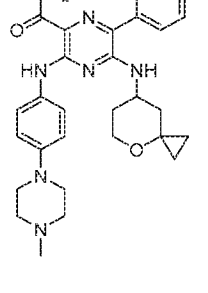
331		A	601	--	332		A	615	--
333		A	505	--	334		A	504	--
335		A	601	--	336		A	615	--
337		A	505	--	338		A	504	--

339		A	615	--	340		A	629	--
341		A	519	--	342		A	518	--
343		A	615	--	344		A	629	--
345		A	519	--	346		A	518	--

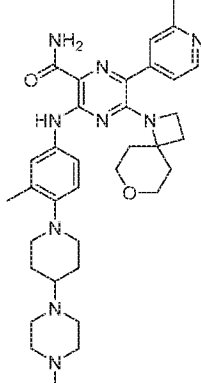
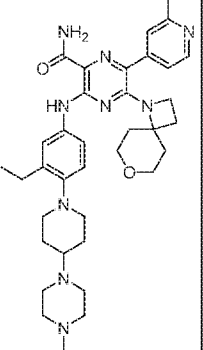
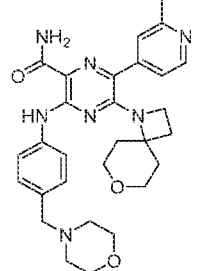
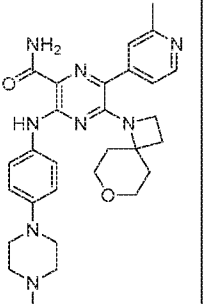
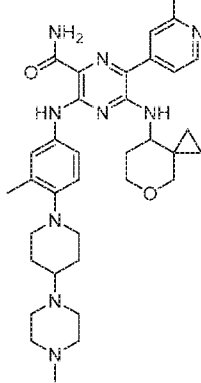
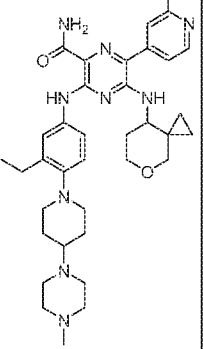
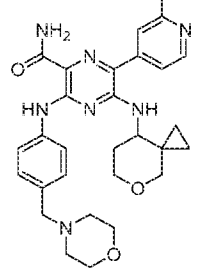
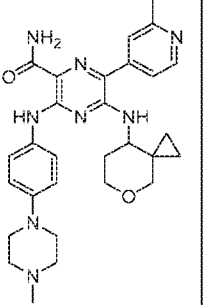
347		A	615	--	348		A	629	--
349		A	519	--	350		A	518	--
351		A	615	--	352		A	629	--
353		A	519	--	354		A	518	--

355		A	615	--	356		A	629	--
357		A	519	--	358		A	518	--
359		A	629	--	360		A	643	--
361		A	533	--	362		A	532	--

363		A	629	--	364		A	643	--
365		A	533	--	366		A	532	--
367		A	612	--	368		A	626	--
369		A	516	--	370		A	515	--

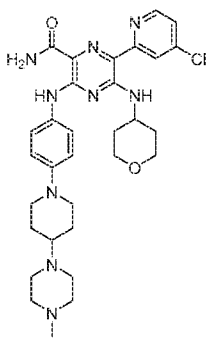
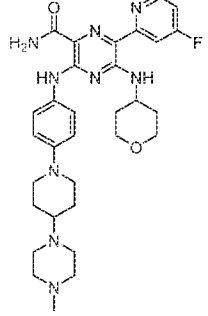
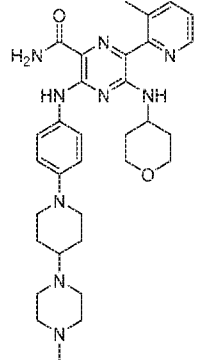
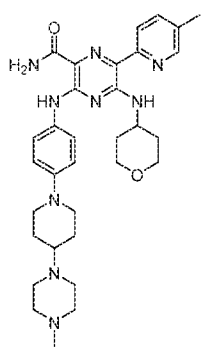
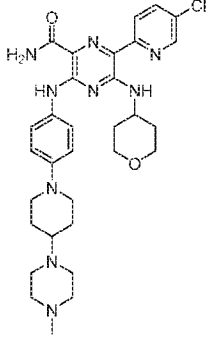
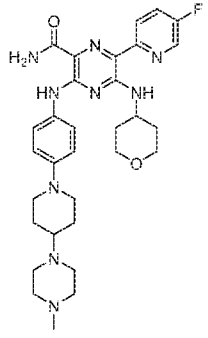
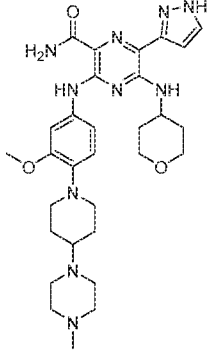
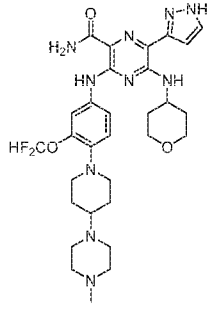
371		A	612	--	372		A	626	--
373		A	516	--	374		A	515	--
375		A	612	--	376		A	626	--
377		A	516	--	378		A	515	--

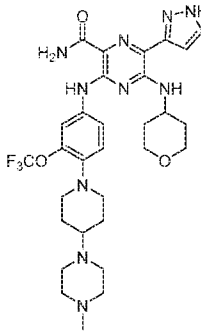
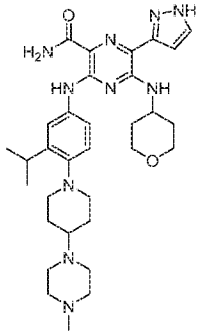
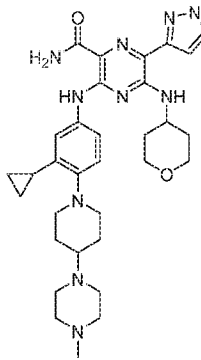
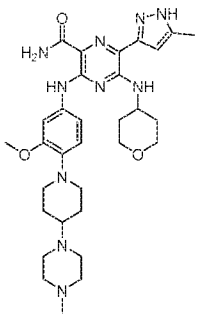
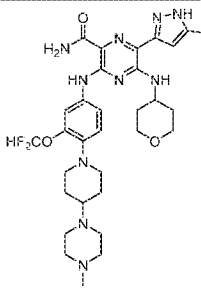
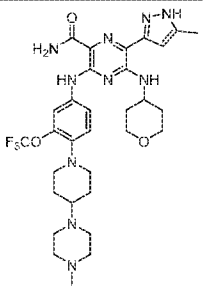
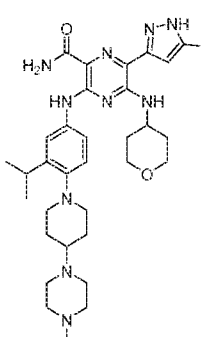
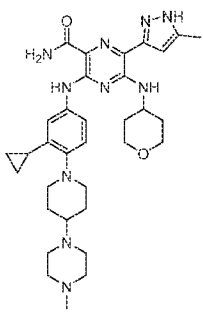
379		A	626	--	380		A	640	--
381		A	530	--	382		A	529	--
383		A	626	--	384		A	640	--
385		A	530	--	386		A	529	--

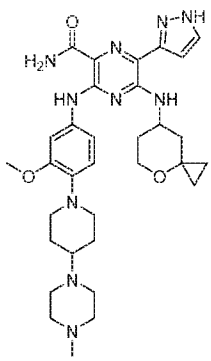
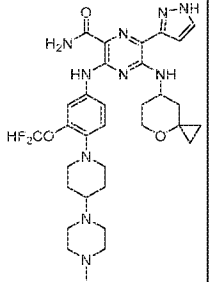
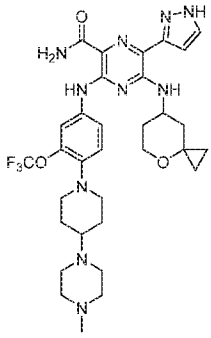
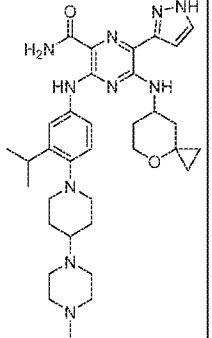
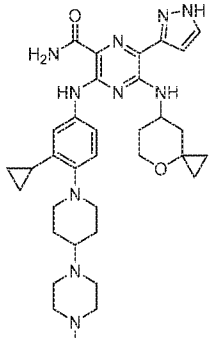
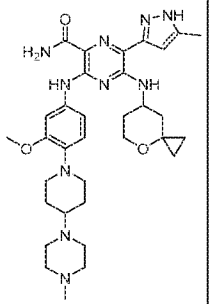
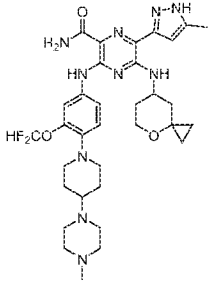
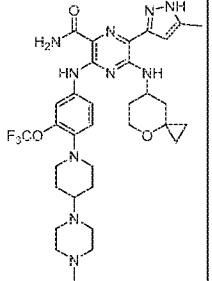
387		A	626	--	388		A	640	--
389		A	530	--	390		A	529	--
391		A	626	--	392		A	640	--
393		A	530	--	394		A	529	--

395		A	626	--	396		A	640	--
397		A	530	--	398		A	529	--
399		A	640	--	400		A	654	--
401		A	544	--	402		A	543	--

403		A	640	--	404		A	654	--
405		A	544	--	406		A	543	--
407		A	573	--	408		A	573	--
409		A	586	--	410		A	602	1.534

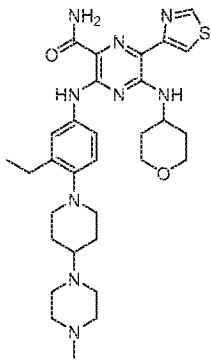
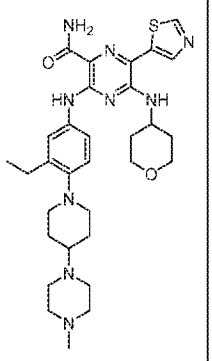
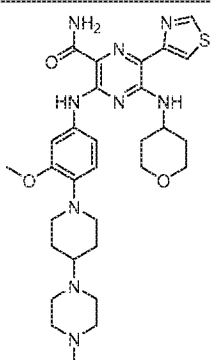
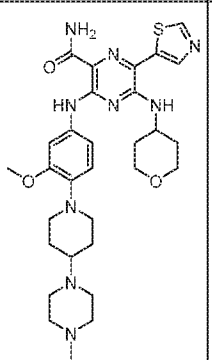
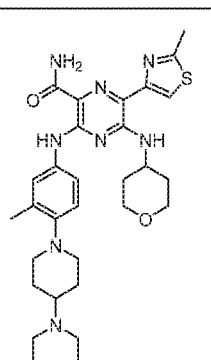
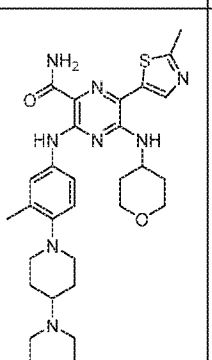
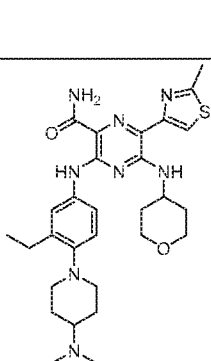
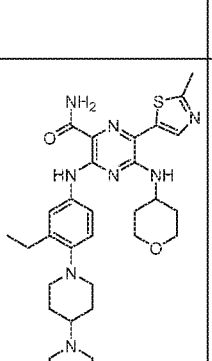
411		A	606	--	412		A	590	--
413		A	586	--	414		A	586	--
415		A	606	--	416		A	590	--
417		A	591	1.347	418		A	627	--

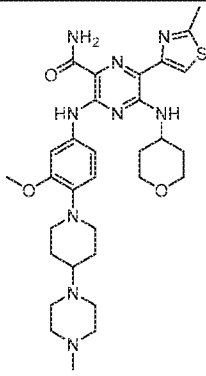
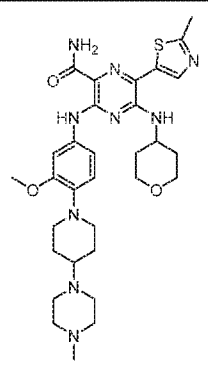
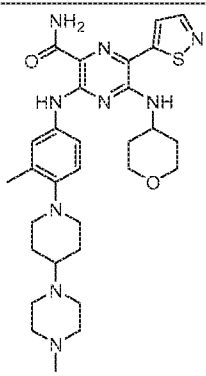
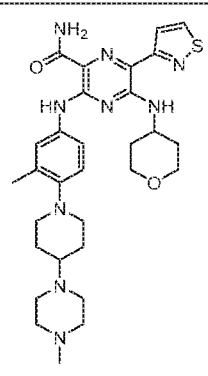
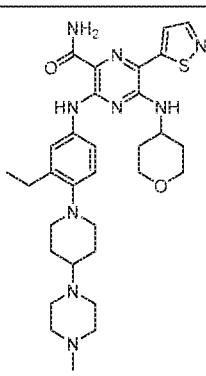
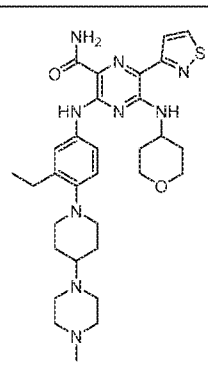
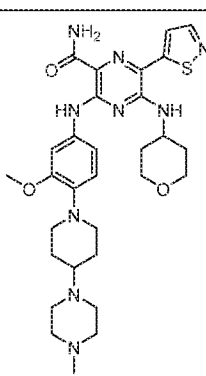
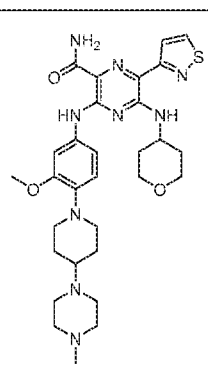
419		A	645	1.608	420		A	603	1.516
421		A	601	1.491	422		A	605	--
423		A	641	--	424		A	659	--
425		A	617	--	426		A	615	--

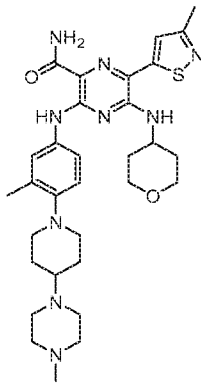
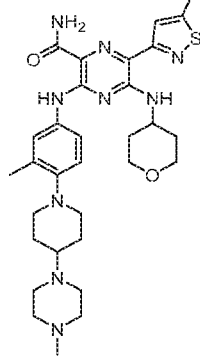
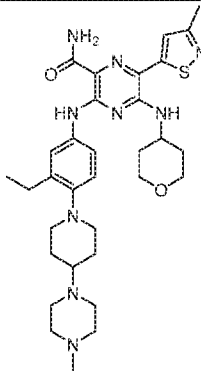
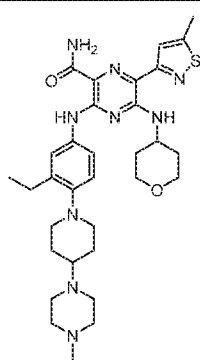
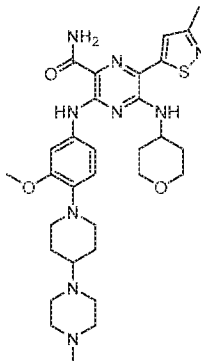
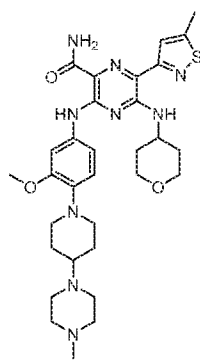
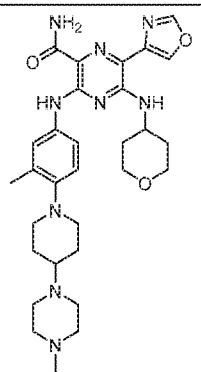
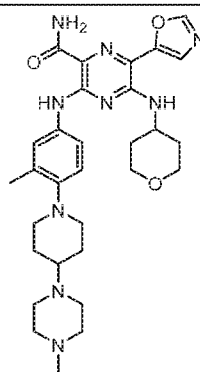
427		A	617	--	428		A	653	--
429		A	671	--	430		A	629	--
431		A	627	--	432		A	631	--
433		A	667	--	434		A	685	--

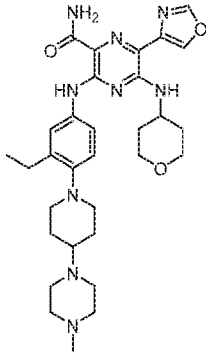
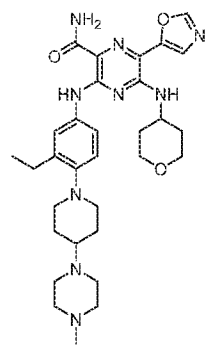
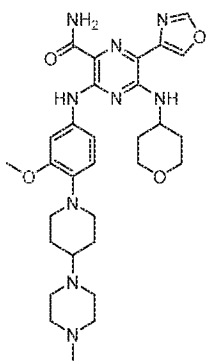
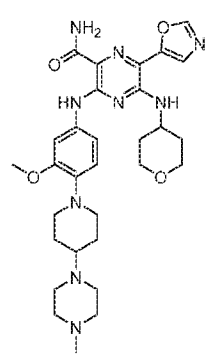
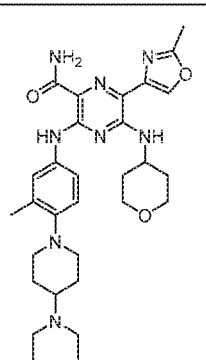
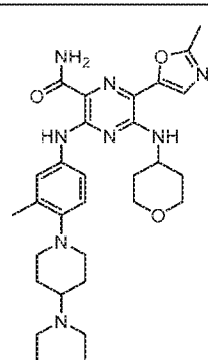
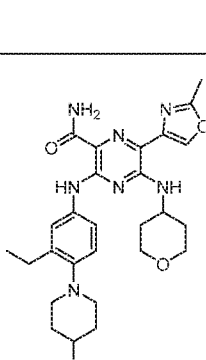
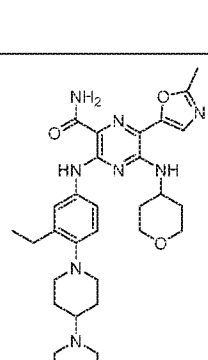
435		A	643	--	436		A	641	--
437		A	617	--	438		A	653	--
439		A	671	--	440		A	629	--
441		A	627	--	442		A	631	--

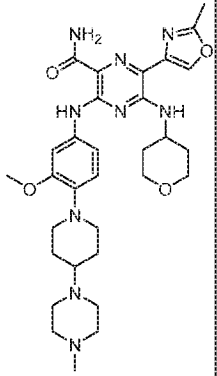
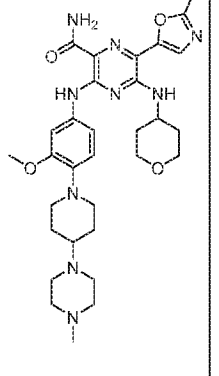
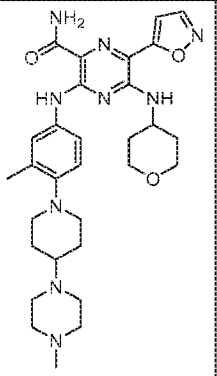
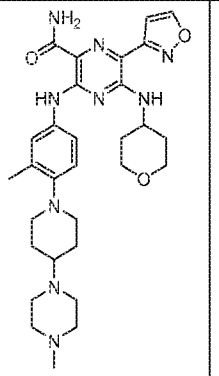
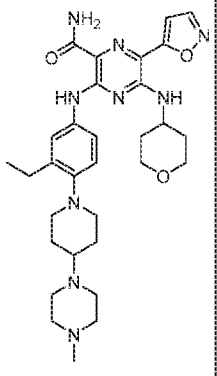
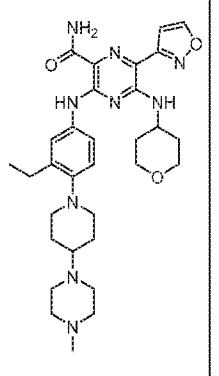
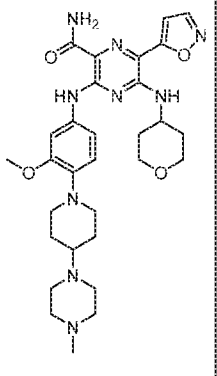
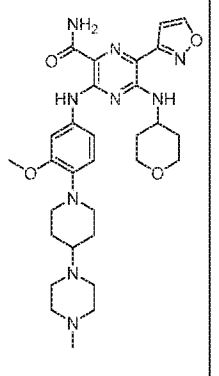
443		A	667	--	444		A	685	--
445		A	643	--	446		A	641	--
447		A	594	--	448		A	608	--
449		A	592	--	450		A	592	--

451		A	606	--	452		A	606	--
453		A	608	--	454		A	608	--
455		A	606	--	456		A	606	--
457		A	620	--	458		A	620	--

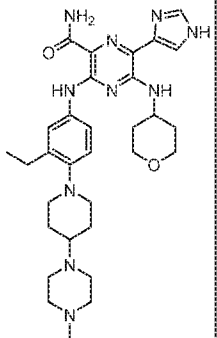
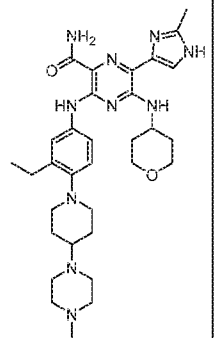
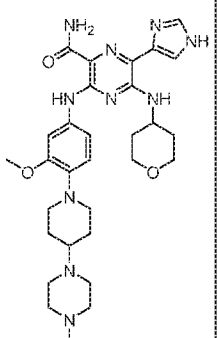
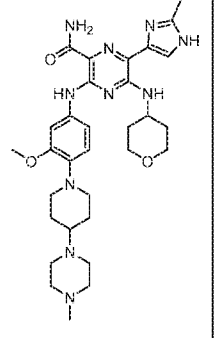
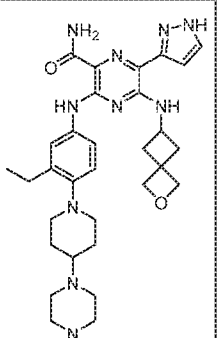
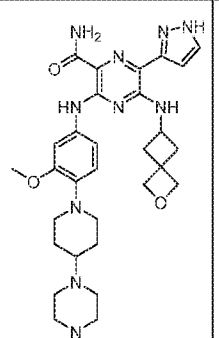
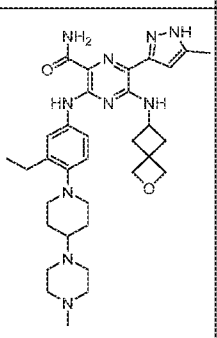
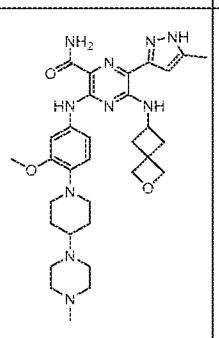
459		A	622	--	460		A	622	--
461		A	592	--	462		A	592	--
463		A	606	--	464		A	606	--
465		A	608	--	466		A	608	--

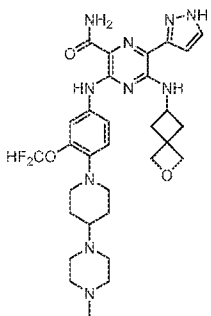
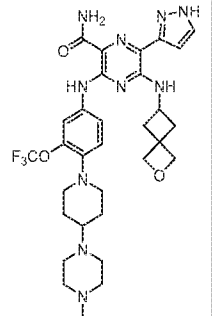
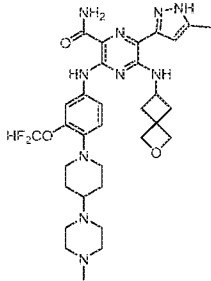
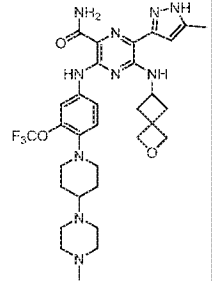
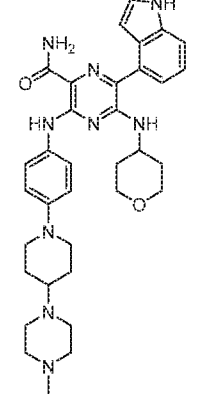
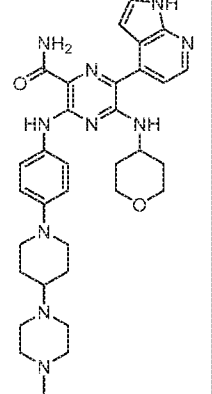
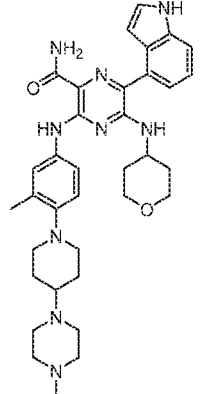
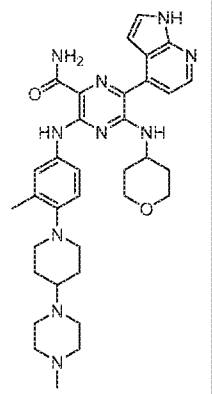
467		A	606	--	468		A	606	--
469		A	620	--	470		A	620	--
471		A	622	--	472		A	622	--
473		A	576	--	474		A	576	--

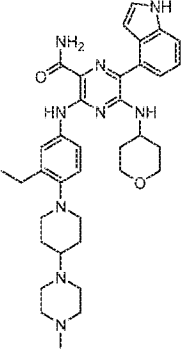
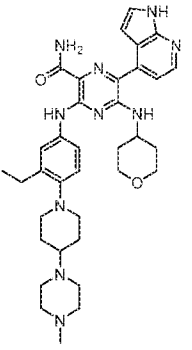
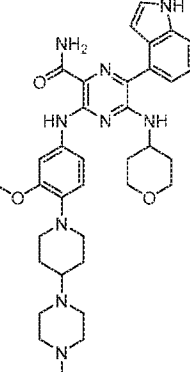
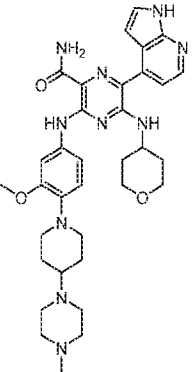
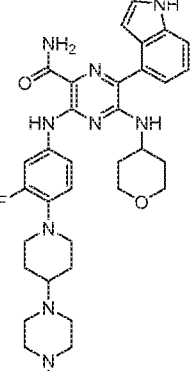
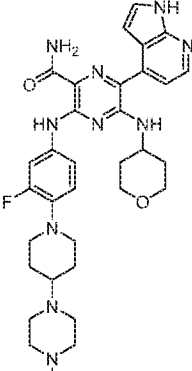
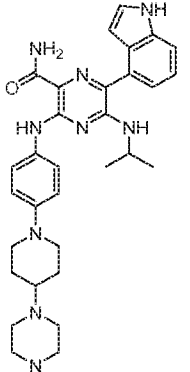
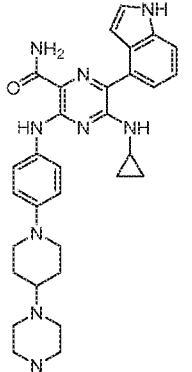
475		A	590	--	476		A	590	--
477		A	592	--	478		A	592	--
479		A	590	--	480		A	590	--
481		A	604	--	482		A	604	--

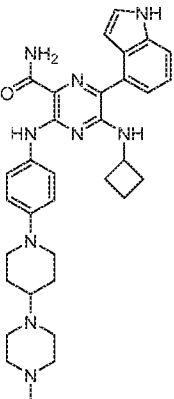
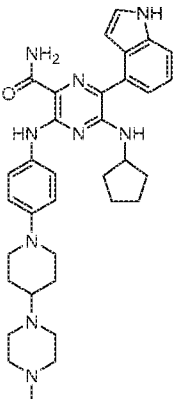
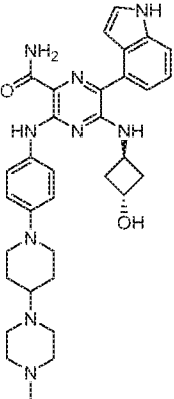
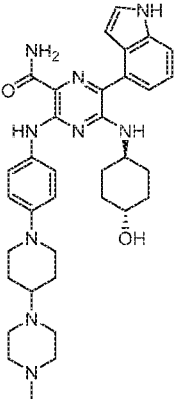
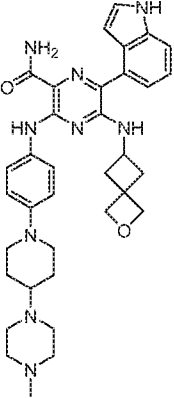
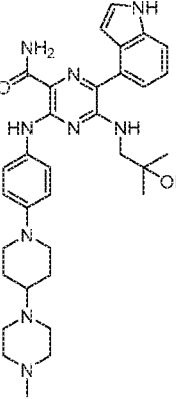
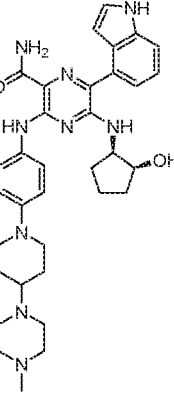
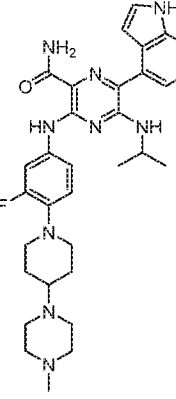
483		A	606	--	484		A	606	--
485		A	576	--	486		A	576	--
487		A	590	--	488		A	590	--
489		A	592	--	490		A	592	--

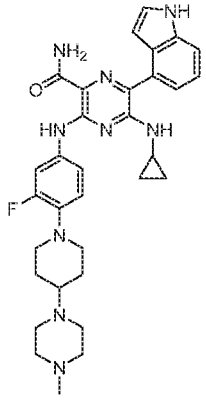
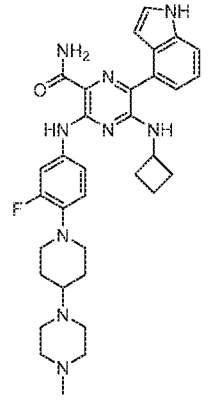
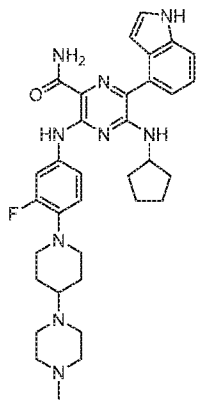
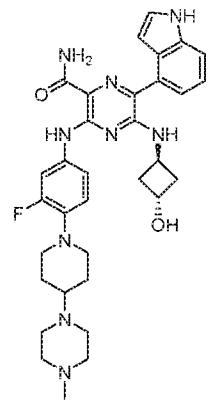
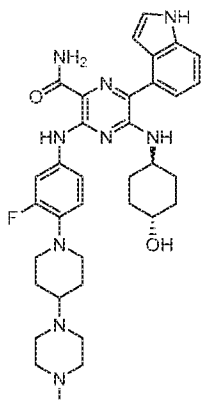
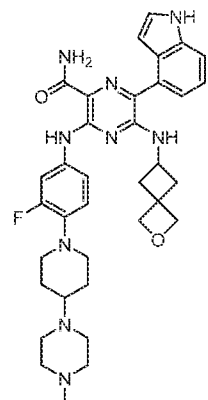
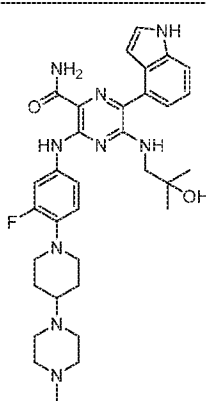
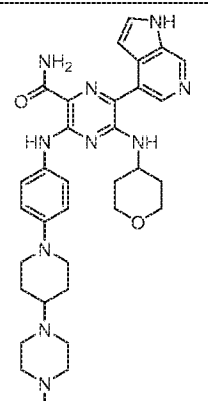
491		A	590	--	492		A	590	--
493		A	604	--	494		A	604	--
495		A	606	--	496		A	606	--
497		A	575	--	498		A	589	--

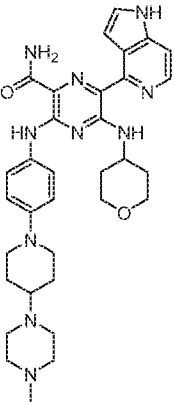
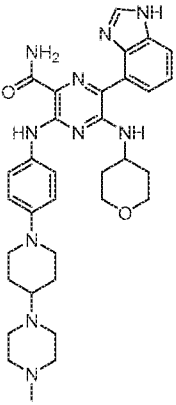
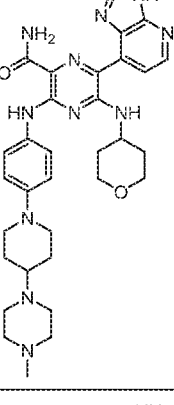
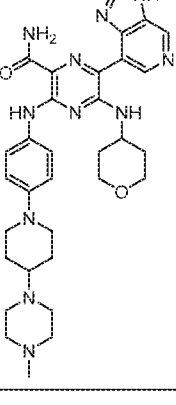
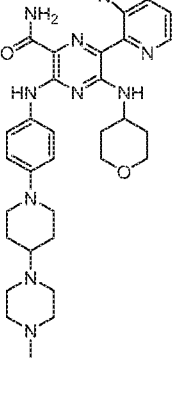
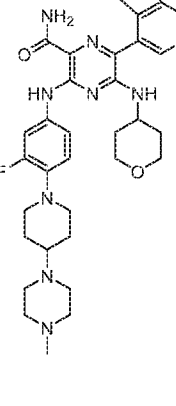
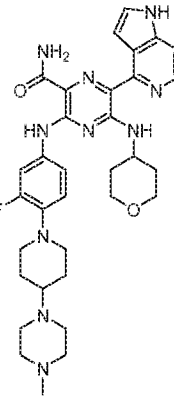
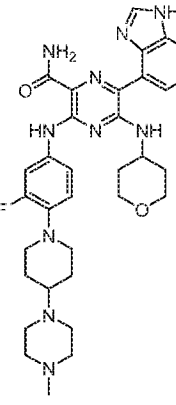
499		A	589	--	500		A	603	--
501		A	591	--	502		A	605	--
503		A	601	1.384	504		A	603	1.320
505		A	615	--	506		A	617	--

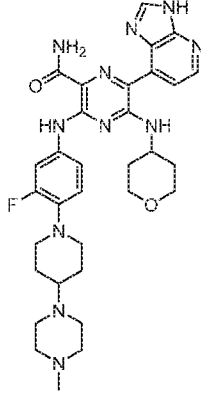
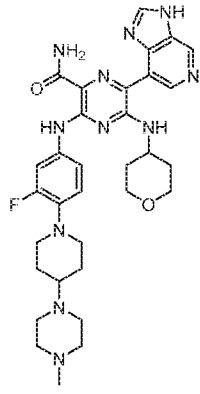
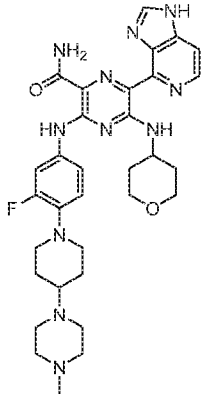
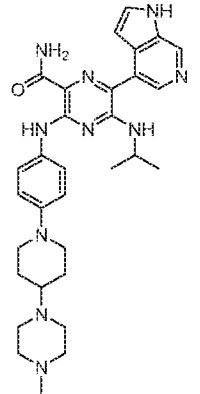
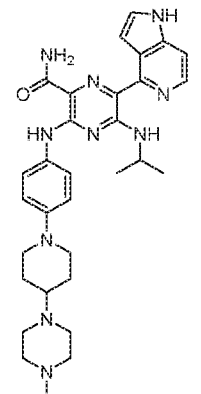
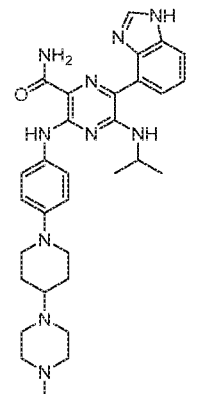
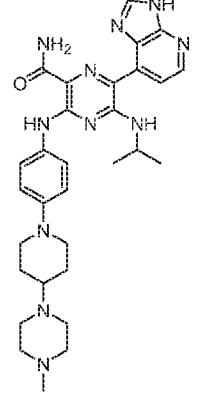
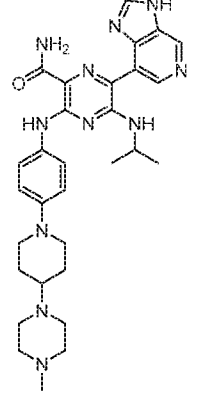
507		A	639	--	508		A	657	--
509		A	653	--	510		A	671	--
511		A	610	1.357	512		A	611	1.235
513		A	624	1.459	514		A	625	1.337

515		A	638	1.465	516		A	639	1.325
517		A	640	--	518		A	641	--
519		A	628	1.505	520		A	629	--
521		A	568	1.439	522		A	566	1.473

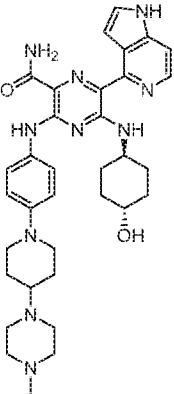
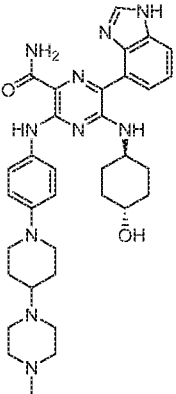
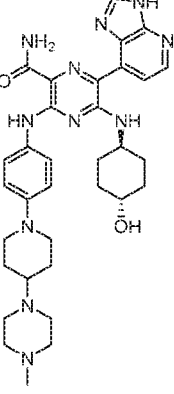
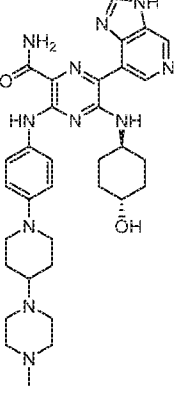
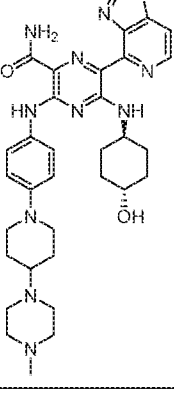
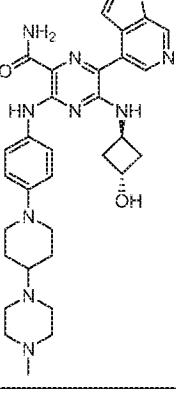
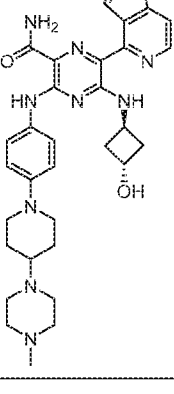
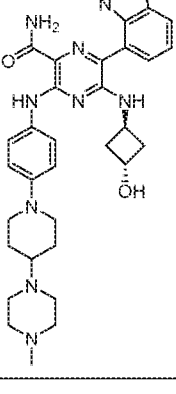
523		A	580	--	524		A	594	--
525		A	596	1.288	526		A	624	1.356
527		A	622	1.437	528		A	598	1.372
529		A	610	1.469	530		A	586	--

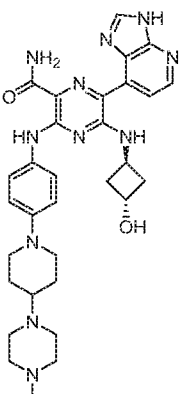
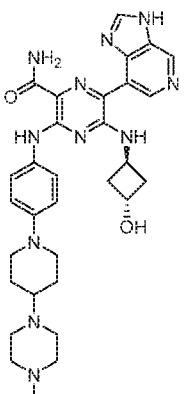
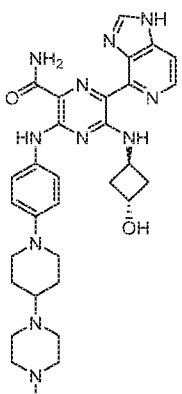
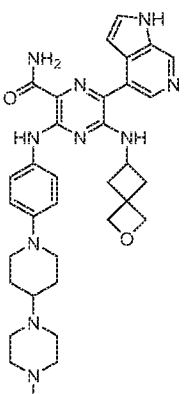
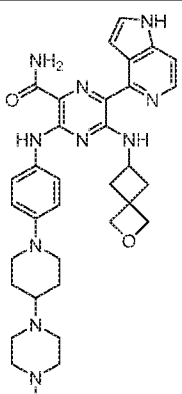
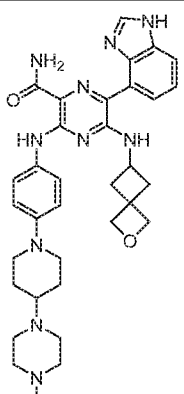
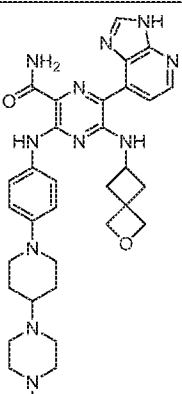
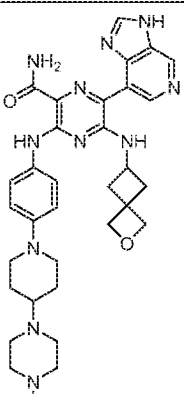
531		A	584	--	532		A	598	--
533		A	612	---	534		A	614	--
535		A	642	--	536		A	640	--
537		A	616	--	538		A	611	1.168

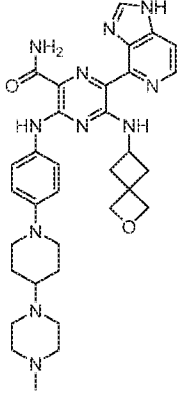
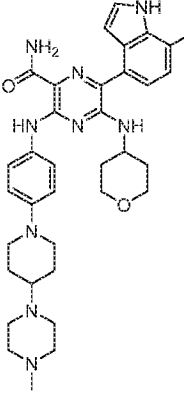
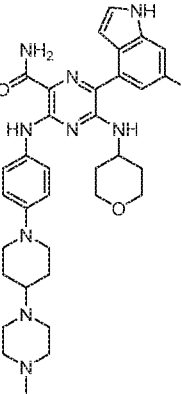
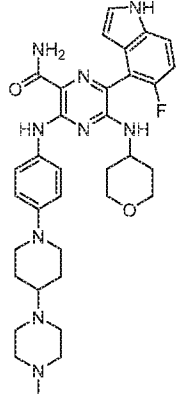
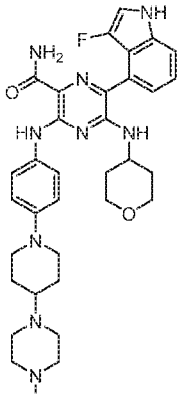
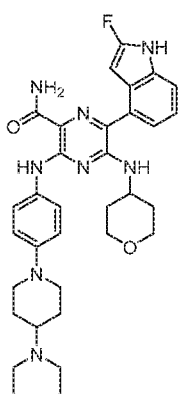
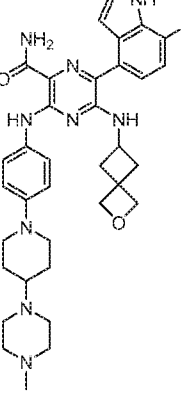
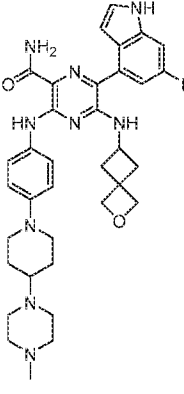
539		A	611	--	540		A	611	1.232
541		A	612	--	542		A	612	--
543		A	612	--	544		A	629	--
545		A	629	--	546		A	629	--

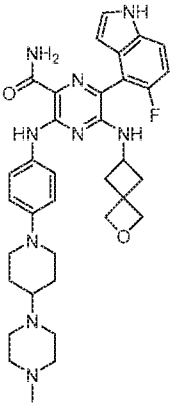
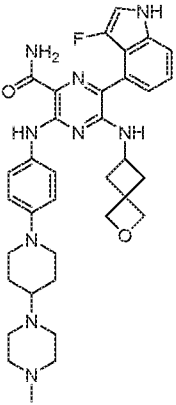
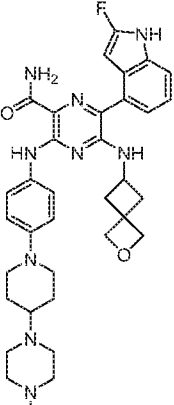
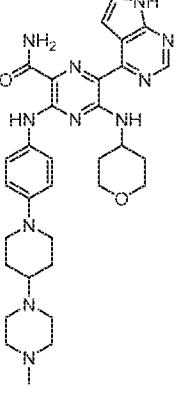
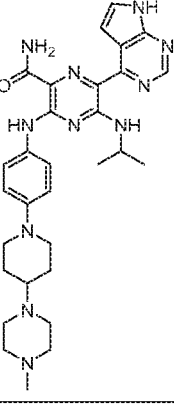
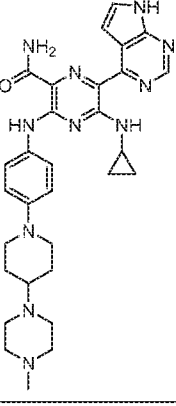
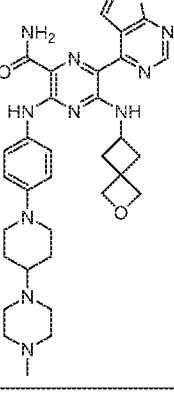
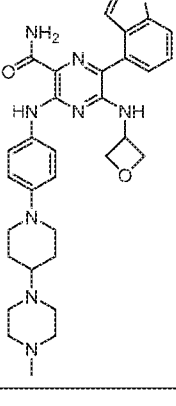
547		A	630	--	548		A	630	--
549		A	630	--	550		A	569	--
551		A	569	--	552		A	569	--
553		A	570	--	554		A	570	--

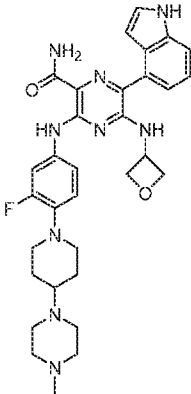
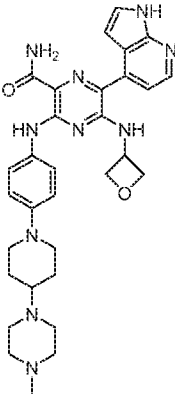
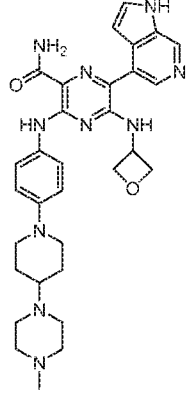
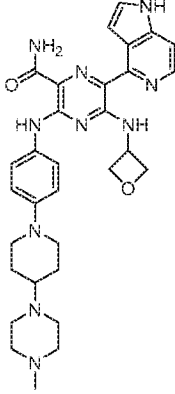
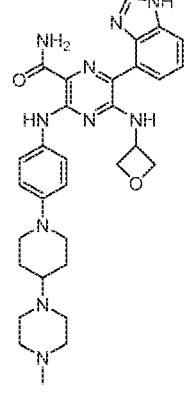
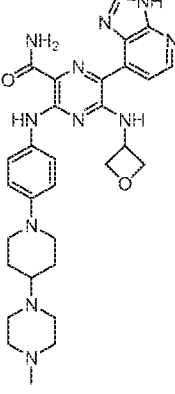
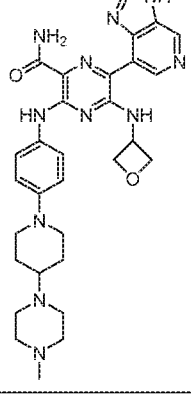
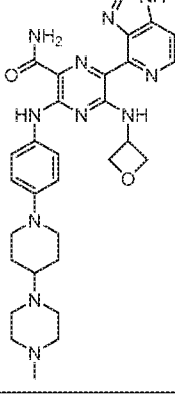
555		A	570	--	556		A	567	--
557		A	567	--	558		A	567	--
559		A	568	--	560		A	568	--
561		A	568	--	562		A	625	--

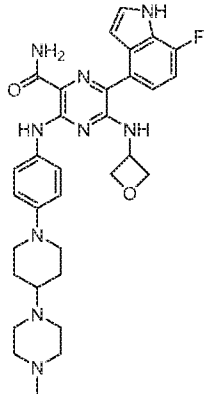
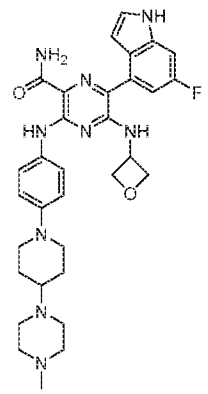
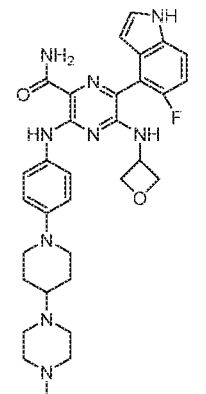
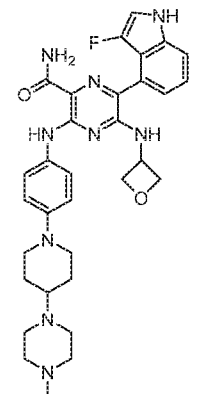
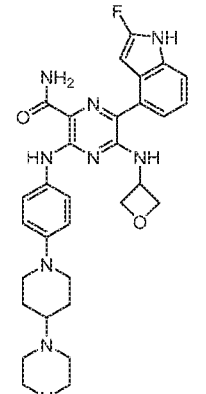
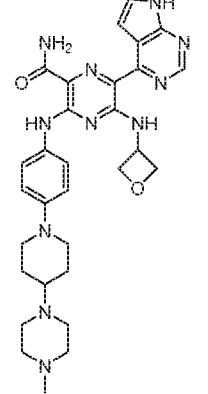
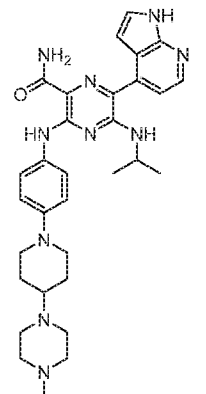
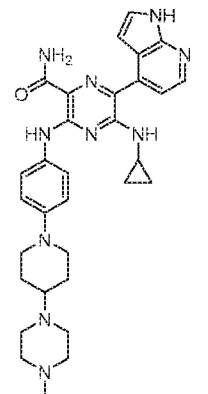
563		A	625	--	564		A	625	--
565		A	626	--	566		A	626	--
567		A	626	--	568		A	597	--
569		A	597	--	570		A	597	--

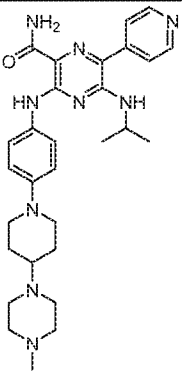
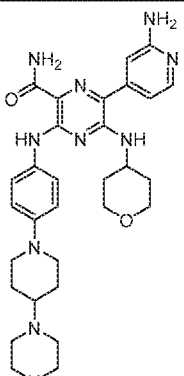
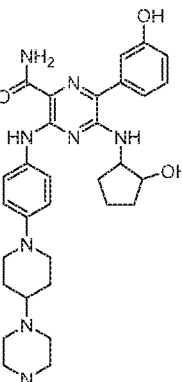
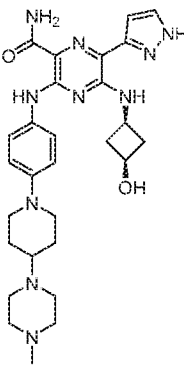
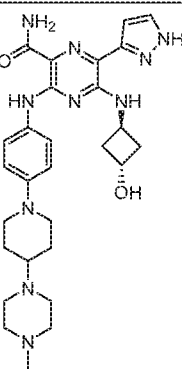
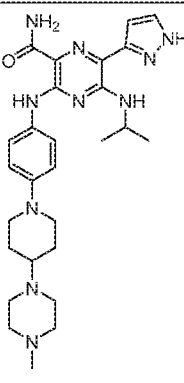
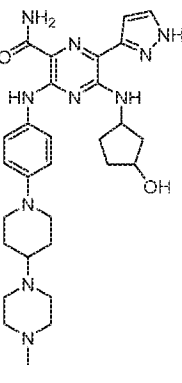
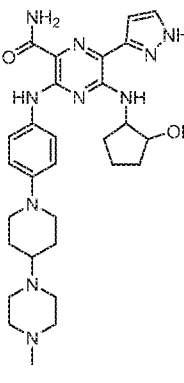
571		A	598	--	572		A	598	--
573		A	598	--	574		A	623	--
575		A	623	--	576		A	623	--
577		A	624	--	578		A	624	--

579		A	624	--	580		A	628	--
581		A	628	--	582		A	628	--
583		A	628	--	584		A	628	--
585		A	640	--	586		A	640	--

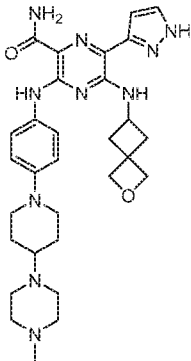
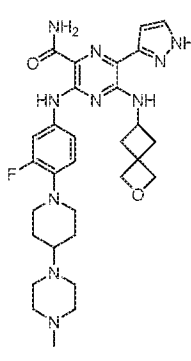
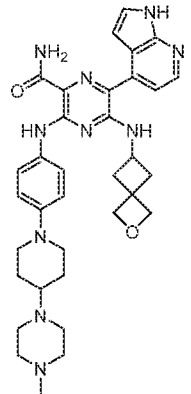
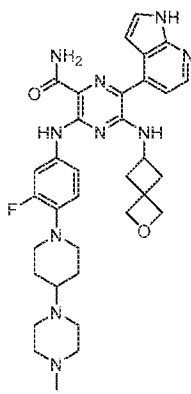
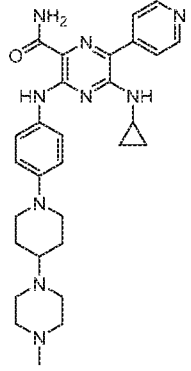
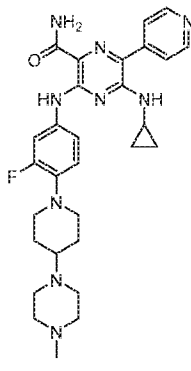
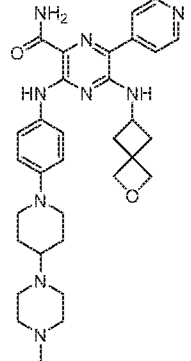
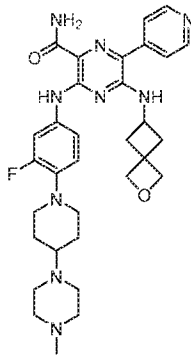
587		A	640	--	588		A	640	--
589		A	640	--	590		A	612	--
591		A	570	--	592		A	568	--
593		A	624	--	594		A	582	1.325

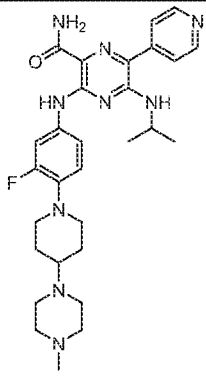
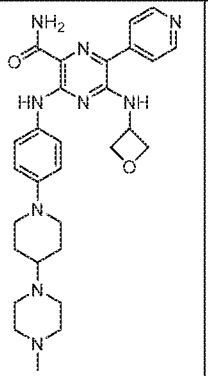
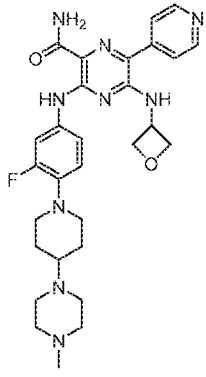
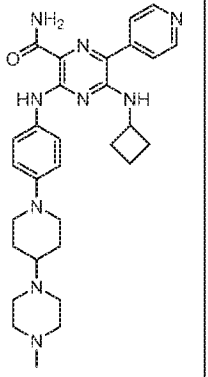
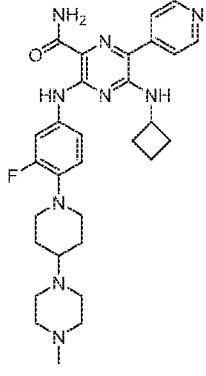
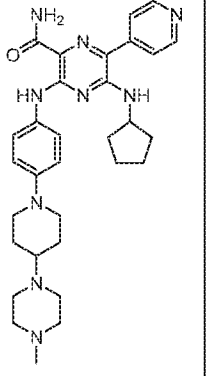
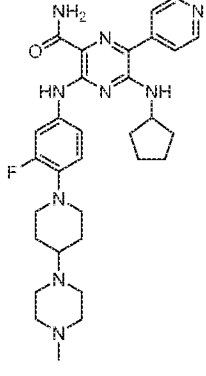
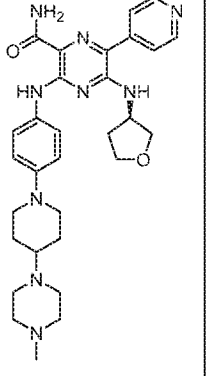
595		A	600	--	596		A	583	--
597		A	583	--	598		A	583	--
599		A	583	--	600		A	584	--
601		A	584	--	602		A	584	--

603		A	600	--	604		A	600	--
605		A	600	--	606		A	600	--
607		A	600	--	608		A	584	--
609		A	569	--	610		A	567	--

611		A	530	1.105	612		A	587	1.181
613		A	587	1.347	614		A	547	1.294
615		A	547	1.292	616		A	519	1.340
617		A	561	1.337	618		A	561	1.297

619		A	579	--	620		A	565	--
621		A	565	--	622		A	537	--
623		A	579	--	624		A	579	--
625		A	517	--	626		A	535	--

627		A	573	1.455	628		A	591	--
629		A	623	--	630		A	641	--
631		A	528	--	632		A	546	--
633		A	584	--	634		A	602	--

635		A	548	--	636		A	544	--
637		A	562	--	638		A	542	--
639		A	560	--	640		A	556	--
641		A	574	--	642		A	558	--

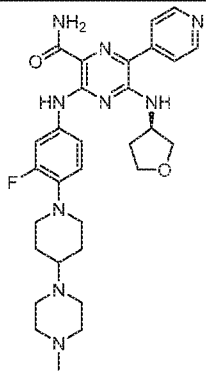
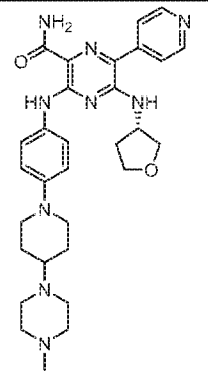
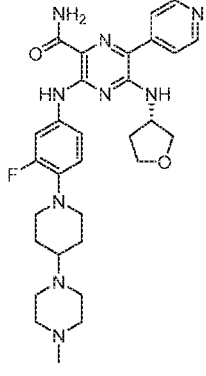
643		A	576	--	644		A	558	--
645		A	576	--					

表 3. 表 2 中部分化合物的核磁数据

化合物	核磁
1	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.06 (s, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.62 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.61 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.43-3.34 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.38-2.19 (m, 5H), 2.12 (s, 3H), 1.82 (t, $J = 11.7$ Hz, 4H), 1.61-1.44 (m, 4H).
6	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.81 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.41 (s, 1H), 3.58 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.77-2.36 (m, 11H), 2.33 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.69 (m, 2H).
8	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.59 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz,

	2H), 5.19 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.71 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.15 (s, 1H), 2.78-2.59 (m, 6H), 2.52 (s, 3H), 2.40 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.24-2.13 (m, 1H), 1.93 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.82-1.65 (m, 7H), 1.08 (s, 3H).
10	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.66 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 3.69 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.74-2.36 (m, 11H), 2.32 (s, 3H), 1.95 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.74 (m, 2H).
11	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.82 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 4H), 7.51-7.36 (m, 4H), 6.96-6.89 (m, 2H), 5.13 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.26 (dt, $J = 13.2, 6.6$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.75-2.33 (m, 11H), 2.31 (s, 3H), 1.95 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 1.74 (m, 2H).
16	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.79 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 4H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.43-7.37 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 2H), 5.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.63 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.97-3.87 (m, 2H), 3.81 (td, $J = 8.5, 5.8$ Hz, 1H), 3.75-3.66 (m, 3H), 2.76-2.32 (m, 11H), 2.30 (s, 3H), 1.95 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.71 (m, 3H).
24	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.81 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.8, 6.7$ Hz, 4H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 7.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.30 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.00 (d, $J = 17.1$ Hz, 2H), 3.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 11.5$ Hz, 6H), 2.53 (s, 4H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.95 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.84 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 1.77-1.68 (m, 8H).
28	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.81 (s, 1H), 7.64-7.57 (m, 4H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 7.41-7.35 (m, 1H), 6.98-6.89 (m, 2H), 6.02 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.68 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.53 (q, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.75-2.60 (m, 6H), 2.51 (t, $J = 6.1$ Hz, 6H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.94 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 1.67 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H).
30	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.80 (s, 1H), 7.65-7.57 (m, 4H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.43-7.38 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.49 (p, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.77-2.63 (m, 6H), 2.52 (s, 4H), 2.47-2.36 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.96 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.90-1.74 (m, 6H).

32	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.70 (s, 1H), 7.62-7.54 (m, 4H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.4, 6.8 Hz, 3H), 7.41 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 5.38 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.50 (q, <i>J</i> = 6.2, 5.2 Hz, 2H), 3.72 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 2.72 (dd, <i>J</i> = 24.4, 12.2 Hz, 6H), 2.57 (d, <i>J</i> = 33.4 Hz, 4H), 2.45-2.33 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (dt, <i>J</i> = 13.3, 6.6 Hz, 3H), 1.94 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H).
37	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.81 (s, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.89 (dt, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.7 Hz, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 5.23 (s, 1H), 5.00 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.14 (q, <i>J</i> = 8.1, 6.2 Hz, 1H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.67 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 3.50 (td, <i>J</i> = 11.6, 2.1 Hz, 2H), 2.78-2.42 (m, 10H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.03 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 1.94 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.70 (tt, <i>J</i> = 13.2, 6.6 Hz, 2H), 1.49 (qd, <i>J</i> = 12.1, 4.3 Hz, 2H).
39	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.86 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 7.55 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H), 7.42 (s, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.22 (s, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.01 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 3.69 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 3.52 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.69 (m, 11H), 2.38 (s, 3H), 2.09-1.96 (m, 4H), 1.76 – 1.64 (m, 4H).
40	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.74 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 5.17 (s, 1H), 5.11 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.19-4.08 (m, 1H), 3.99 (m, 5H), 3.67 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 3.54 (dd, <i>J</i> = 12.4, 10.3 Hz, 2H), 2.78-2.35 (m, 11H), 2.33 (s, 3H), 2.06 (t, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H), 1.96 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.53 (m, 2H).
43	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.75 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.88 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 3H), 5.27 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.13 (dd, <i>J</i> = 10.2, 3.8 Hz, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 3.67 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 3.51 (t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 2.73-2.35 (m, 11H), 2.31 (s, 3H), 2.04 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 1.95 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H).
44	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.85 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.22 (s, 1H), 5.03 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz,

	1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.99 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.69 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 3.52 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.76-2.38 (m, 11H), 2.35 (s, 3H), 2.01 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).
49	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.82 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.94-6.86 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.27 (ddt, $J = 14.3, 10.1, 5.2$ Hz, 1H), 4.04 (dt, $J = 11.9, 4.0$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.71-3.56 (m, 4H), 2.76-2.34 (m, 11H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (dd, $J = 13.1, 3.2$ Hz, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.71 (m, 4H).
53	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.87 (s, 1H), 7.79-7.69 (m, 4H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.23 (s, 1H), 5.08-5.01 (m, 1H), 4.23-4.09 (m, 1H), 4.00 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.69 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.58-3.46 (m, 3H), 2.95 (s, 8H), 2.72 (t, $J = 12.0$ Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.05 (d, $J = 14.1$ Hz, 4H), 1.52 (td, $J = 11.5, 7.3$ Hz, 4H).
55 富马酸盐	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.05 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.00-7.92 (m, 1H), 7.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.54 (s, 4H), 4.11 (m, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.89 (dt, $J = 11.5, 3.7$ Hz, 2H), 3.62 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 3.49 (td, $J = 11.5, 2.4$ Hz, 2H), 2.88-2.52 (m, 9H), 2.42 (s, 3H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.84 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 1.61-1.40 (m, 4H).
59	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.79 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 4H), 7.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 7.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.22-5.12 (m, 2H), 4.19-4.11 (m, 1H), 3.99 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 3.68 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.58-3.47 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.39 (s, 7H), 2.08-1.97 (m, 4H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.51 (m, 2H).
64	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.77 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.7, 5.4$ Hz, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.18 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.94-6.87 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 5.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.21-4.09 (m, 1H), 3.99 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.68 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.57-3.48 (m, 2H), 2.77-2.63 (m, 6H), 2.52 (s, 4H), 2.38 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.05 (d, $J = 12.5$ Hz, 3H), 1.96 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H).
65	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.78 (s, 1H), 7.59-7.50 (m, 4H), 7.48-7.43 (m,

	2H), 7.42 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 5.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.19-4.07 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 2H), 3.68 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 3.52 (td, $J = 11.6, 2.2$ Hz, 2H), 2.76-2.59 (m, 6H), 2.50 (s, 4H), 2.38 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.96 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 2H).
67	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.82 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 6.94-6.87 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.92 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.23-4.12 (m, 1H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.69 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.53 (td, $J = 11.6, 2.2$ Hz, 2H), 2.75-2.36 (m, 11H), 2.32 (s, 3H), 2.04 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.96 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.72-1.67 (m, 2H), 1.49 (qd, $J = 11.7, 4.3$ Hz, 2H).
69 盐酸盐	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.51 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.48 (s, 3H), 7.26 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 3.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.57-3.43 (m, 11H), 3.28 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.27 (d, $J = 36.8$ Hz, 4H), 1.98 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.67 (qd, $J = 12.2, 4.5$ Hz, 2H).
87	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.72 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.20-4.08 (m, 1H), 3.98 (dt, $J = 11.7, 3.6$ Hz, 2H), 3.67 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.53 (td, $J = 11.5, 2.2$ Hz, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.79-2.61 (m, 6H), 2.51 (s, 4H), 2.39 (td, $J = 11.6, 11.2, 5.6$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.05 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.95 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.71 (qd, $J = 12.0, 3.7$ Hz, 2H), 1.57-1.43 (m, 2H).
91	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.76 (s, 1H), 7.74 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 6.74 (dd, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.18-4.10 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.68 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.54 (td, $J = 11.5, 2.1$ Hz, 2H), 2.78-2.37 (m, 11H), 2.34 (s, 3H), 2.08 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.96 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.57-1.51 (m, 2H).
93	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.79 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.51 (dd, $J = 2.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.38 (dd, $J = 5.0, 1.4$ Hz, 1H), 6.92-6.87 (m,

	2H), 5.30 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.15 (ddd, $J = 10.9, 8.8, 5.1$ Hz, 1H), 4.00 (dt, $J = 11.7, 3.5$ Hz, 2H), 3.68 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.54 (td, $J = 11.6, 2.2$ Hz, 2H), 2.86-2.46 (m, 11H), 2.42 (s, 3H), 2.07 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.98 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 2H).
94	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.79 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (dd, $J = 5.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 3.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 5.1, 3.6$ Hz, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 5.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.22-4.14 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.68 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.55 (td, $J = 11.5, 2.2$ Hz, 2H), 2.78-2.36 (m, 11H), 2.34 (s, 3H), 2.09 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.96 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H).
101	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.81 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.71 (t, $J = 56.4$ Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 11.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.99 (dt, $J = 12.4, 3.7$ Hz, 2H), 3.69 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.52 (td, $J = 11.6, 2.1$ Hz, 2H), 2.92-2.57 (m, 11H), 2.45 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 4H), 1.73 (dd, $J = 12.1, 3.9$ Hz, 2H), 1.55-1.46 (m, 2H).
108	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.85 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (dd, $J = 5.2, 1.7$ Hz, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 5.25 (s, 1H), 5.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.21-4.10 (m, 1H), 4.01 (dd, $J = 11.8, 4.2$ Hz, 2H), 3.69 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.52 (td, $J = 11.6, 2.1$ Hz, 2H), 2.75-2.64 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.51 (s, 4H), 2.39 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.96 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.52 (tt, $J = 11.5, 5.7$ Hz, 2H).
112	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.90 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 4H), 7.45-7.40 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.19 (dd, $J = 10.9, 4.0$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.51 (t, $J = 11.4$ Hz, 4H), 2.94-2.49 (m, 11H), 2.43 (s, 3H), 2.08-1.95 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 2H).
113	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.18 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.64-6.56 (m, 2H), 6.47 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 4.14-3.99 (m, 2H), 3.93-

	3.79 (m, 5H), 3.65 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.44-3.35 (m, 4H), 2.60 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.27 (q, $J = 11.0, 10.3$ Hz, 5H), 2.12 (s, 3H), 1.84 (t, $J = 12.8$ Hz, 4H), 1.56 (dtd, $J = 36.4, 12.0, 4.1$ Hz, 5H).
114	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.94 (s, 1H), 8.73-8.70 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 7.51-7.41 (m, 3H), 6.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.00 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.53 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.16 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.85-2.57 (m, 11H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.07 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.98 (d, $J = 14.9$ Hz, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.46 (m, 2H).
118 盐酸盐	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.54 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 8.45 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.60 (t, $J = 9.0$ Hz, 4H), 7.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.92 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 3.79 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 3.15 (d, $J = 11.2$ Hz, 3H), 3.01 (t, $J = 12.4$ Hz, 3H), 2.82 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 1.92 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H).
124	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.76 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 7.59-7.48 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 6.77-6.69 (m, 2H), 5.28 (s, 1H), 5.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H), 4.00 (dt, $J = 11.7, 3.8$ Hz, 2H), 3.52 (td, $J = 11.6, 2.1$ Hz, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.52 (qd, $J = 11.4, 4.4$ Hz, 2H).
125	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.83 (s, 1H), 7.65-7.57 (m, 4H), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 7.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.96-6.89 (m, 2H), 5.41 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 4.05 (p, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.96-2.61 (m, 12H), 2.46 (d, $J = 9.2$ Hz, 4H), 2.18 (dt, $J = 12.5, 6.0$ Hz, 2H), 2.01 (d, $J = 16.2$ Hz, 4H).
126 盐酸盐	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.24 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 7.54 (dd, $J = 16.3, 6.7$ Hz, 3H), 7.50-7.37 (m, 4H), 7.26 (s, 2H), 4.64-4.56 (m, 1H), 4.38 (qd, $J = 13.3, 7.3$ Hz, 4H), 3.81-3.44 (m, 10H), 2.99 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.22 (s, 2H), 1.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).
131	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.74 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.47 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.71 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.62 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.10 (dd, $J = 11.0, 6.1$ Hz, 1H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.76-2.65 (m, 10H), 2.58 (s, 4H), 2.47-2.30 (m, 6H), 2.06 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H),

	1.96 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.42-1.33 (m, 2H).
132 盐酸盐	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.74 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.47 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.71 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.62 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.10 (dd, $J = 11.0, 6.1$ Hz, 1H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.76-2.65 (m, 10H), 2.58 (s, 4H), 2.47-2.30 (m, 6H), 2.06 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H), 1.96 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.42-1.33 (m, 2H).
133 富马酸盐	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.26 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.45 (dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 2.8$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.93-6.87 (m, 2H), 6.54 (s, 2H), 6.39 (ddd, $J = 3.0, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.07-3.99 (m, 3H), 3.62 (d, $J = 12.0$ Hz, 3H), 2.65-2.49 (m, 8H), 2.33 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.07 (dd, $J = 12.2, 5.6$ Hz, 1H), 1.84 (d, $J = 12.9$ Hz, 3H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.58-1.42 (m, 5H).
148 盐酸盐	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.63 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.81-8.75 (m, 2H), 8.53-8.46 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 11.2, 6.7$ Hz, 1H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.43 (td, $J = 12.2, 11.7, 8.1$ Hz, 4H), 3.13 (tt, $J = 24.3, 11.8$ Hz, 6H), 2.81 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.92 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.62 (qd, $J = 11.7, 4.3$ Hz, 2H).
174 盐酸盐	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.31 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.03-6.94 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.92 (dt, $J = 11.7, 3.7$ Hz, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 4H), 3.20-3.08 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.81 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 2H).
177 富马酸盐	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.04 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.16 (q, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.94-3.87 (m, 2H), 3.48-3.46 (m, 4H), 3.02 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.63-2.48 (m, 8H), 2.32 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.83 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.54 (q, J

	= 11.3 Hz, 4H).
213 盐酸盐	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.62 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.62-8.54 (m, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 7.95-7.86 (m, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 7.3, 5.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.92 (dt, <i>J</i> = 11.6, 4.0 Hz, 4H), 3.81-3.67 (m, 4H), 3.60-3.47 (m, 6H), 3.31 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.05 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 4H), 1.62 (ddd, <i>J</i> = 13.9, 10.1, 5.1 Hz, 2H).
417 富马酸盐	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.06 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.48-3.36 (m, 6H), 2.66 (d, <i>J</i> = 115.6 Hz, 8H), 2.46 (s, 3H), 2.02 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 1.85 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 1.63-1.43 (m, 4H).
419 三氟乙酸 盐	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.09 (s, 1H), 11.56 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 4.21 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.56-3.42 (m, 6H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.72 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 2.06 (m, 4H), 1.75-1.45 (m, 6H), 1.23 (m, 2H).
421	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.84 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.30 (ddt, <i>J</i> = 14.1, 9.8, 5.2 Hz, 1H), 4.00 (dt, <i>J</i> = 11.8, 3.9 Hz, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.60 (ddd, <i>J</i> = 12.0, 10.4, 2.5 Hz, 2H), 3.33 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 2.77-2.40 (m, 9H), 2.34 (dt, <i>J</i> = 10.7, 3.2 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 1.94 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 4H), 1.00-0.94 (m, 2H), 0.73-0.68 (m, 2H).
503 富马酸盐	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.04 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.48 (s,

	2H), 4.65 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.27 (m, 1H), 2.95 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.74 (ddd, $J = 10.2, 7.5, 2.9$ Hz, 2H), 2.61 (dt, $J = 21.1, 9.7$ Hz, 1H), 2.33 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 2.15 (td, $J = 8.7, 3.0$ Hz, 2H), 1.84 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.54 (td, $J = 12.7, 11.9, 8.9$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
504 富马酸盐	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.03 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.38 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.56 (d, $J = 20.6$ Hz, 8H), 2.33 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (dd, $J = 14.5, 6.2$ Hz, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.55 (m, 2H).
511	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.81 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.30 (td, $J = 6.3, 5.7, 4.0$ Hz, 3H), 6.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.96 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.69 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.56-3.47 (m, 2H), 2.77-2.37 (m, 11H), 2.32 (s, 3H), 2.00 (dd, $J = 26.0, 11.4$ Hz, 4H), 1.72 (dd, $J = 11.8, 3.8$ Hz, 2H), 1.49-1.42 (m, 2H).
512	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.57-7.40 (m, 4H), 7.39-7.24 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 3.5, 1.9$ Hz, 1H), 4.16-4.02 (m, 1H), 3.84 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.62 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 3.37 (dd, $J = 12.7, 10.7$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.38-2.16 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.82 (t, $J = 12.6$ Hz, 4H), 1.47 (qd, $J = 11.9, 4.1$ Hz, 4H).
513 盐酸盐	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (s, 1H), 11.24 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.41 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.37-6.34 (m, 1H), 6.06 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.85 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.37 (m, 6H), 3.19 (s, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.71 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.88 (d, $J = 12.8$ Hz, 4H), 1.47 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H).
515 盐酸盐	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.41 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.38-6.33 (m, 1H), 6.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.89-3.64

	(m, 7H), 3.42-3.29 (m, 5H), 3.11 (s, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.71 (m, 5H), 2.18 (m, 2H), 1.87 (m, 4H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.27-1.20 (m, 3H).
519 富马酸盐	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.31 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 6.97 (t, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.13 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.84 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 3.38 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 3.30 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H), 2.60 (t, <i>J</i> = 10.7 Hz, 10H), 2.37 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.85 (t, <i>J</i> = 12.8 Hz, 4H), 1.58-1.40 (m, 4H).
521 富马酸盐	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.26 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 6.1, 3.0 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.52 (s, 2H), 6.32 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.79 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.20 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 3.61 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 2.63-2.46 (m, 10H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.82 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 1.49 (p, <i>J</i> = 10.5, 9.9 Hz, 2H), 1.13 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
522 富马酸盐	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.21 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (dt, <i>J</i> = 6.3, 3.3 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.52 (s, 2H), 6.42 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 3.61 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 2.74 (dq, <i>J</i> = 6.8, 3.5 Hz, 1H), 2.65-2.47 (m, 10H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.82 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 1.55-1.41 (m, 2H), 0.79-0.70 (m, 2H), 0.51 (p, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H).
525 富马酸盐	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.24 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.24-7.14 (m, 3H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.49 (s, 3H), 6.30 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 6.26 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.35 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 4.21 (p, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.64 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 2.73-2.53 (m, 10H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.23-2.11 (m, 4H), 1.84 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.51 (dt, <i>J</i> = 12.0, 6.6 Hz, 2H).
526 富马酸盐	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.24 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.38 (dt, <i>J</i> = 5.8, 2.9 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.49 (s, 2H), 6.29 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 5.76 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.86-3.74 (m, 2H), 3.63-3.56

	(m, 2H), 2.56 (q, $J = 18.3, 15.2$ Hz, 10H), 2.34 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.91 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 1.81 (t, $J = 14.7$ Hz, 4H), 1.50 (qd, $J = 12.4, 3.9$ Hz, 2H), 1.21 (q, $J = 13.1, 12.5$ Hz, 4H).
527 富马酸盐	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.42 (dd, $J = 6.1, 3.0$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 2.8$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.15 (q, $J = 3.7, 3.2$ Hz, 2H), 6.93-6.87 (m, 2H), 6.53 (s, 3H), 6.38 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.28 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.18 (h, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.68-2.49 (m, 12H), 2.38 (dd, $J = 12.9, 9.1$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.83 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.50 (qd, $J = 12.1, 3.8$ Hz, 2H), 1.31 (s, 1H)
528 富马酸盐	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.27 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.44 (dd, $J = 6.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.38 (q, $J = 2.9, 2.3$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.35 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.99 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.35 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.62-2.43 (m, 10H), 2.29 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.81 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.06 (d, $J = 1.4$ Hz, 6H).
538 三氟乙酸 盐	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.03 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 11.33 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.80 (dt, $J = 2.6, 1.5$ Hz, 1H), 4.12 (dt, $J = 11.1, 5.5$ Hz, 1H), 3.91-3.83 (m, 2H), 3.77 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.64-3.00 (m, 11H), 2.82 (m+s, 5H), 2.09 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.74 (q, $J = 11.4, 10.5$ Hz, 2H), 1.44 (qd, $J = 12.5, 4.3$ Hz, 2H).
540	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.75 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 3H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 3H), 6.97-6.92 (m, 2H), 6.54 (ddd, $J = 3.1, 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.09 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.91 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.44 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.70 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.75-2.41 (m, 10H), 2.37 (ddt, $J = 11.3, 7.7, 3.8$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.95 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.71 (td, $J = 12.0, 3.8$ Hz, 2H).
611	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.90 (s, 1H), 8.74-8.68 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.20 (s, 1H), 5.09 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.29 (h, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.77-2.62

	(m, 6H), 2.53 (s, 4H), 2.38 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.96 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.77-1.71 (m, 2H), 1.25 (d, $J = 1.8$ Hz, 6H).
612 富马酸盐	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.54 (s, 4H), 6.03 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.63 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.36 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.60 (d, $J = 14.1$ Hz, 10H), 2.40 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.83 (d, $J = 12.1$ Hz, 4H), 1.54 (ddd, $J = 31.1, 12.9, 7.9$ Hz, 4H).
615 盐酸盐	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.14 (s, 1H), 11.70 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94-7.81 (m, 3H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 30.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.75 (s, 8H), 3.55 (d, $J = 2.3$ Hz, 6H), 2.84 (s, 3H), 2.45-2.34 (m, 4H), 2.28 (ddd, $J = 12.6, 6.8, 3.8$ Hz, 2H).
616 盐酸盐	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.38 (s, 1H), 11.68 (s, 1H), 8.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (q, $J = 3.2$ Hz, 3H), 7.67 (s, 2H), 7.40 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.24 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.75-3.59 (m, 12H), 2.82 (s, 3H), 2.37 (s, 4H), 1.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).
627 富马酸盐	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.02 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 6.55 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.65 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.75 (ddd, $J = 10.1, 7.4, 2.8$ Hz, 2H), 2.68-2.51 (m, 10H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.20-2.09 (m, 2H), 1.85 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.58-1.45 (m, 2H).

实施例 2 本发明化合物对 EGFR(del19/T790M/C797S)、EGFR(L858R/T790M/C797S)或 EGFR(WT)酶的抑制活性的检测

运用 HTRF 方法测定化合物对 EGFR (del19/T790M/C797S)、EGFR (L858R/T790M/C797S)或 EGFR (WT)酶活的抑制作用。具体如下。

将 WT 或者突变型 EGFR 蛋白与梯度稀释的化合物在 28 °C 孵育 10 分钟后加入 biotin-标记的通用酪氨酸激酶底物 (TK) 和 ATP, 在室温反应 40 分钟。终止反应后加入针对 TK 的 Eu3+-Cryptate 标记抗体和 streptavidin-XL665, 在室温孵育 60 分钟。通过检测 615nm 和 665nm 的发光, 计算 665/615 的比值, 定量 TK 底物磷酸化的水平。与对照组

相比，计算化合物抑制百分比和 IC₅₀。结果见下列表 4。

表 4. 本发明化合物对 EGFR (del19/T790M/C797S)、EGFR (L858R/T790M/C797S)或 EGFR (WT)的抑制活性

化合物	EGFR(del19/T790M/C797S)抑制率(%) (0.3 nM 化合物)	EGFR (WT) IC ₅₀ (nM)	EGFR (L858R/T790M/C797S)抑制率(%) (0.3 nM 化合物)
1	+	>300	+
2	+	>100	N.D
4	+	>100	+
5	+	>100	+
6	+	N.D	N.D
7	+	N.D	N.D
8	+	N.D	N.D
9	+	N.D	N.D
10	++	>300	N.D
11	++	>300	N.D
12	+	N.D	N.D
13	+	>300	N.D
14	+	>300	N.D
15	+	N.D	N.D
16	+	N.D	N.D
17	+	N.D	N.D
18	+	N.D	N.D
19	+	N.D	N.D
21	++	>300	N.D
22	+	N.D	N.D
23	++	N.D	+
24	++	N.D	N.D

25	+	N.D	N.D
27	+	N.D	N.D
28	+	N.D	N.D
29	++	N.D	N.D
30	++	N.D	N.D
31	+++	N.D	N.D
32	+++	N.D	N.D
33	+++	N.D	N.D
35	++	N.D	+
36	+	N.D	N.D
37	+	N.D	N.D
38	++	N.D	++
39	+++	>300	+++
40	+	N.D	N.D
42	+	N.D	N.D
43	+	N.D	N.D
44	+	N.D	N.D
45	+	N.D	N.D
46	+	N.D	N.D
47	+	N.D	N.D
49	+	N.D	N.D
50	+	N.D	N.D
51	+	N.D	N.D
52	+++	>300	N.D
53	+	N.D	N.D
54	+	N.D	N.D
55	+++	>300	+
56	+	N.D	N.D
57	++	>300	++

59	+	>300	N.D
60	++	N.D	+
61	++	N.D	N.D
62	+	N.D	N.D
63	+	N.D	N.D
64	+	N.D	N.D
65	++	N.D	N.D
66	+	N.D	N.D
67	+	N.D	N.D
68	+	N.D	N.D
69	+	N.D	+
70	+	N.D	N.D
71	+	N.D	N.D
72	+	N.D	N.D
82	+	N.D	N.D
83	++	N.D	++
88		N.D	N.D
90	+	N.D	N.D
91	++	N.D	N.D
92	++	N.D	N.D
93	++	N.D	N.D
94	++	N.D	+
95	++	N.D	N.D
96	++	N.D	N.D
98	+	N.D	N.D
99	+	N.D	N.D
100	+	N.D	N.D
101	+	N.D	N.D
102	+	N.D	N.D

103	++	N.D	N.D
105	+	N.D	N.D
106	+	N.D	N.D
107	+	N.D	N.D
108	+++	N.D	N.D
109	+	N.D	N.D
110	+	N.D	N.D
111	+	N.D	N.D
112	+	N.D	N.D
113	+	N.D	N.D
114	++	N.D	+++
116	+	N.D	N.D
117	+	N.D	N.D
118	++	N.D	N.D
119	+	N.D	N.D
120	+	N.D	N.D
121	+++	N.D	+++
122	+++	N.D	N.D
123	++	N.D	N.D
124	+	N.D	N.D
125	++	N.D	++
126	+	N.D	+
133	++	N.D	N.D
134	++	N.D	N.D
136	++	N.D	N.D
137	++	N.D	++
138	++	N.D	N.D
139	++	N.D	N.D
146	++	N.D	N.D

154	++	N.D	N.D
177	++	N.D	N.D
206	++	N.D	N.D
207	++	N.D	N.D
255	++	N.D	N.D
263	++	N.D	N.D
264	++	N.D	N.D
271	++	N.D	N.D
379	++	N.D	N.D
383	++	N.D	N.D
503	+++	10.16	+
511	+++	2.82	+++
512	+++	N.D	N.D
519	+++	N.D	+++
520	+++	N.D	N.D
521	+++	0.27	+++
522	+++	0.22	+++
523	+++	N.D	+++
524	+++	N.D	+++
525	+++	N.D	N.D
526	+++	0.33	+++
527	+++	1.7	+++
528	+++	N.D	N.D
529	+++	N.D	N.D
530	+++	N.D	N.D
531	+++	N.D	N.D
532	+++	N.D	+++
533	+++	N.D	N.D
534	+++	N.D	N.D

535	+++	N.D	+++
536	+++	N.D	+++
537	+++	N.D	N.D
594	+++	N.D	+++
595	+++	N.D	N.D
596	+++	N.D	N.D
609	+++	N.D	N.D
610	+++	N.D	N.D
611	+++	N.D	N.D
614	+++	N.D	N.D
615	+++	N.D	N.D
616	+++	N.D	N.D
617	++	N.D	N.D
618	++	N.D	N.D
619	++	N.D	N.D
620	++	N.D	N.D
621	+++	N.D	N.D
622	+++	N.D	N.D
623	+++	N.D	N.D
624	++	N.D	N.D
625	+++	N.D	N.D
626	+++	N.D	N.D
627	++	N.D	N.D
628	++	N.D	N.D
629	+++	N.D	N.D
630	+++	N.D	N.D
631	+++	N.D	N.D
632	+++	N.D	N.D
633	+++	N.D	N.D

634	+++	N.D	N.D
635	+++	N.D	N.D
638	+++	N.D	N.D
639	+++	N.D	N.D
640	+++	N.D	N.D
641	+++	N.D	N.D
642	+++	N.D	N.D
643	+++	N.D	N.D
644	+++	N.D	N.D
645	+++	N.D	N.D
Gilteritinib	+	N.D	+

+表示抑制率小于或等于 20%

++表示抑制率为 20%至 50%

+++表示抑制率大于 50%。

N.D 表示活性未测

从表 4 数据可知，本发明化合物对 EGFR (del19/T790M/C797S) 和 EGFR (L858R/T790M/C797S)的酶活性有较好的抑制活性，且对 EGFR (WT)有较好的选择性。

实施例 3 本发明化合物对 Ba/F3(EGFR^{del19/T790M/C797S})三突变细胞和 A431 (EGFR WT)细胞的抗增殖活性

3000 个携带 EGFR(del19/T790M/C797S)的 Ba/F3 细胞，或者 2000 个 A431 细胞种植于 384 孔板中，生长一天后，加入梯度稀释的化合物（Ba/F3 细胞最高 500 nM，A431 细胞最高 10 uM）。加入化合物三天后，加入 Cell Titer Glow 评价细胞生长，计算化合物抑制细胞生长的百分率和 IC₅₀ 值，结果见下列表 5。

表 5. 本发明化合物对 Ba/F3 (EGFR^{del19/T790M/C797S})三突变细胞和 A431 野生型(EGFR WT)细胞的抗增殖活性

化合物	细胞抗增殖活性 BaF3(EGFR ^{del19/T790M/C797S})	细胞抗增殖活性 A431 野生型(WT)
-----	---	-------------------------

	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (μM)
1	236	2.5
4	295	1.7
11	107	0.54
13	197	1.3
14	113	0.95
21	48	0.52
23	36	0.95
31	65	0.54
32	26	0.19
33	63	0.22
35	54	0.48
37	48	>2
38	48	1.8
39	29	0.34
54	>100	3.5
55	16	0.07
57	79	0.32
59	72	1.4
74	>100	2.1
83	233	0.75
85	357	1.5
86	21	1.7
88	52	0.28
96	>100	1.6
108	23	0.19
110	>100	0.46
111	105	0.12
114	27	0.97
115	214	2.0

118	82	4.1
119	>100	>10
120	119	0.68
121	70	0.59
122	40	0.38
123	140	>10
124	>100	>10
125	99	0.65
126	248	2.6
131	>100	>10
135	40	0.34
141	27	0.23
148	68	1.7
161	54	1.2
174	51	1.0
177	19	0.69
184	18	0.98
213	226	>10
417	57	0.19
420	32	3.7
421	36	0.53
503	61	0.66
504	98	0.33
511	9	0.06
512	6	0.02
513	57	0.56
514	48	0.25
515	42	0.52
516	42	0.35
521	4	0.05

522	2	0.03
525	25	0.06
526	5	0.1
527	4	0.1
528	13	0.07
529	18	0.05
538	35	0.29
540	48	1.2
594	13	0.07
611	21	0.36
616	32	0.36
Gilteritinib	>500	

从表 5 数据可知, 本发明绝大多数化合物对 Ba/F3 (EGFR^{del19/T790M/C797S})三突变细胞的抗增殖活性都小于 100 nM, 而 Gilteritinib 对于 Ba/F3 (EGFR^{del19/T790M/C797S})三突变细胞的抗增殖活性大于 500 nM, 可见 Y 为芳基、杂芳基或者杂环烷基时, 化合物都具有很强的 Ba/F3 (EGFR^{del19/T790M/C797S})三突变细胞的抗增殖活性。

实施例 4 体内药效研究 – 小鼠 H1975 皮下移植瘤模型

BALB/c 裸小鼠左侧背部皮下接种 5×10^6 携带 EGFR T790M 突变的 H1975 细胞, 待肿瘤生长至 100-150 mm³, 随机分组后, 分别灌胃给药, 组 1: 溶媒对照组; 组 2: 化合物 511 (60 mg/kg); 组 3: 化合物 511 (80 mg/kg), 每天一次。每周两次以及给药终点测量肿瘤体积。按照肿瘤生长率抑制率 (TGI) = $1 - (\text{给药组第 28 天肿瘤体积} - \text{给药组第一天肿瘤体积}) / (\text{溶媒对照组第 28 天肿瘤体积} - \text{给药组第一天肿瘤体积})$, 计算化合物肿瘤生长抑制率。结果见图 1 和表 6。

表 6. 小鼠 H1975 皮下移植瘤生长抑制率

化合物	剂量	TGI
对照	不适用	不适用
化合物 511	60 mg/kg	99%
化合物 511	80 mg/kg	104%

由图 1 和表 6 可见,化合物 511 在 60 mg/kg 和 80 mg/kg 剂量下,在携带 EGFR T790M 突变的 H1975 小鼠皮下移植瘤模型中能够抑制肿瘤生长。

实施例 5 体内药效研究 – 小鼠 PC9(EGFR Del19/T790M/C797S)皮下移植瘤模型

BALB/c 裸小鼠左侧背部皮下接种 5×10^6 携带过表达 EGFR Del19/T790M/C797S 的 PC9 细胞,待肿瘤生长至 100-150 mm³,随机分组后,分别灌胃给药,组 1: 溶媒对照组; 组 2: 化合物 511 (60 mg/kg); 组 3: 化合物 511 (80 mg/kg), 每天一次。每周两次以及给药终点测量肿瘤体积。按照肿瘤生长率抑制率 (TGI) = $1 - (\text{给药组第 28 天肿瘤体积} - \text{给药组第一天肿瘤体积}) / (\text{溶媒对照组第 28 天肿瘤体积} - \text{给药组第一天肿瘤体积})$, 计算化合物肿瘤生长抑制率。结果见图 2。

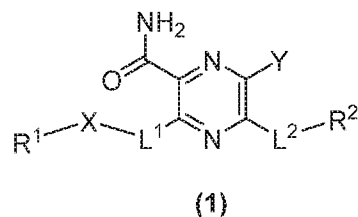
表 7. 小鼠 PC9(EGFR Del19/T790M/C797S)皮下移植瘤生长抑制率

化合物	剂量	TGI
对照	不适用	不适用
化合物 511	60 mg/kg	87.41%
化合物 511	80 mg/kg	93.17%

由图 2 和表 7 可见,化合物 511 在 60 mg/kg 和 80 mg/kg 剂量下,在携带过表达 EGFR Del19/ T790M/C797S 突变的 PC9 小鼠皮下移植瘤模型中能够抑制肿瘤生长。

权利要求

1. 一种结构如通式(1)所示的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物:



通式(1)中:

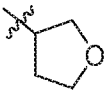
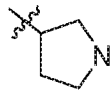
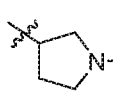
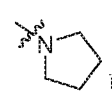
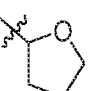
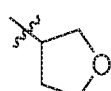
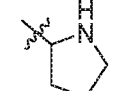
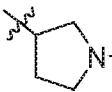
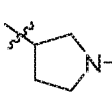
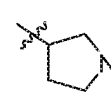
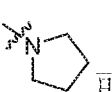
Y 为 (3-11 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基或(5-10 元)杂芳基,其中所述杂环烷基、芳基和杂芳基可任选被 1 个或多个下列基团取代: -H、卤素、 $-R^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-(CH_2)_nOR^4$ 、 $-(CH_2)_nNR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-NR^5S(O)_2R^4$ 、 $-S(O)_pR^4$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 和 $-O-CH_2-O-$;

L^1 为-O-或-NH-;

X 为(C6-C14)亚芳基或(5-11 元)亚杂芳基,其中所述亚芳基和亚杂芳基可任选被 1 个或多个下列基团取代: -H、卤素、(C1-C6)烷基、(C3-C6)环烷基、(C1-C6)烷氧基和(C1-C6)卤代烷氧基;

R^1 为-H、卤素、 $-(CH_2)_mNR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-O(CH_2)_mNR^6R^7$ 、 $-N(R^5)(CH_2)_mNR^6R^7$ 、(C1-C6)烷氧基、 $-CH_2-(3-15)$ 元杂环烷基或(3-15 元)杂环烷基,其中所述烷氧基和杂环烷基可任选被 1 个或多个下列基团取代: -H、 $-R^4$ 、 $-(CH_2)_nNR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-O(CH_2)_mNR^6R^7$ 、 $-N(R^5)(CH_2)_mNR^6R^7$ 和 $-R^3$;

L^2 为-O-、-NH-或者化学键;

R^2 为(C1-C6)烷基、(C3-C14)环烷基、(C6-C14)芳基、(3-4 元)杂环烷基、、、、、、、或(6-11 元)杂环烷基;其中所述烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、、、、、、和可任选被 1 个或多个下列基团取代: -H、卤素、 $-R^4$ 、 $-(CH_2)_nOR^4$ 、 $-(CH_2)_nNR^4R^5$ 、 $-OR^4$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^5C(O)R^4$ 、 $-NR^5S(O)_2R^4$ 、 $-S(O)_pR^4$ 和 $-S(O)_2NR^4R^5$;

R^3 为(3-11 元)杂环烷基,其中所述杂环烷基可任选被 1 个或多个下列基团取代: -H、

-CD₃、-R⁴、-OR⁴和-NR⁴R⁵;

R⁴和R⁵各自独立地为-H、(C1-C6)烷基或(C3-C14)环烷基;

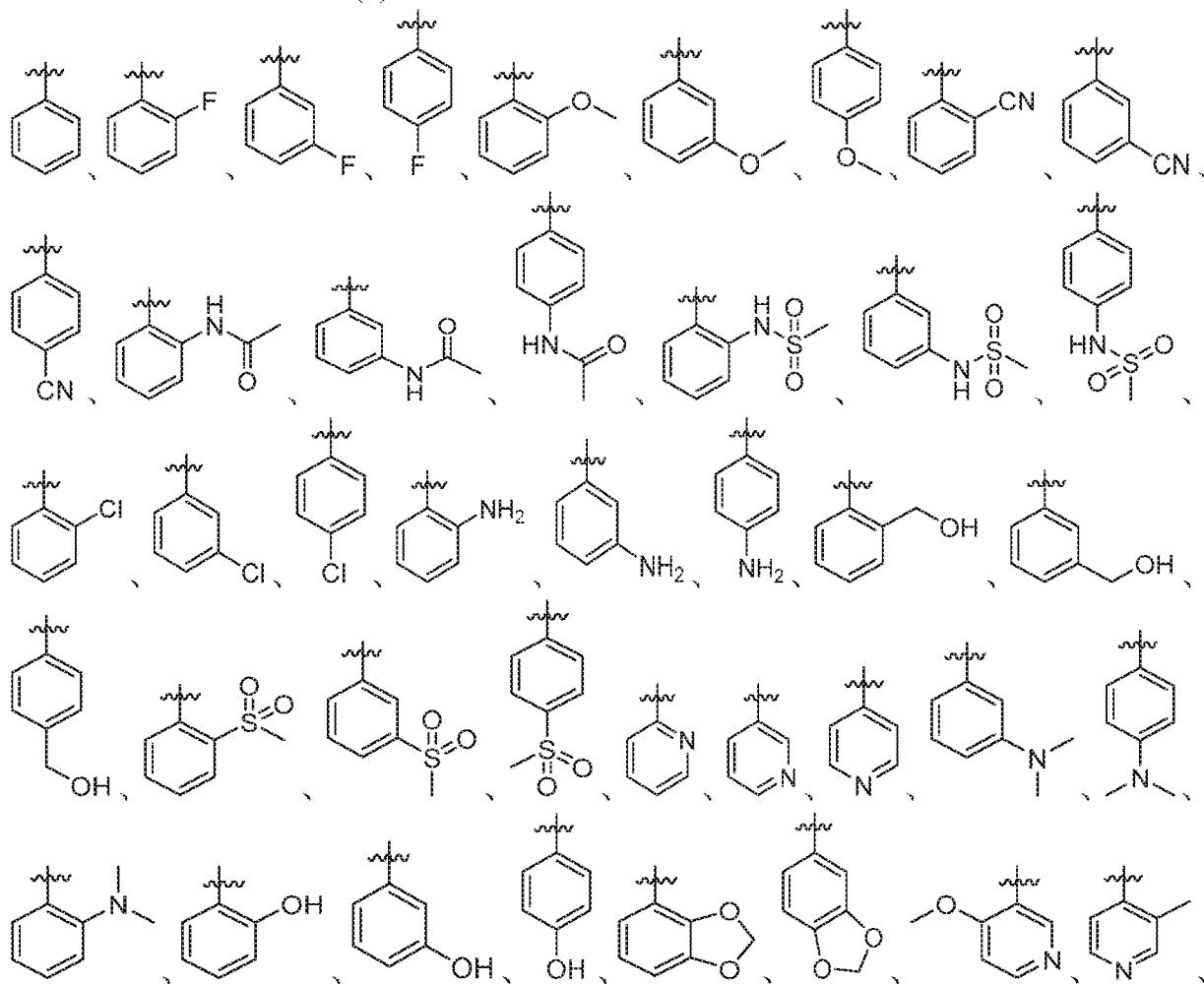
R⁶和R⁷各自独立地为-H、(C1-C6)烷基或(C3-C14)环烷基,或R⁶和R⁷与其连接的N原子能够共同组成一个(3-11元)杂环烷基,所述杂环烷基可任选被1个或多个下列基团取代:-H、-CD₃、卤素、-R⁴和-OR⁴;

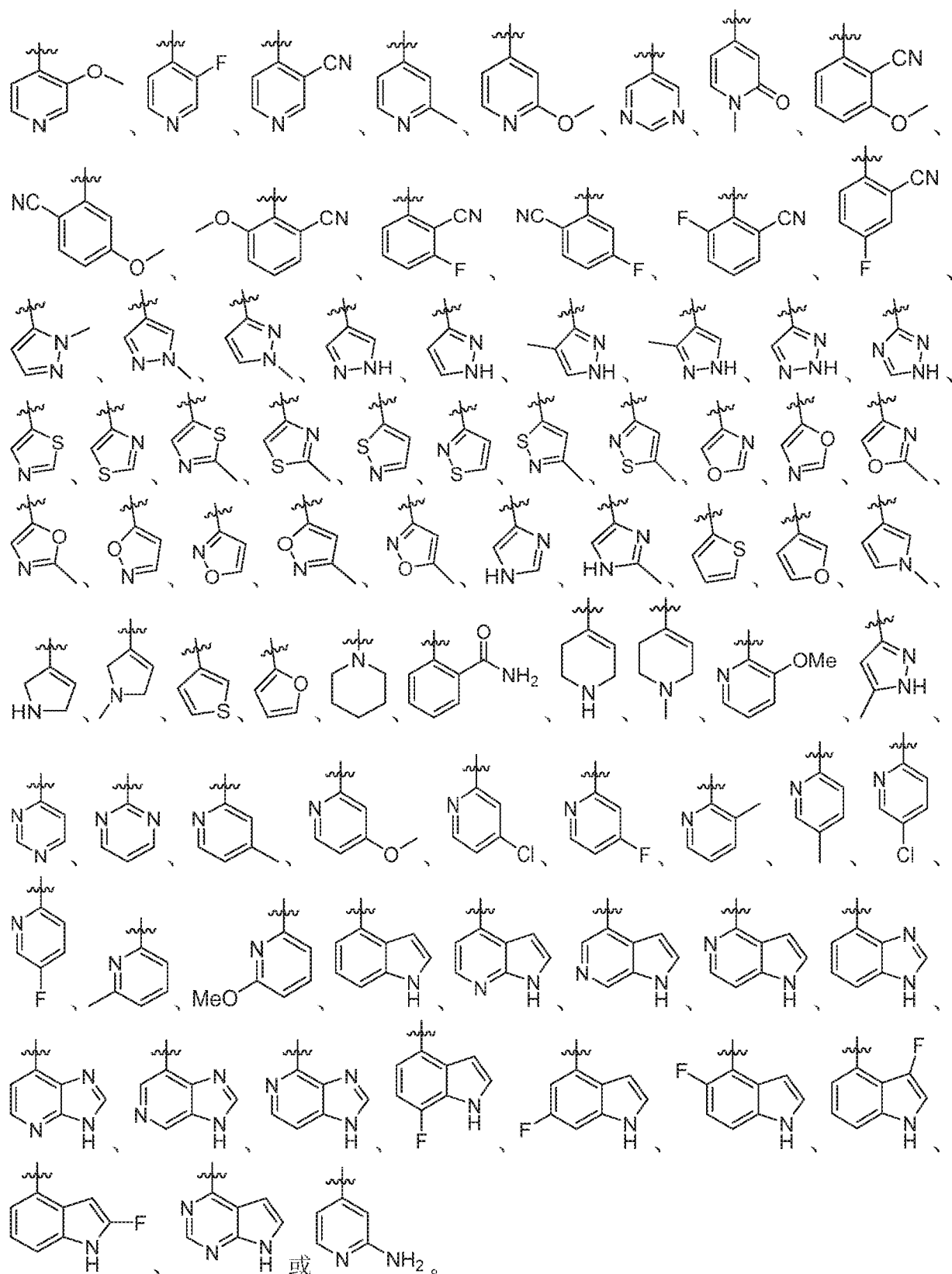
R⁰为(C1-C6)烷基或(C3-C14)环烷基;和

p为0、1或2的整数,n为0、1、2或3的整数,m为1、2或3的整数。

2. 如权利要求1所述的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中所述通式(1)中,Y为(5-6元)杂环烷基、苯基或(5-9元)杂芳基,其中所述杂环烷基、苯基和杂芳基可任选被1个或多个下列基团取代:-H、-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-OCH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-NHCOCH₃、-NHSO₂CH₃、-CH₃、-CONH₂、-CH₂OH和-O-CH₂O-。

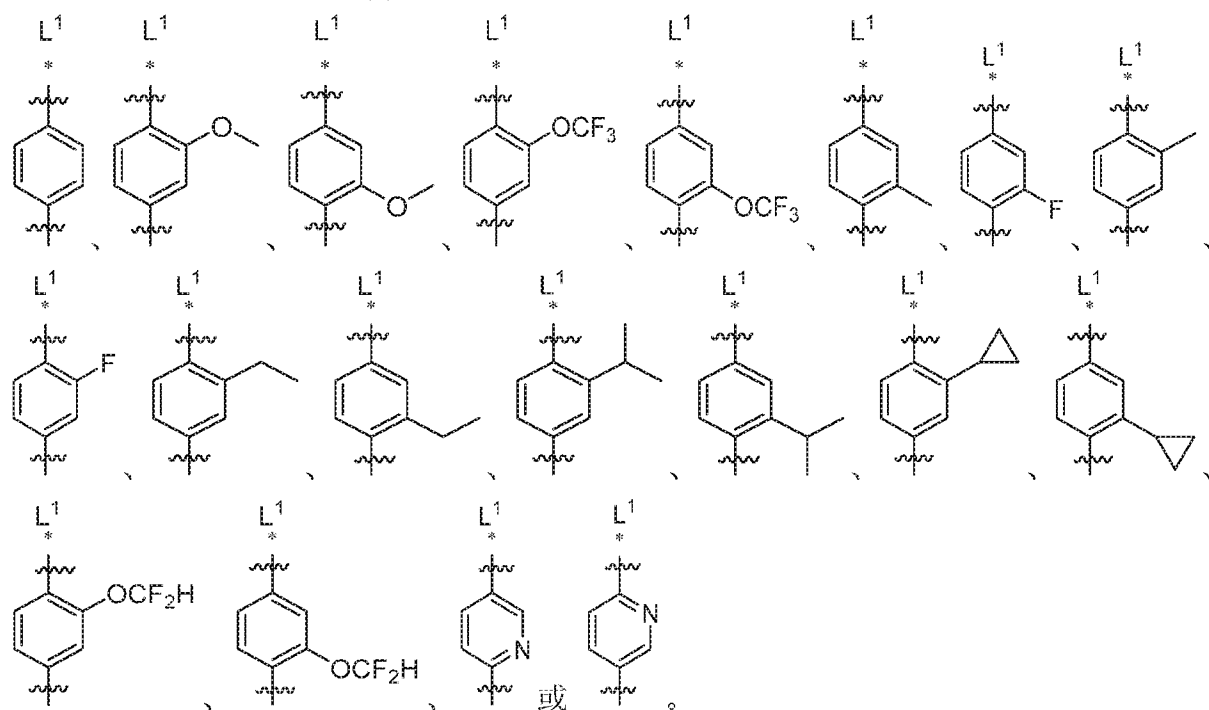
3. 如权利要求2所述的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其中所述通式(1)中,Y为:



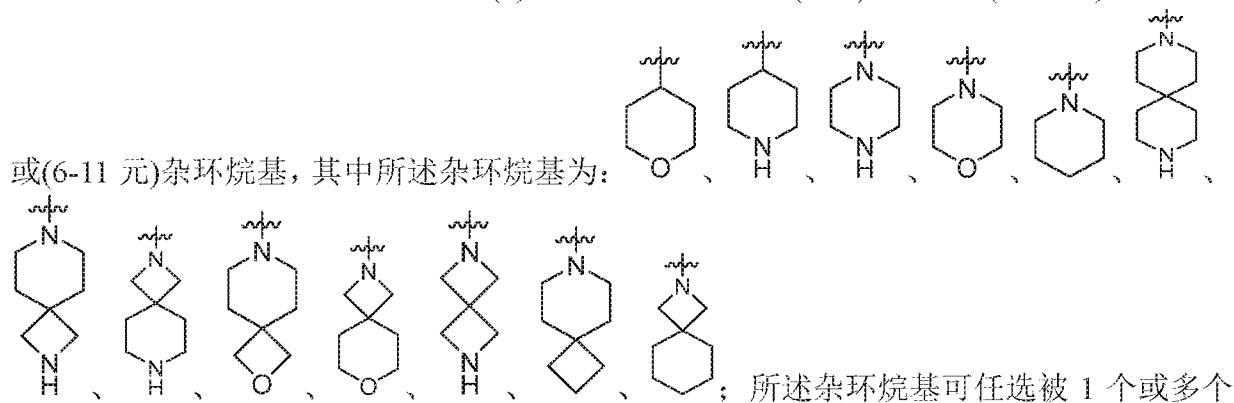


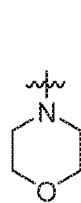
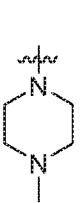
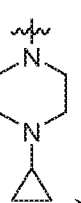
、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 和 $-\text{OCF}_3$ 。

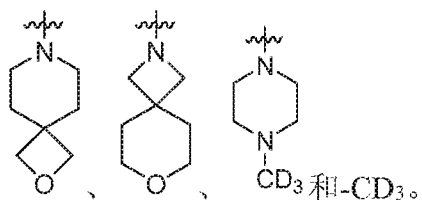
5. 如权利要求 4 所述的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，X 为：



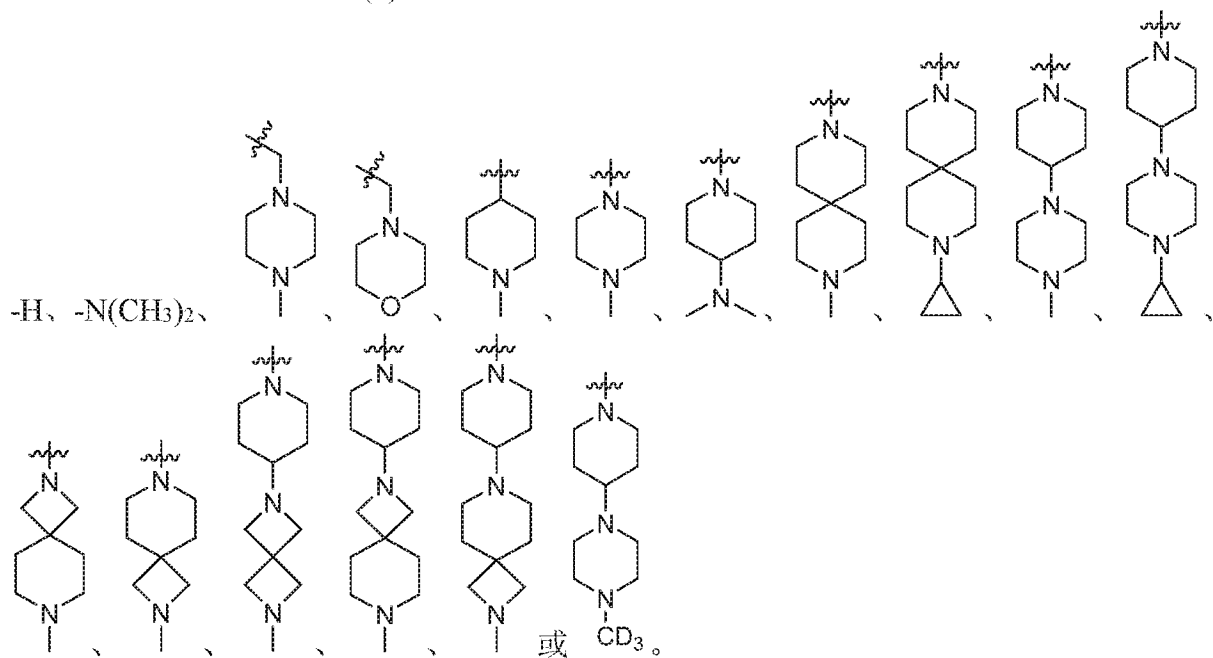
6. 如权利要求 1-5 中任一项所述的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中， R^1 为： $-\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2$ -(6-11 元)杂环烷基



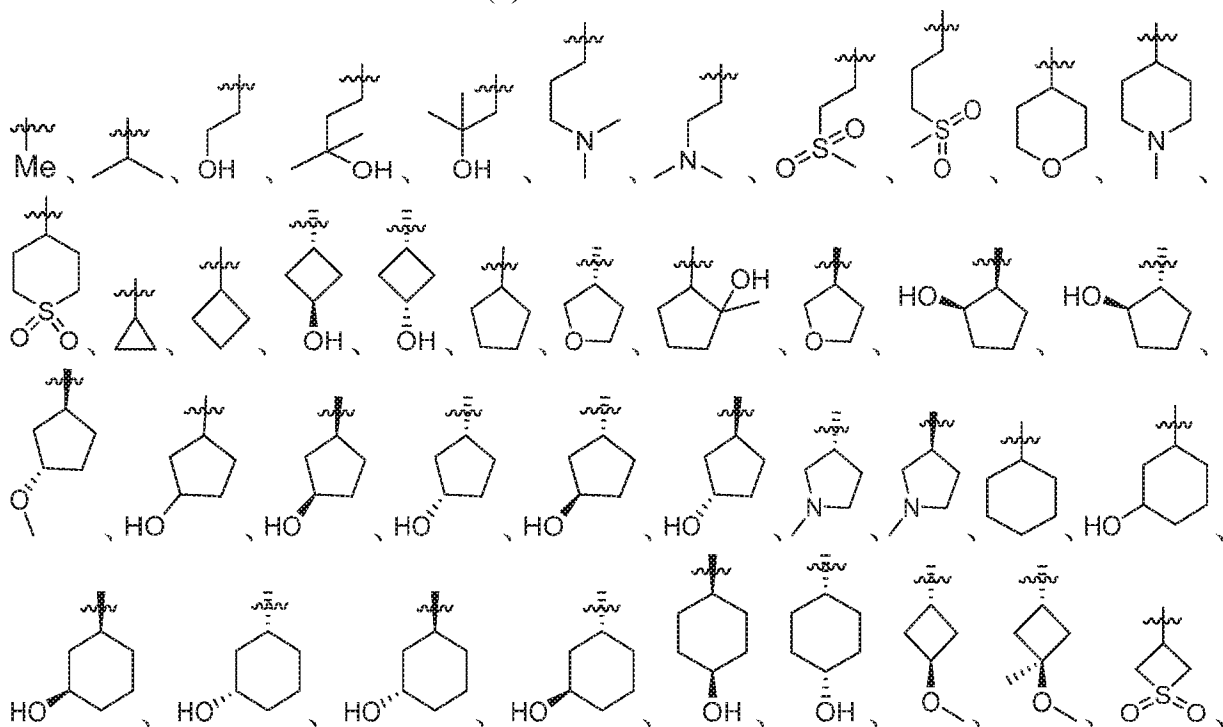
下列基团取代： $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、、、、、、、

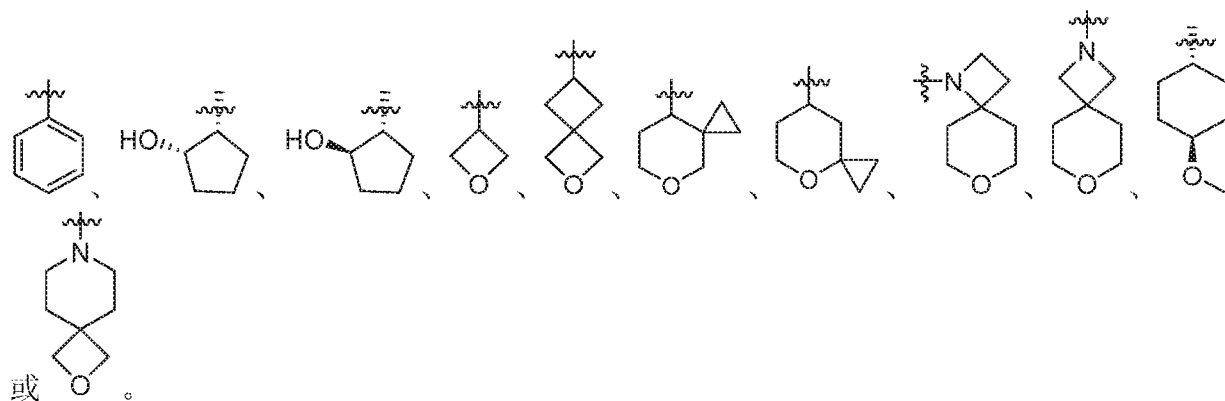


7. 如权利要求6所述的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中， R^1 为：

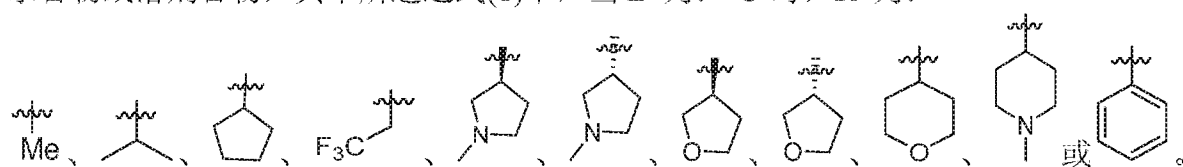


8. 如权利要求 1-7 中任一项所述的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，当 L^2 为： $-NH-$ 时， R^2 为：

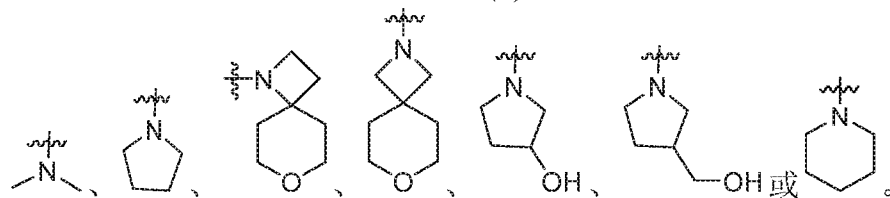




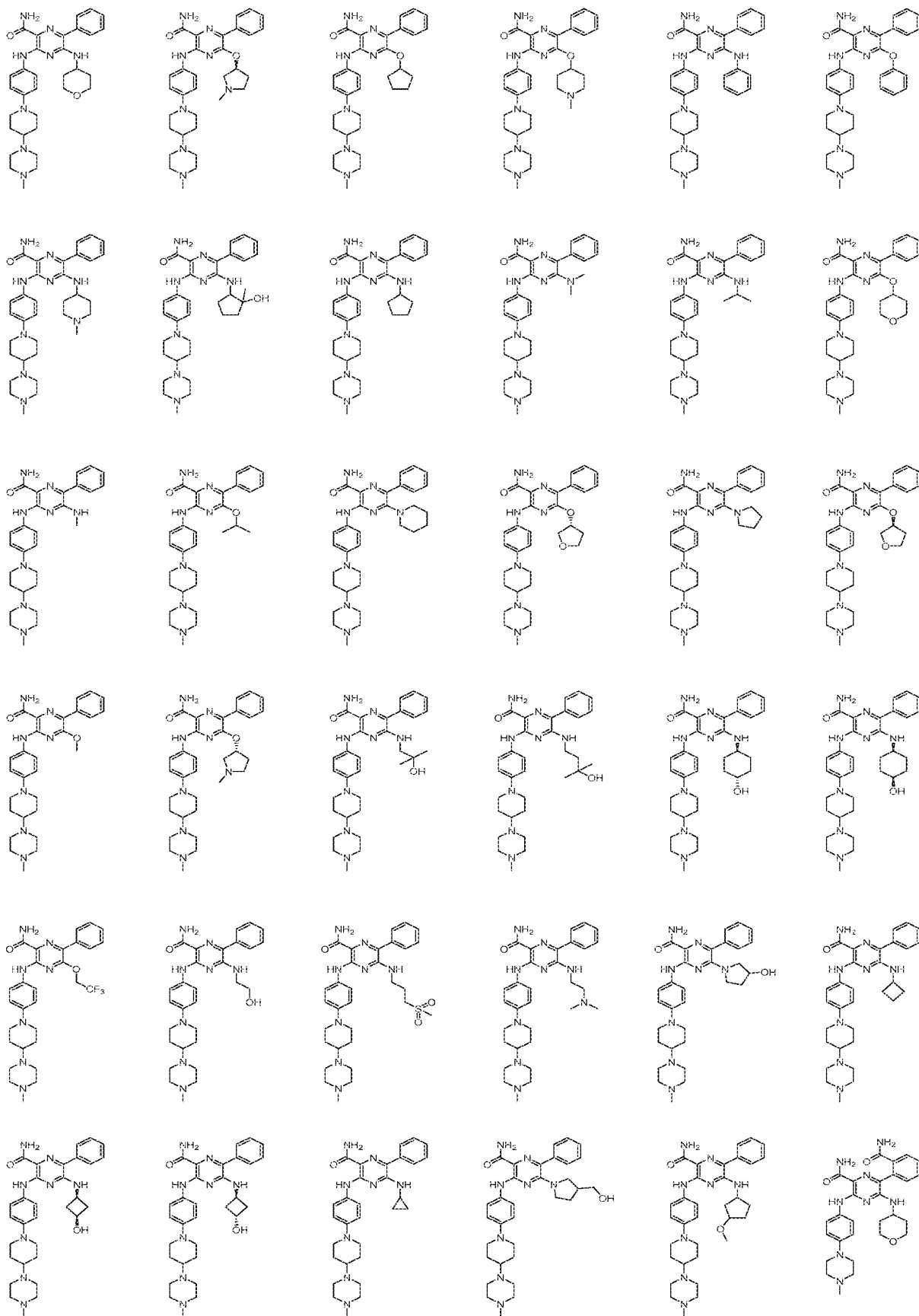
9. 如权利要求 1-7 中任一项所述的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，当 L^2 为： $-O-$ 时， R^2 为：

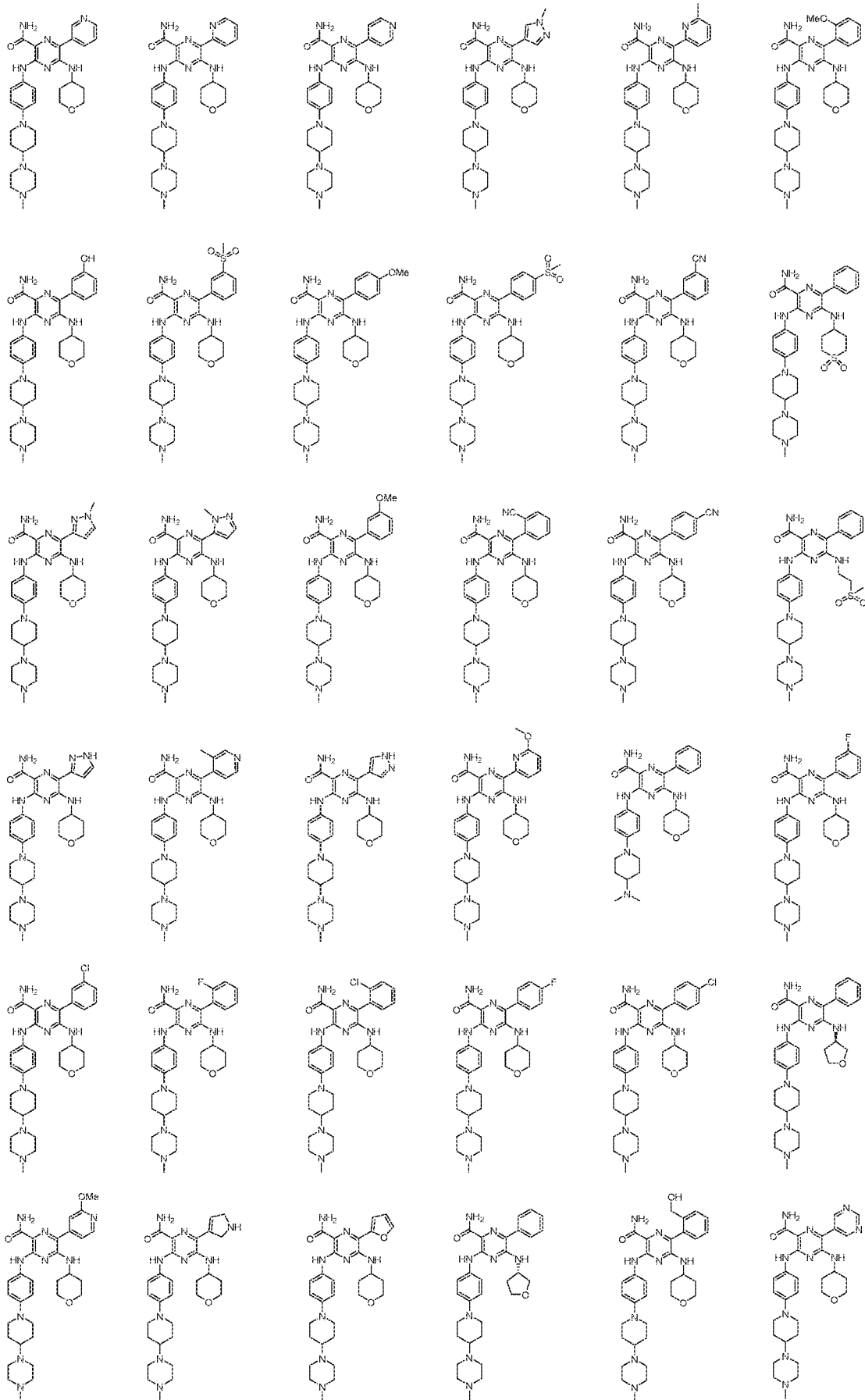


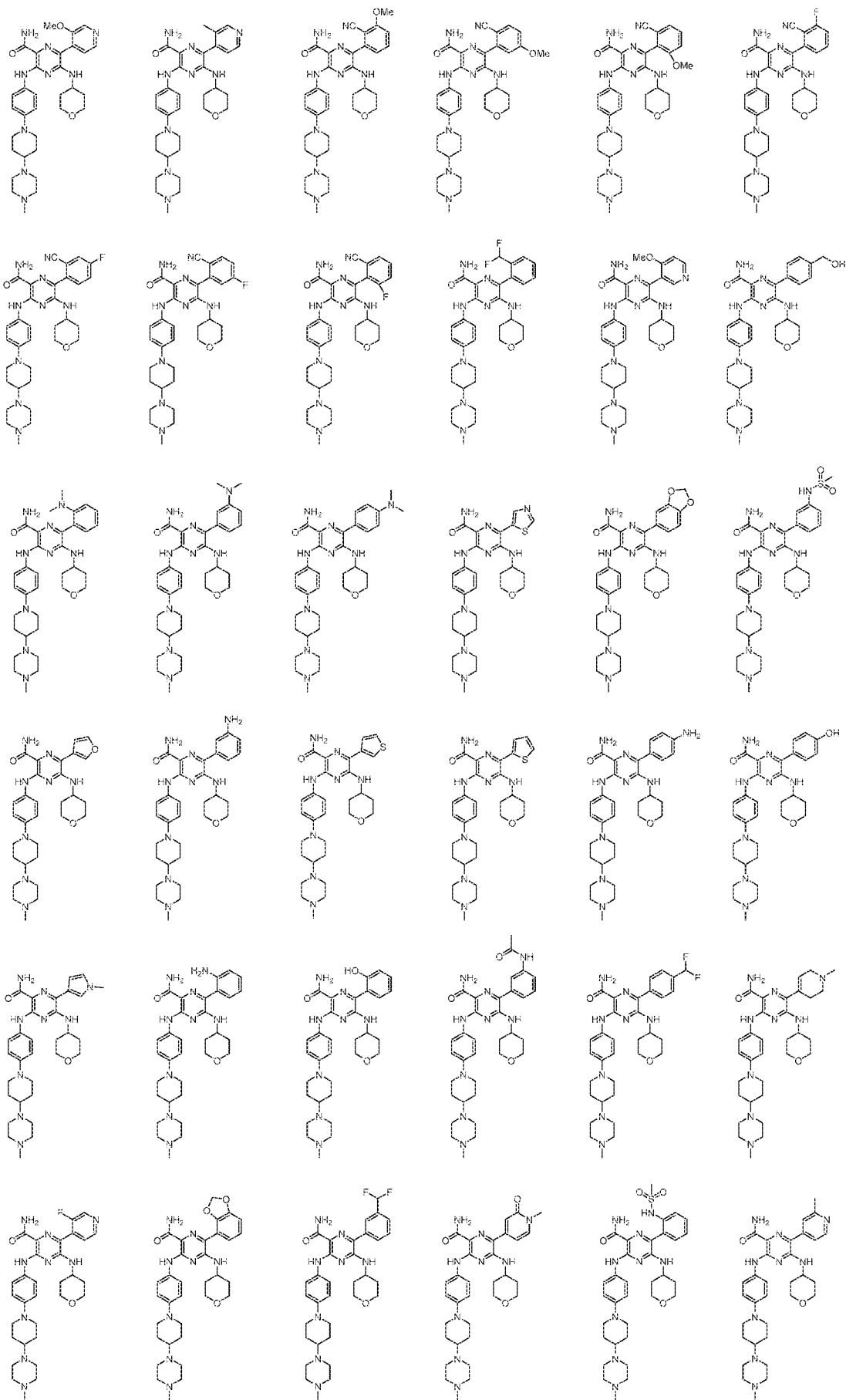
10. 如权利要求 1-7 中任一项所述的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，当 L^2 为：化学键时， R^2 为：

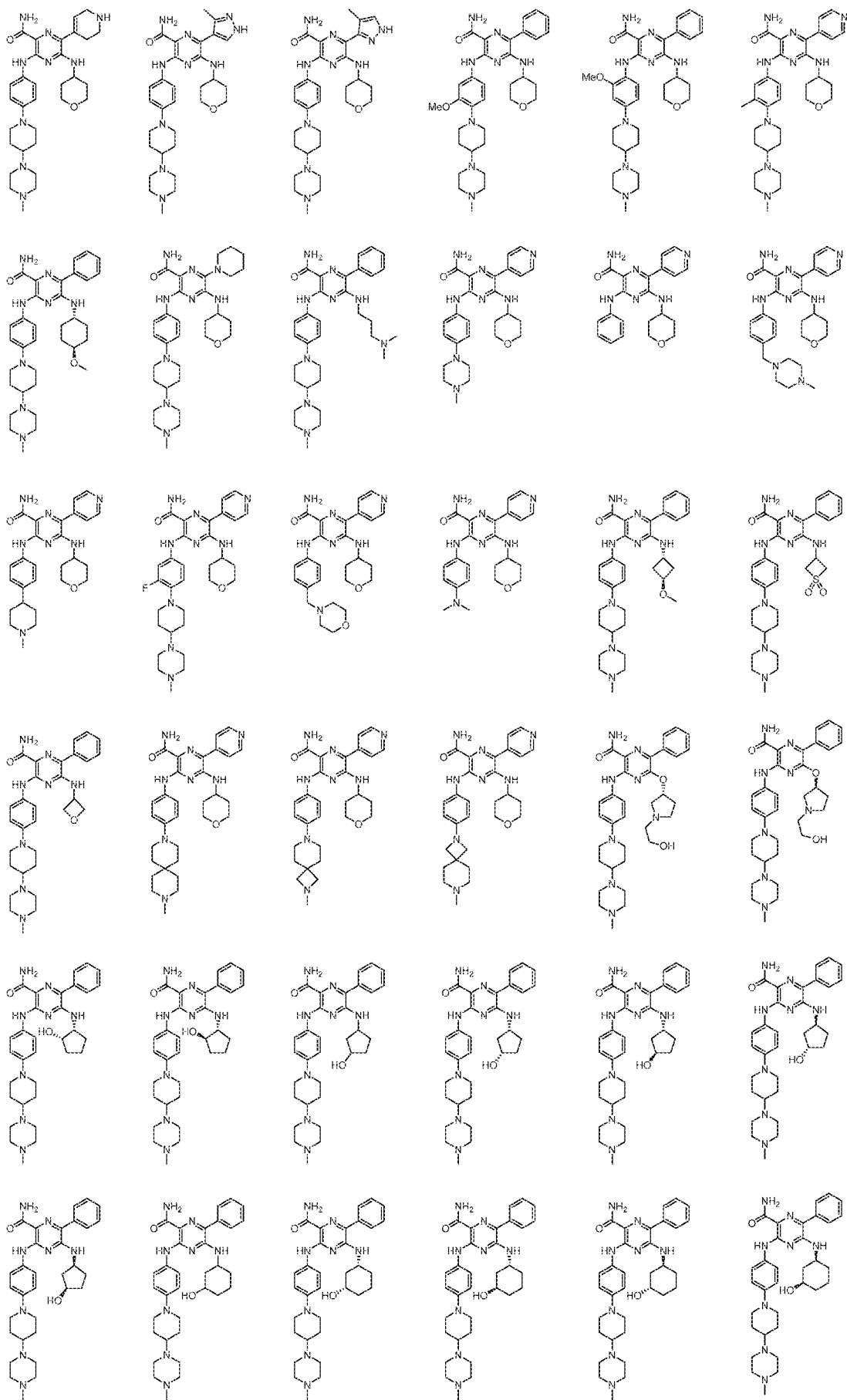


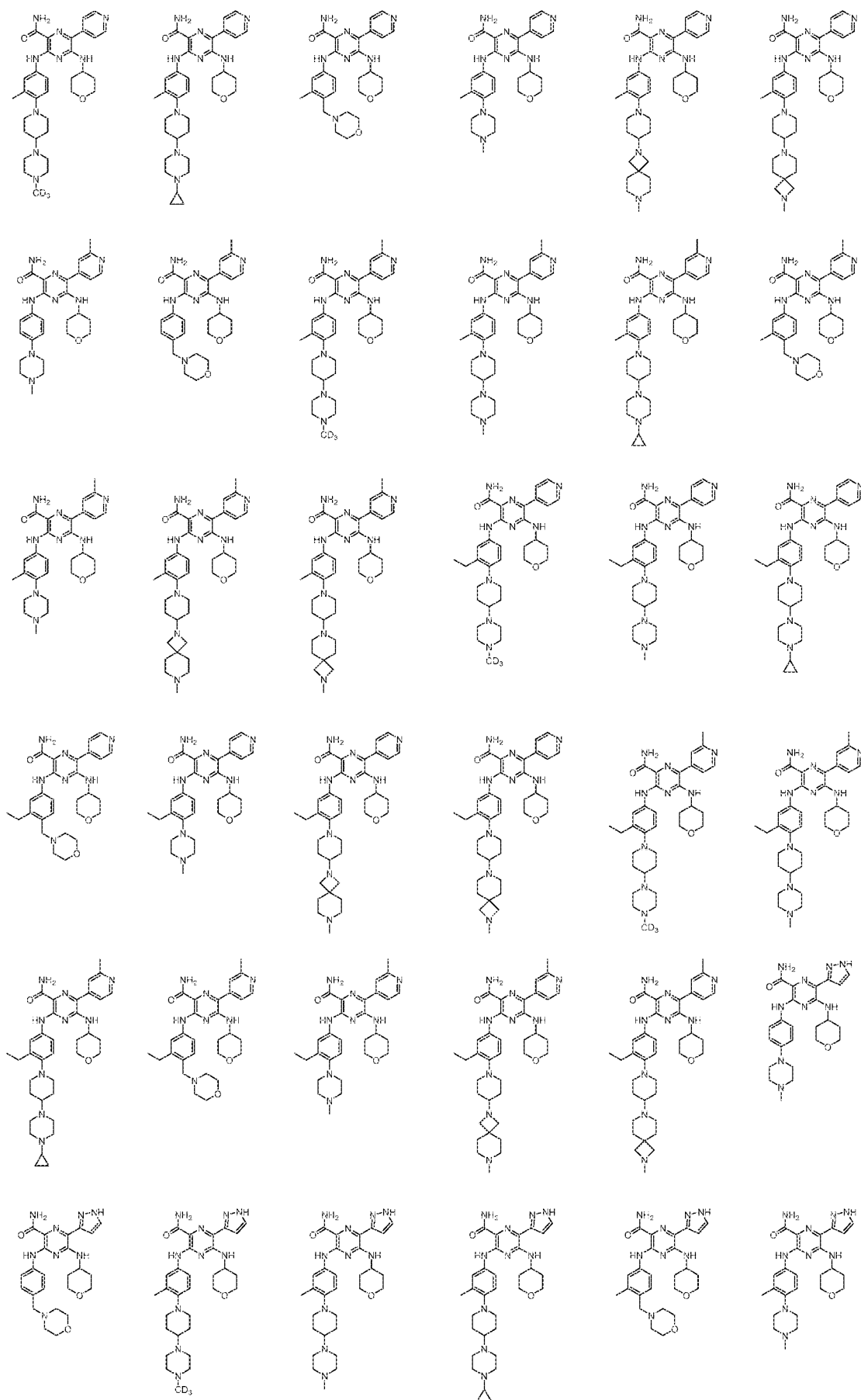
11. 如权利要求 1 所述的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述化合物具有以下结构之一：

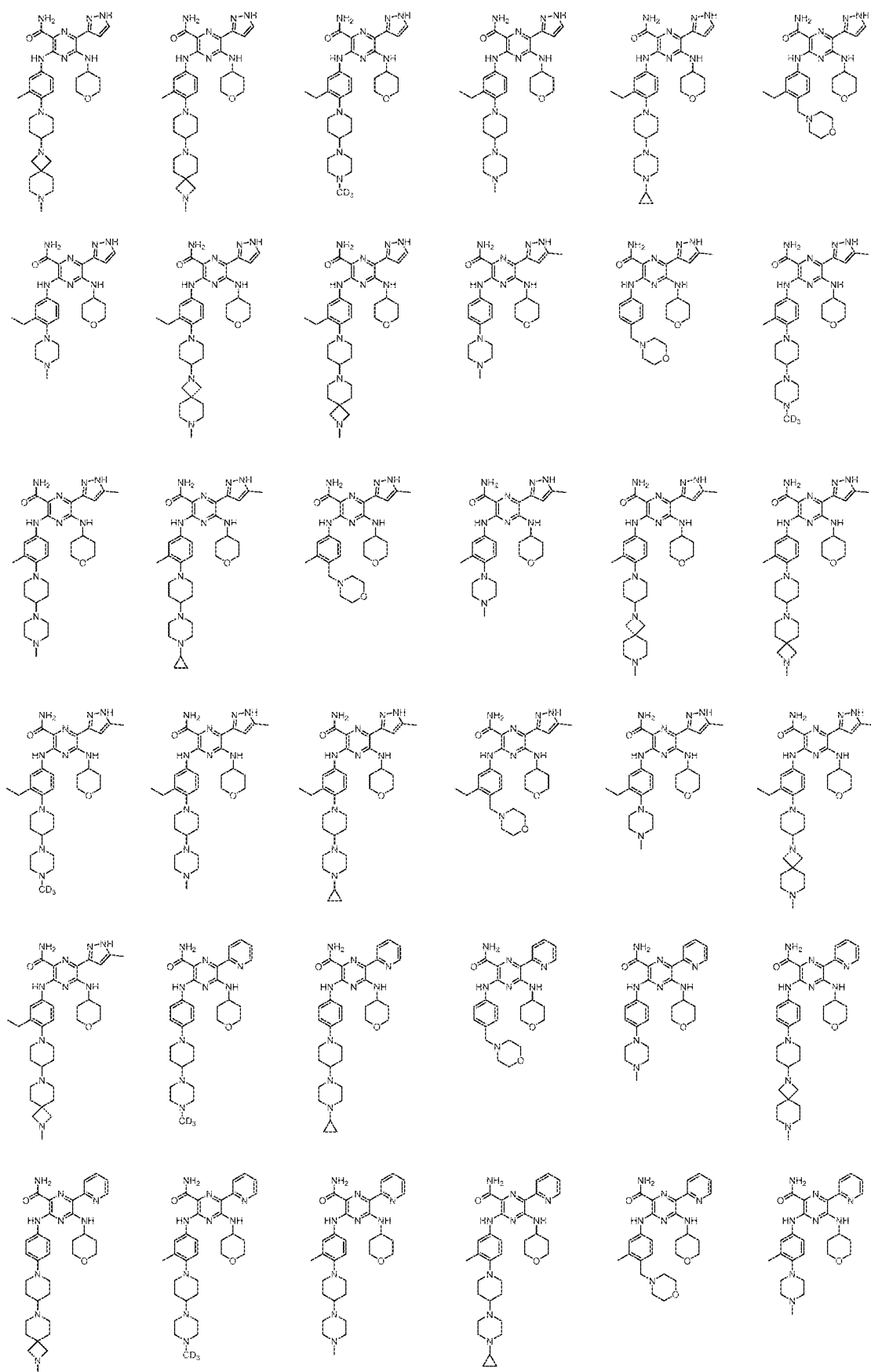


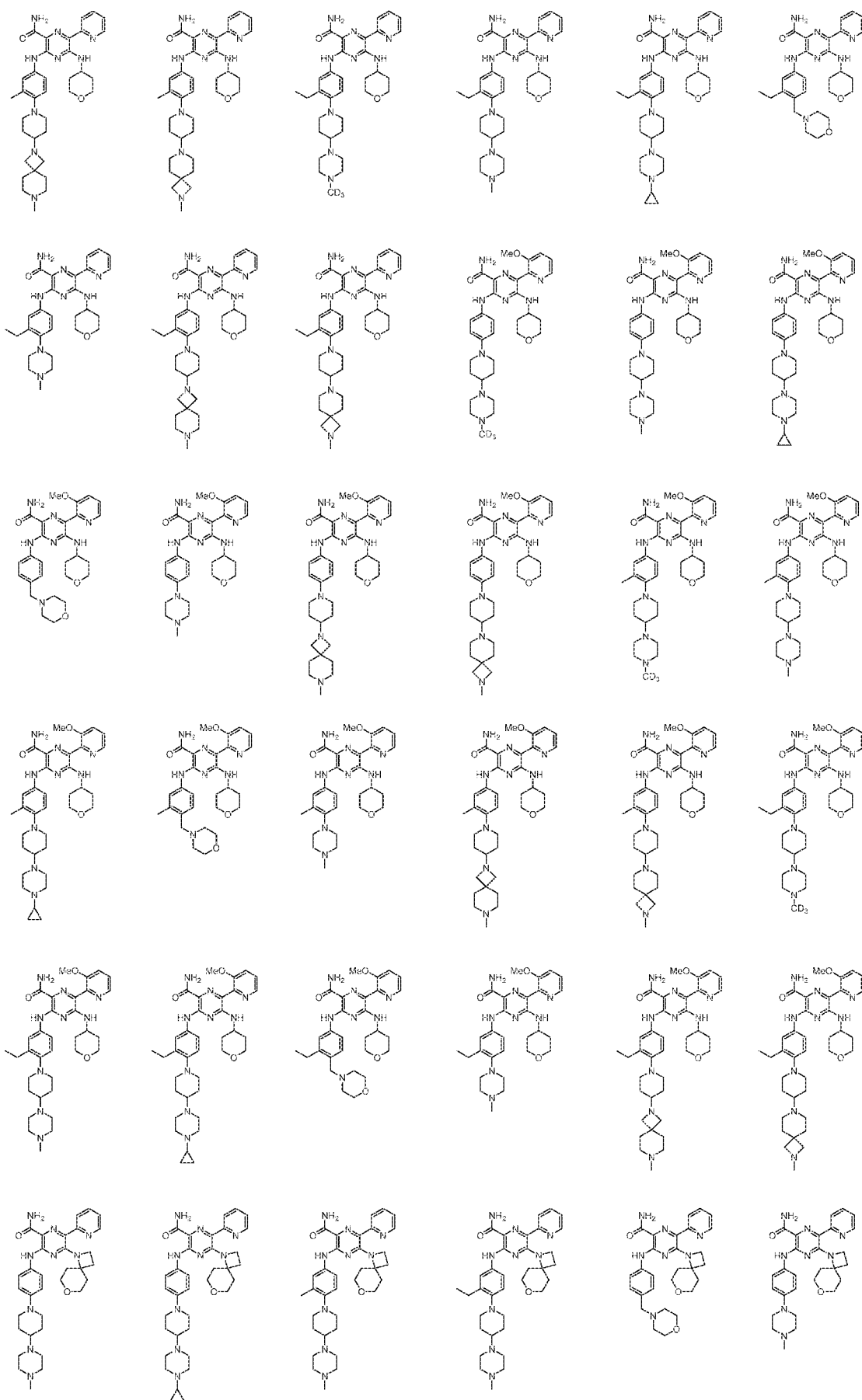


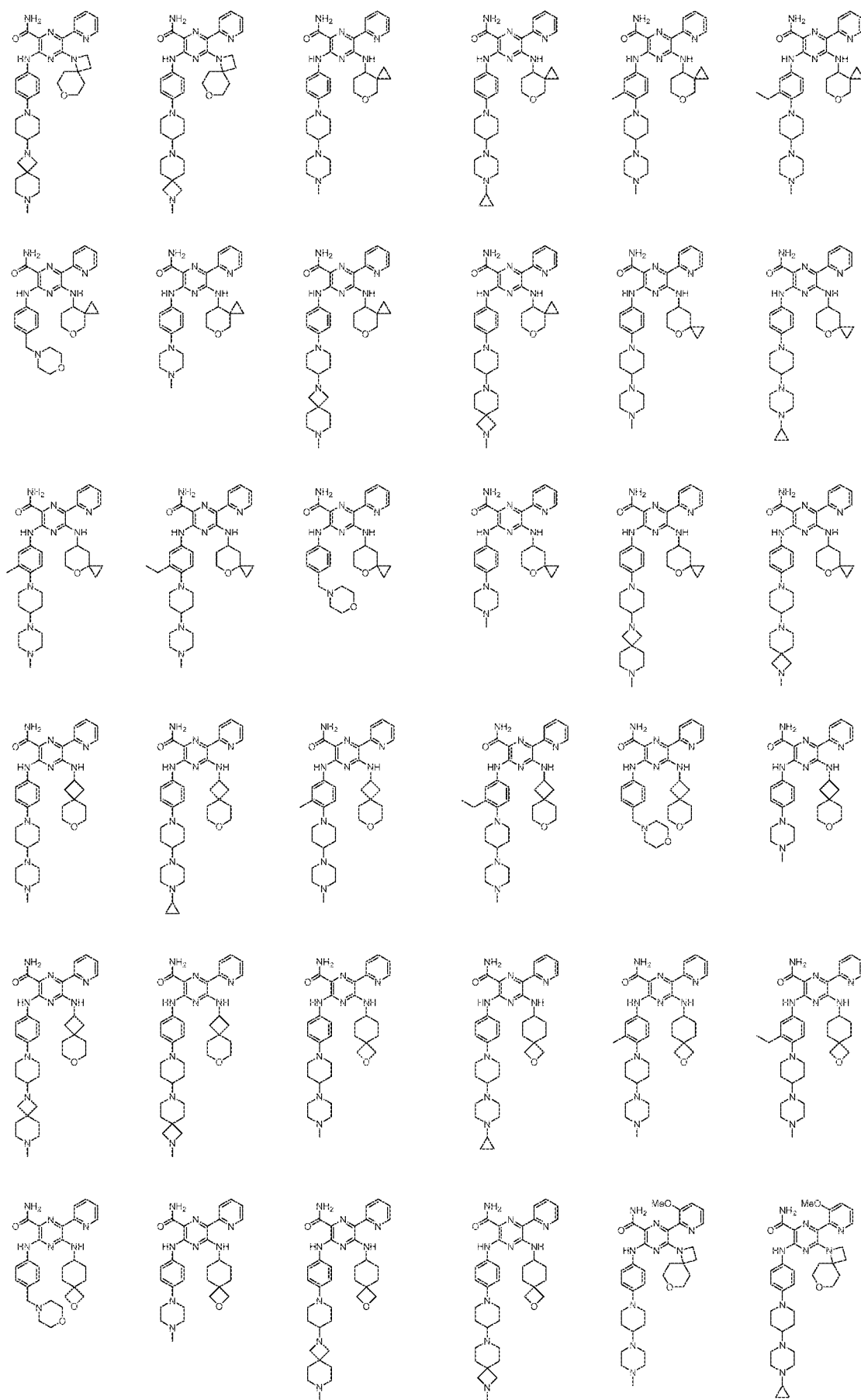


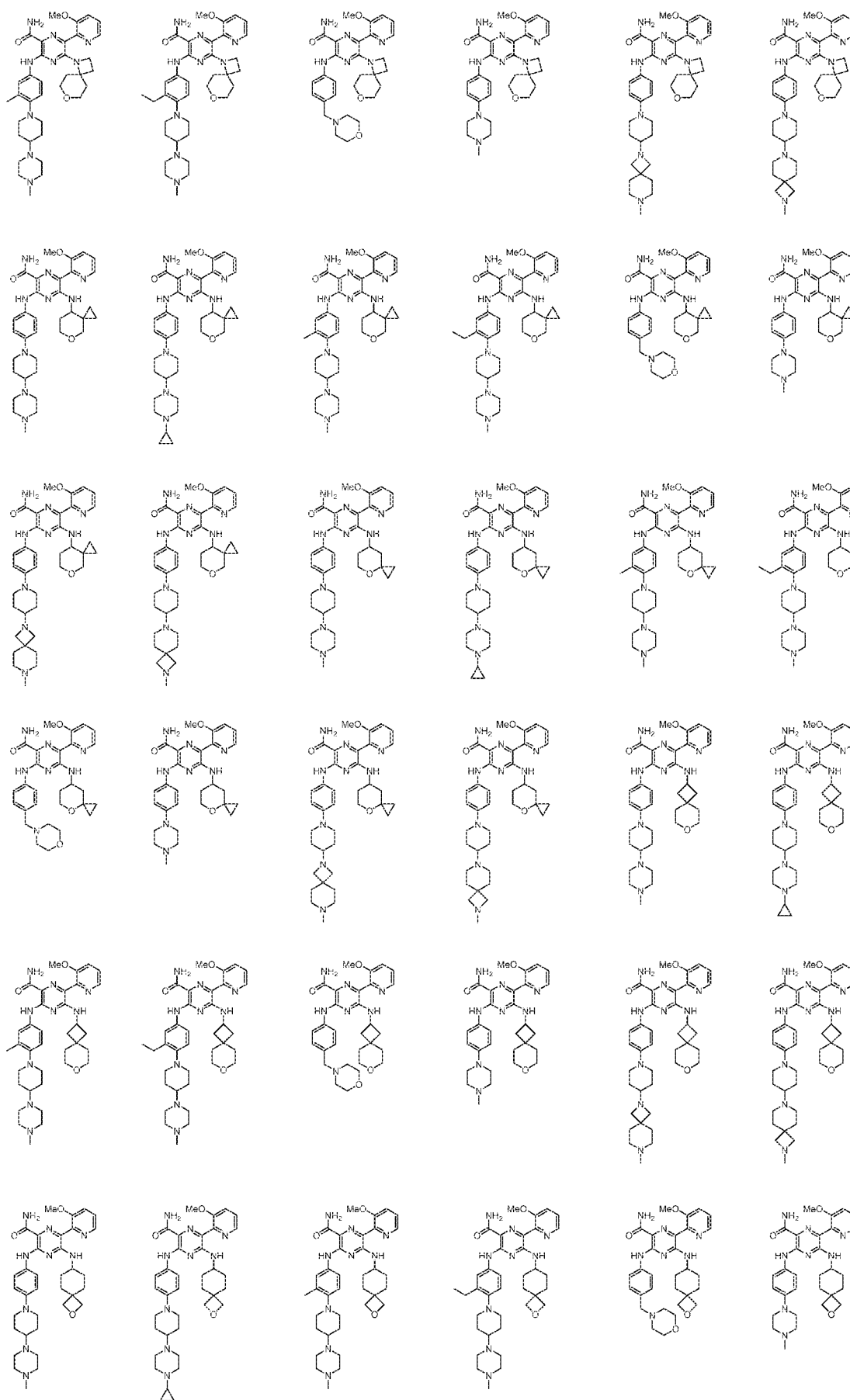


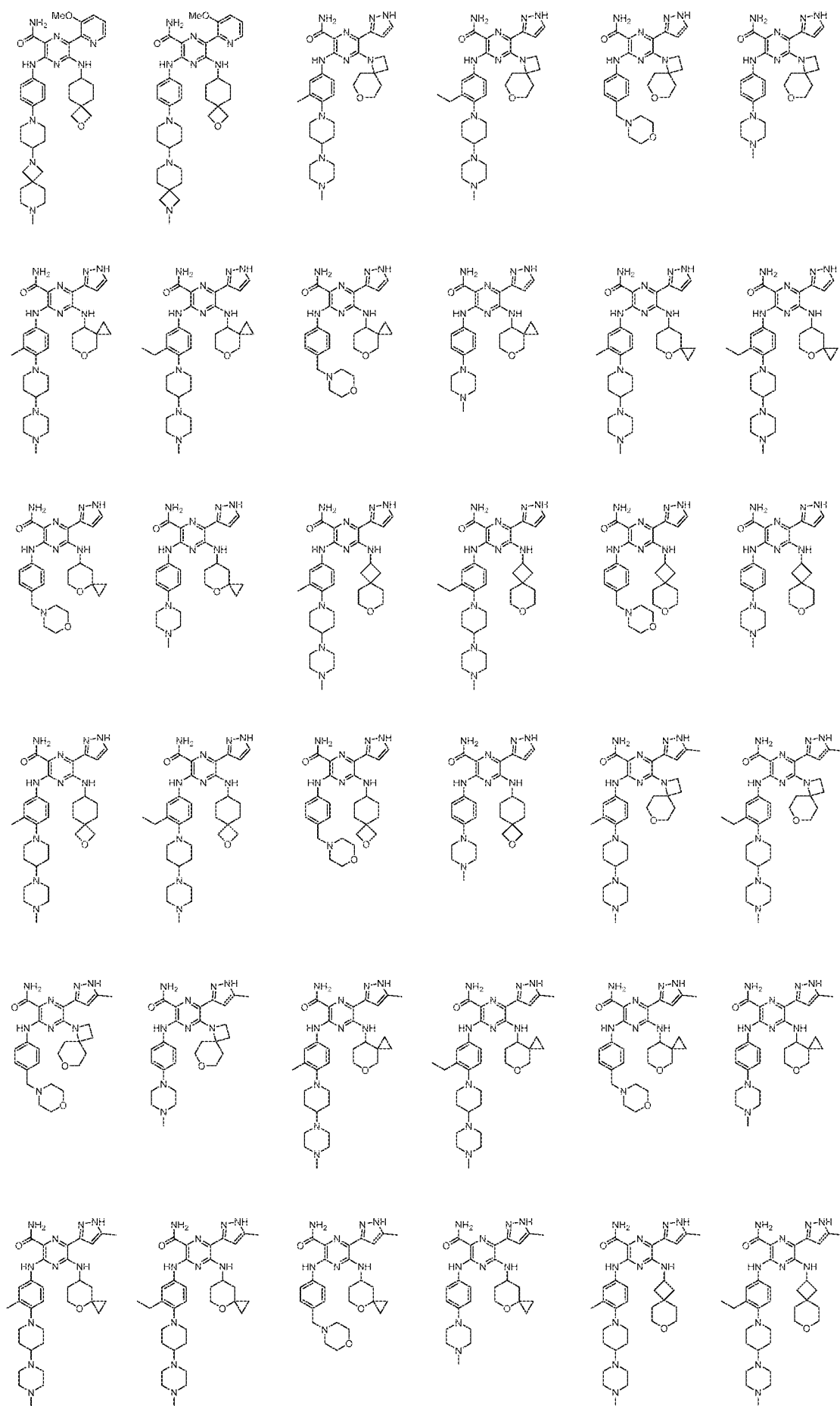


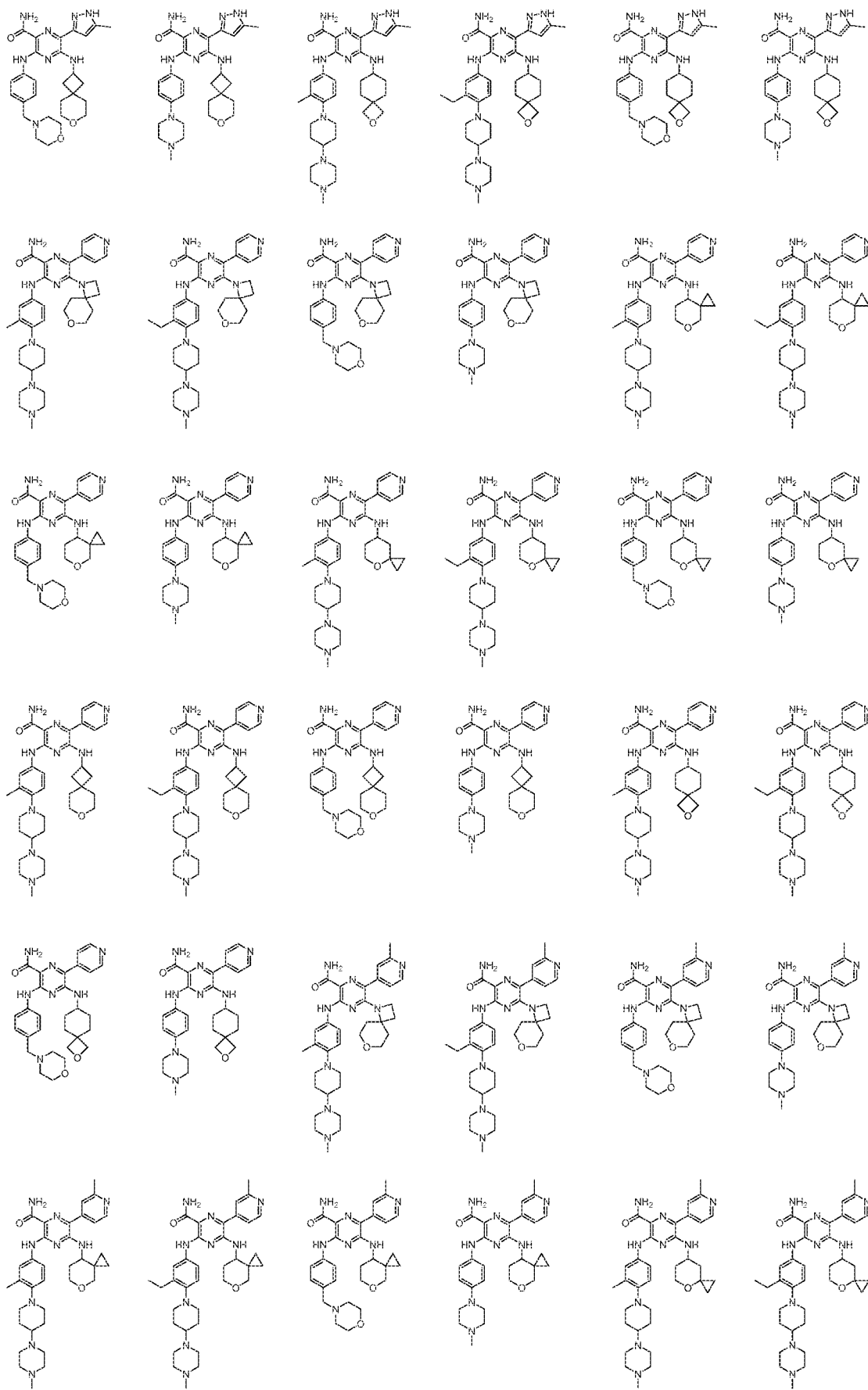


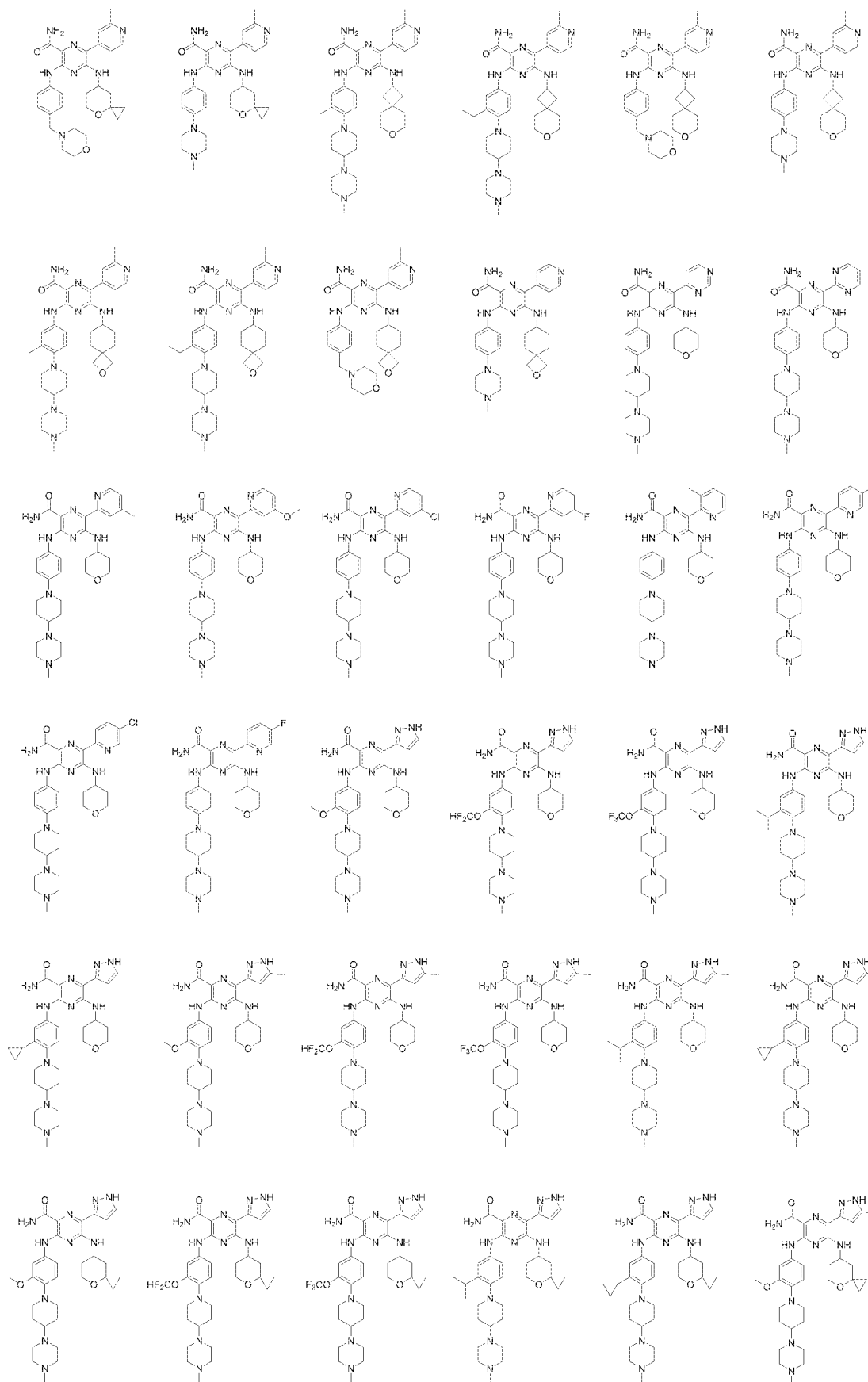


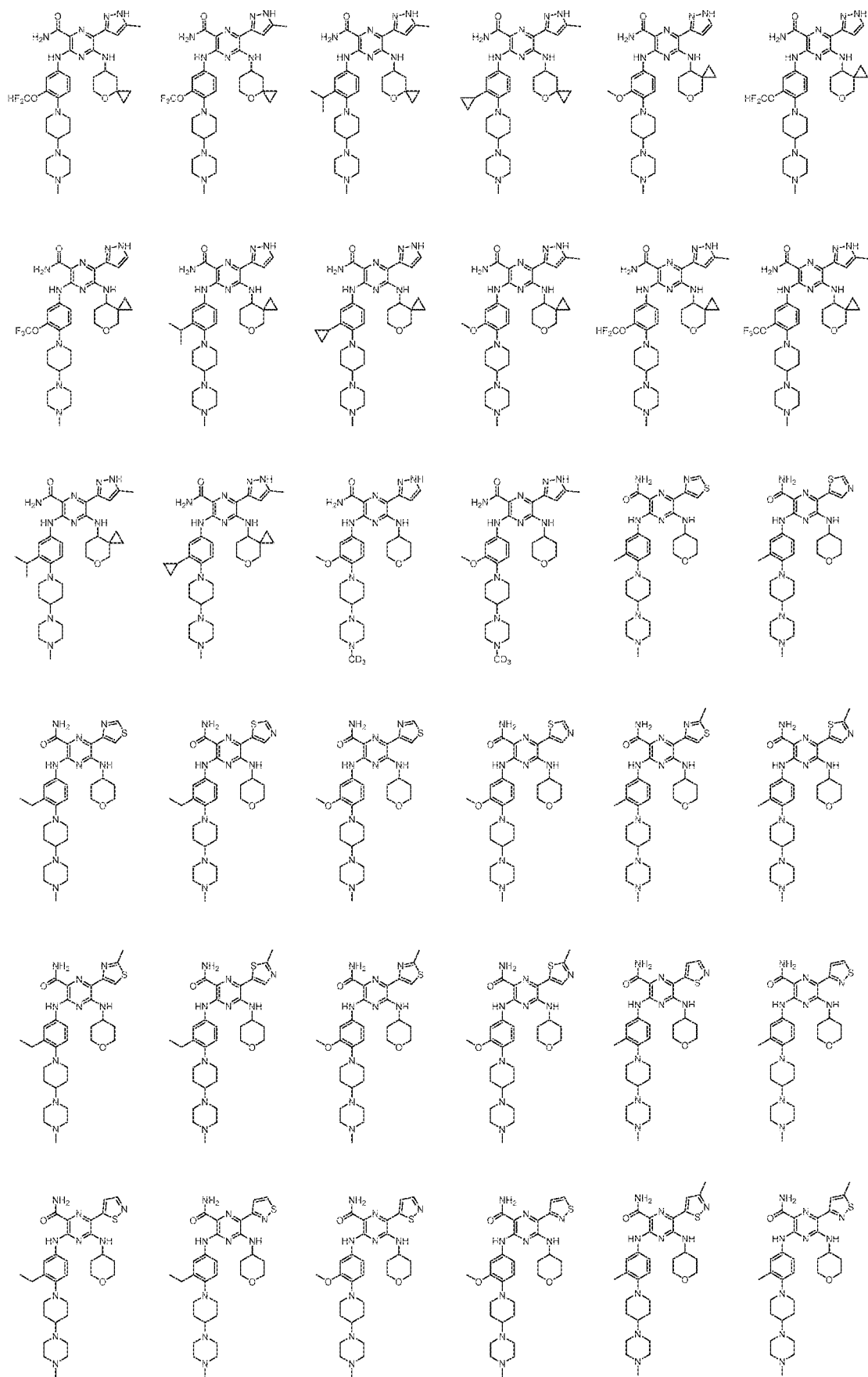


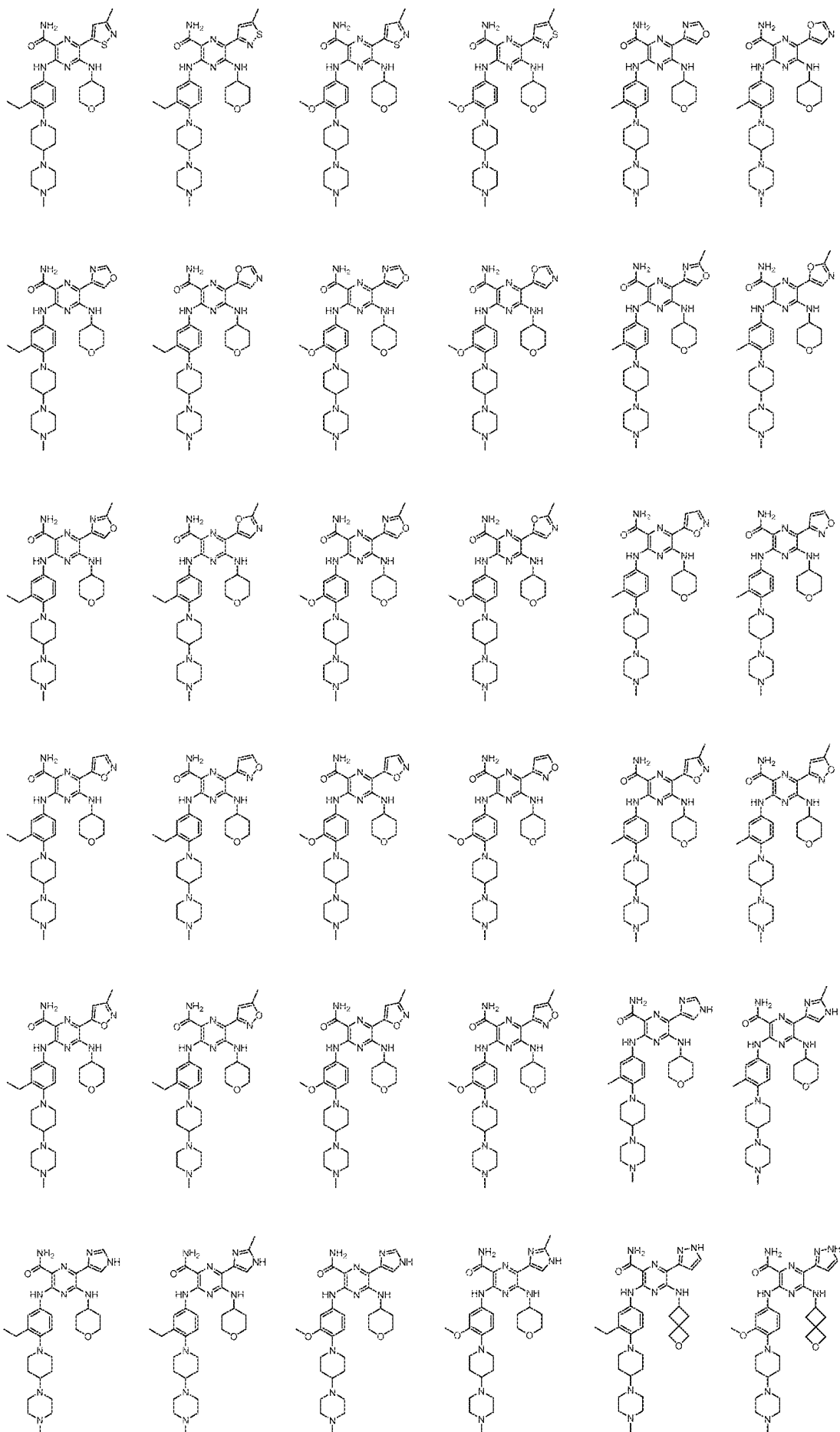


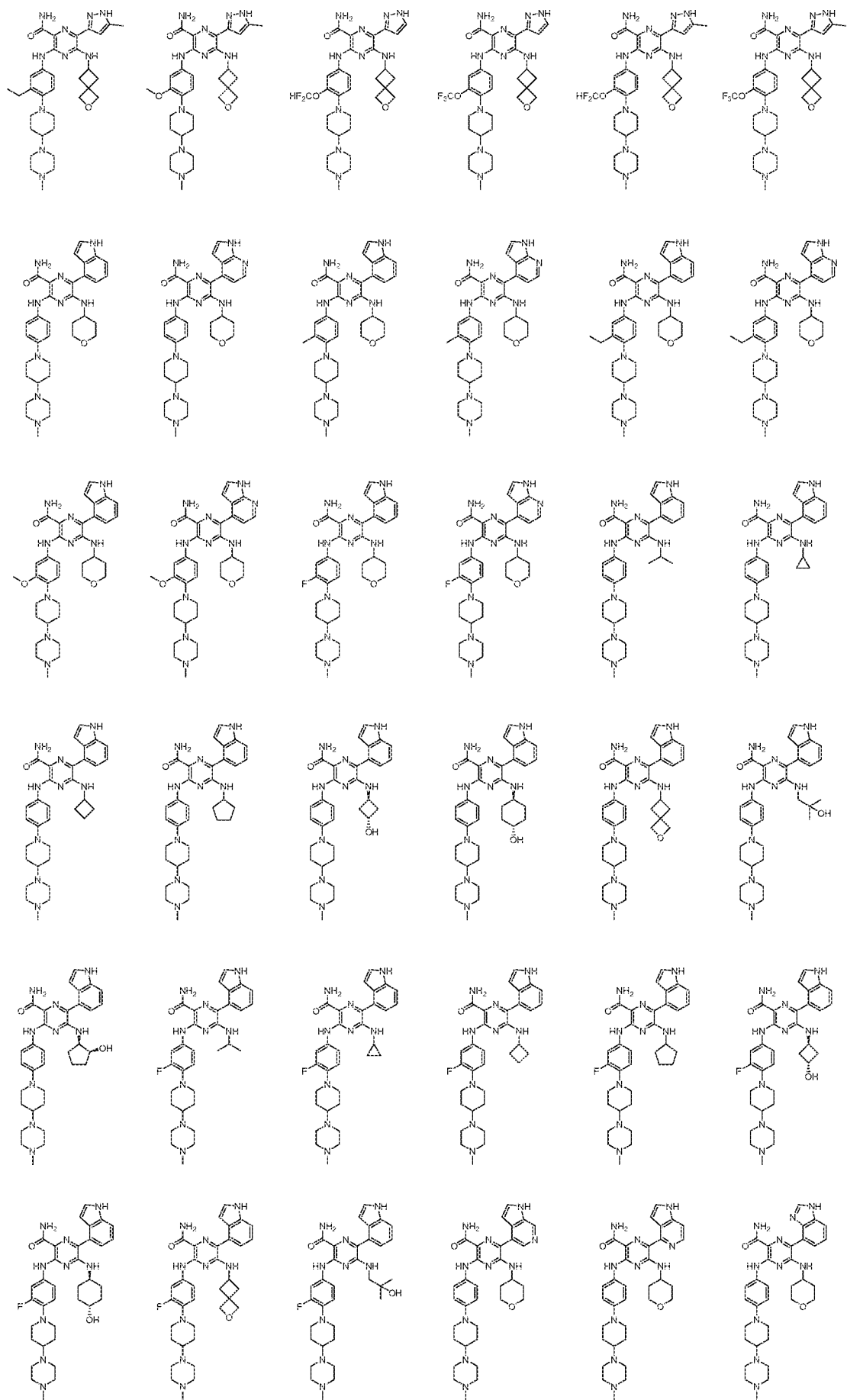


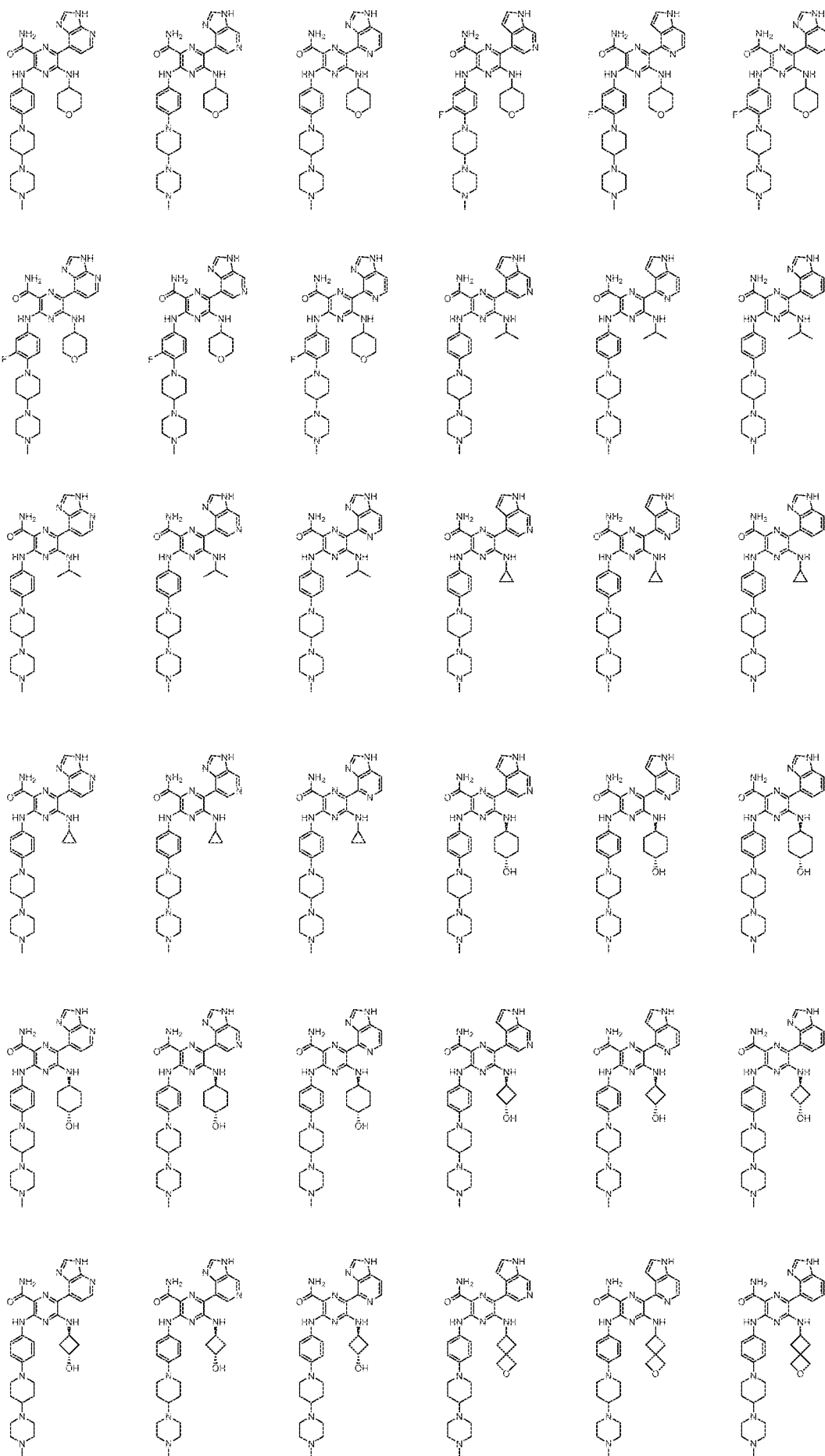


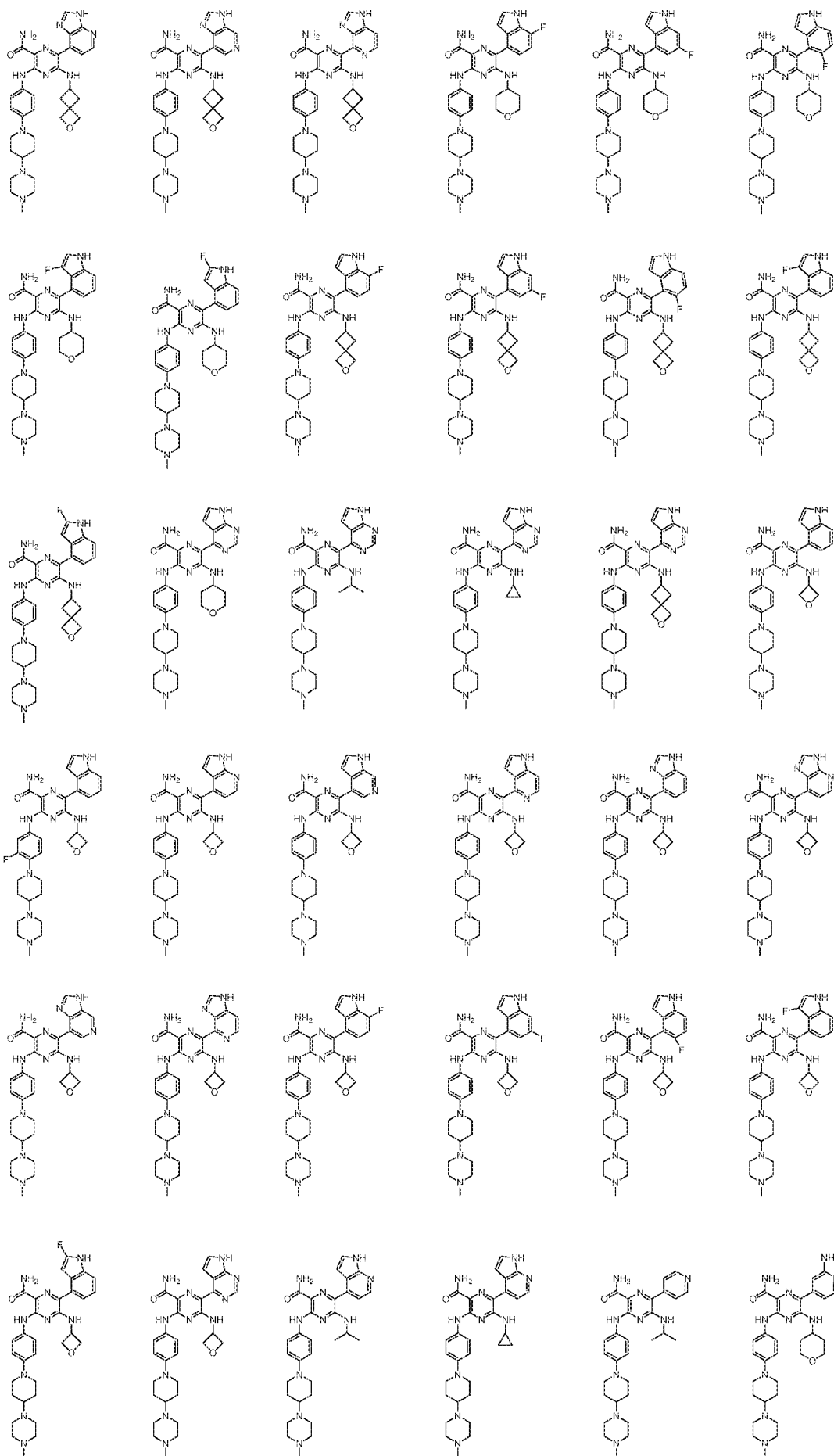


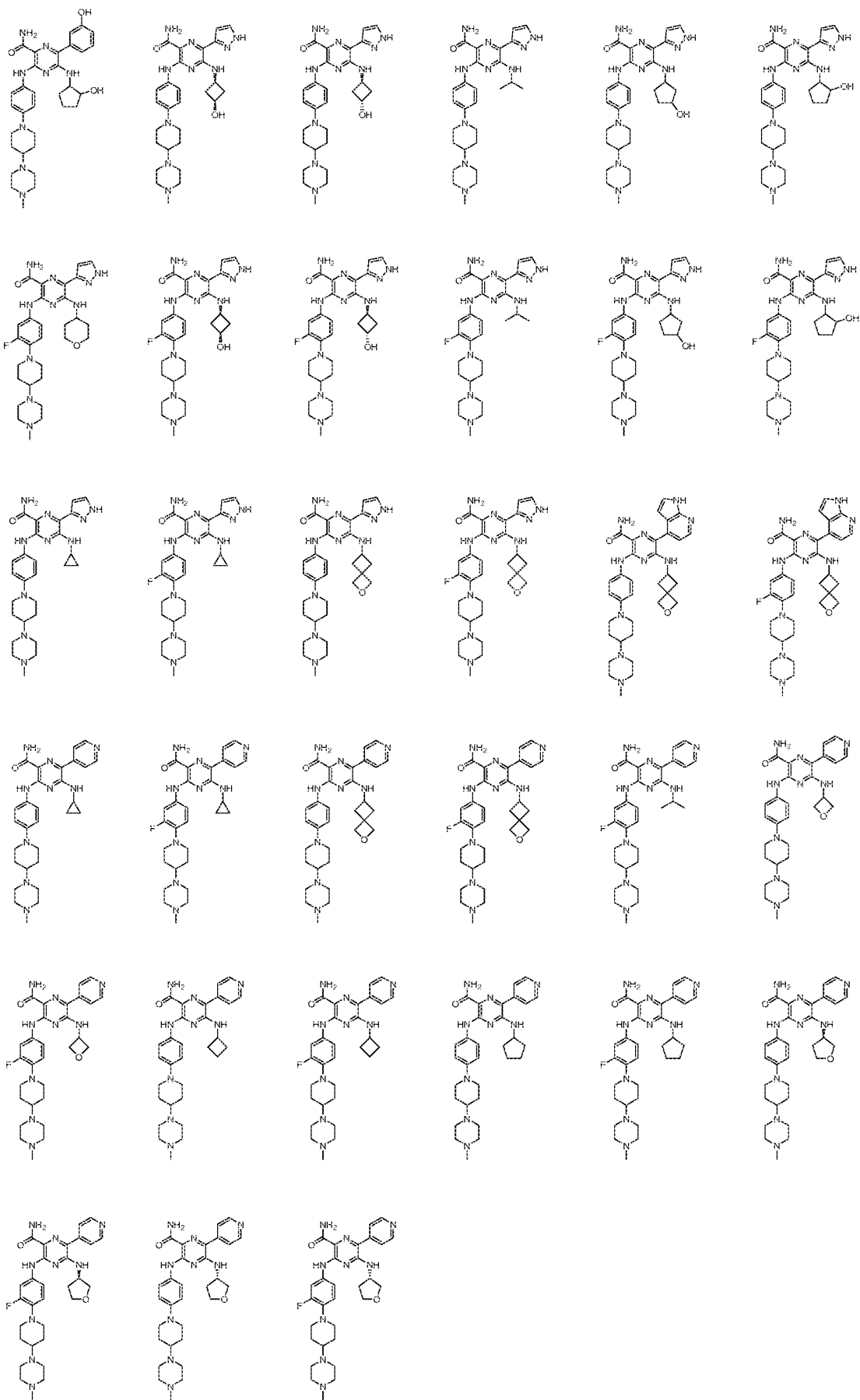












12. 一种药物组合物，其含有药学上可接受的赋形剂或载体，以及如权利要求 1-11 中任一项所述的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物作为活性成分。
13. 一种如权利要求 1-11 中任一项所述的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物或如权利要求 12 所述的药物组合物在制备治疗 EGFR 突变相关疾病药物中的应用。
14. 一种用于治疗、调节和/或预防与 EGFR 突变蛋白相关的疾病的方法，包括对受试者给与治疗有效量的如权利要求 1-11 任一项所述的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，或如权利要求 12 所述的药物组合物。

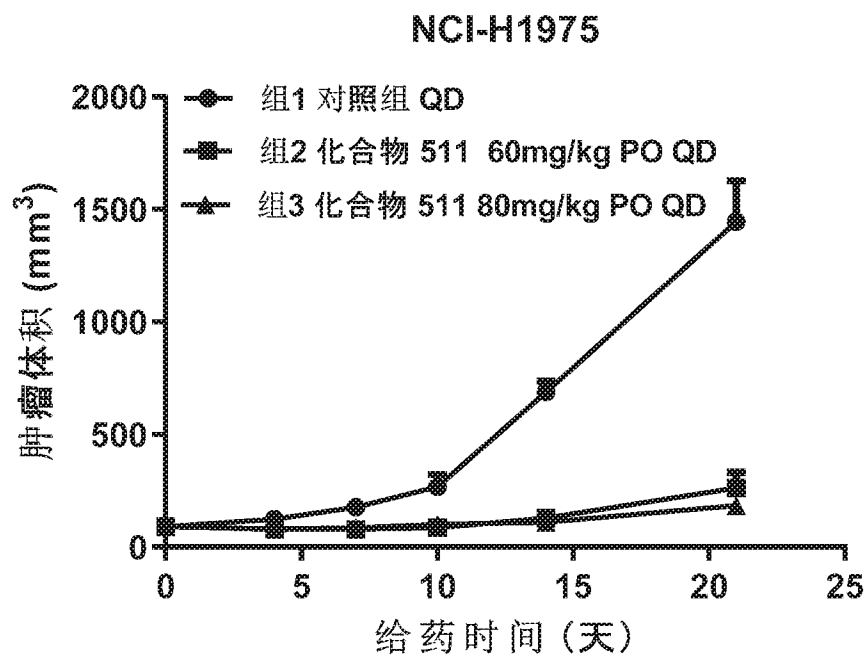


图 1

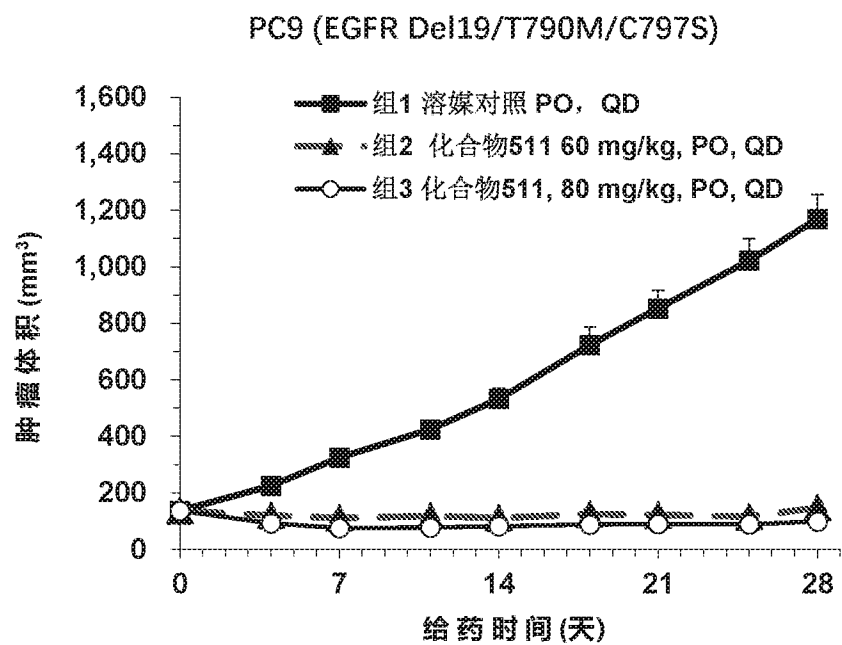


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/097583

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 405/14(2006.01)i; C07D 405/12(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; C07D 409/14(2006.01)i; C07D 471/10(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/497(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)

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, CNTXT, WPI, EPODOC, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), CNKI: 结构式检索, structural search, 吡嗪, 甲酰胺, 癌症, 肿瘤, 抑制剂, 蛋白激酶, pyrazine, EGFR, epidermal growth factor receptor, cancer, tumour

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 104080774 A (ASTELLAS PHARMA INC.) 01 October 2014 (2014-10-01) claims 1 and 13-18, and description, pages 114, 143, 144, 180, 181 and 195	1-14
A	WO 2018103663 A1 (SHENZHEN TARGETRX, INC.) 14 June 2018 (2018-06-14) description, pages 2-4	1-14
A	CN 102421761 A (ASTELLAS PHARMA INC.; KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 18 April 2012 (2012-04-18) the abstract, claim 1, and description, pages 147-206	1-14
A	CN 107207468 A (ASTELLAS PHARMA INC.) 26 September 2017 (2017-09-26) description, paragraphs [0002] and [0003]	1-14
A	CN 107709315 A (PHARMACYCLICS LLC) 16 February 2018 (2018-02-16) description pages 116-119, and table N1	1-14



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
 “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

17 August 2021

Date of mailing of the international search report

01 September 2021

Name and mailing address of the ISA/CN

**China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088
China**

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/097583

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.: **14**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] The subject matter of claim 14 is the treatment method of human diseases defined in PCT Rule 39.1(IV). The search is made on the basis of the use of the compound or pharmaceutical composition in the preparation of drugs for the treatment of corresponding diseases.
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/CN2021/097583

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
CN	104080774	A	01 October 2014	EA	201491371 A1	28 November 2014
				US	2014323463 A1	30 October 2014
				AU	2013210438 A1	17 July 2014
				CA	2860765 A1	25 July 2013
				MX	2014008647 A	25 November 2014
				TW	I532727 B	11 May 2016
				HK	1203491 A1	30 October 2015
				HR	P20170226 T1	07 April 2017
				EP	2805940 B1	23 November 2016
				BR	112014017466 A8	04 July 2017
				DK	2805940 T3	06 February 2017
				HU	E033177 T2	28 November 2017
				US	9085540 B2	21 July 2015
				AR	089727 A1	10 September 2014
				EA	026353 B1	31 March 2017
				IL	233437 A	31 January 2017
				JP	WO2013108754 A1	11 May 2015
				WO	2013108754 A1	25 July 2013
				PH	12014501456 A1	08 October 2014
				PL	2805940 T3	30 June 2017
				RS	55704 B1	31 July 2017
				CA	2860765 C	26 June 2018
				MX	355434 B	18 April 2018
				ES	2613399 T3	24 May 2017
				LT	2805940 T	10 January 2017
				CY	1118644 T1	12 July 2017
				ME	02648 B	20 June 2017
				SI	EP2805940 T1	26 April 2017
				IL	233437 D0	31 August 2014
				EP	2805940 A1	26 November 2014
				SM	T201700094 B	08 March 2017
				AU	2013210438 B2	10 November 2016
				BR	112014017466 A2	13 June 2017
				CN	104080774 B	22 February 2017
				UA	111010 C2	10 March 2016
				JP	5532366 B2	25 June 2014
				EP	2805940 A4	15 April 2015
				TW	201341373 A	16 October 2013
				ZA	201405045 B	27 January 2016
				PT	2805940 T	03 February 2017
				SI	2805940 T1	26 April 2017
				KR	20140114404 A	26 September 2014
				KR	101985050 B1	31 May 2019
WO	2018103663	A1	14 June 2018	CN	108419436 A	17 August 2018
CN	102421761	A	18 April 2012	CY	1117546 T1	26 April 2017
				SI	2428508 T1	29 April 2016
				NO	2020001 I1	16 January 2020
				TW	I484961 B	21 May 2015
				US	2012040968 A1	16 February 2012
				PT	3009428 T	02 April 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/097583

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
					TW	201105326	A	16 February 2011
					BR	PI1011838	B1	16 March 2021
					DK	3009428	T3	26 March 2018
					US	9487491	B2	08 November 2016
					WO	2010128659	A1	11 November 2010
					PT	2428508	E	29 February 2016
					HU	S2000005	I1	30 March 2020
					NL	301028	I2	15 April 2020
					EP	2428508	B1	16 December 2015
					SM	T201600075	B	29 April 2016
					LT	C2428508	I2	28 December 2020
					MX	2011011875	A	08 December 2011
					HR	P20151435	T8	01 July 2016
					PL	3009428	T3	31 July 2018
					ES	2667706	T3	14 May 2018
					ZA	201108642	B	27 February 2013
					EP	3009428	B1	21 February 2018
					HU	S000511	I2	29 March 2021
					KR	20120007523	A	20 January 2012
					AU	2010245545	A1	03 November 2011
					ES	2559230	T3	11 February 2016
					RU	2011149799	A	20 June 2013
					RS	54552	B1	30 June 2016
					LU	C00147	I1	10 February 2020
					JP	WO2010128659	A1	01 November 2012
					BR	PI1011838	A2	06 February 2018
					EP	2428508	A1	14 March 2012
					CA	2760061	A1	11 November 2010
					LT	PA2020002	I1	10 February 2020
					HU	E026647	T2	28 July 2016
					CN	102421761	B	18 June 2014
					JP	5364159	B2	11 December 2013
					LU	C00147	I2	12 February 2021
					RU	2526253	C2	20 August 2014
					SI	EP2428508	T1	29 April 2016
					US	2014371196	A1	18 December 2014
					AU	2010245545	B2	11 September 2014
					LT	3009428	T	10 April 2018
					PL	2428508	T3	31 May 2016
					IL	216132	D0	31 January 2012
US	8969336	B2	03 March 2015					
HR	P20180368	T1	06 April 2018					
EP	2428508	A4	28 November 2012					
CN	107207468	A	26 September 2017	CA	2975072	A1	04 August 2016	
				MX	2017009714	A	17 November 2017	
				JP	WO2016121777	A1	02 November 2017	
				WO	2016121777	A1	04 August 2016	
				KR	20170105021	A	18 September 2017	
CN	107709315	A	16 February 2018	AU	2016270907	B2	17 September 2020	
				JP	2018522823	A	16 August 2018	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/097583

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
	US	2018305348 A1	25 October 2018
	AU	2020286332 A1	21 January 2021
	KR	20180021740 A	05 March 2018
	CA	2987054 A1	08 December 2016
	US	2021070748 A1	11 March 2021
	EP	3310776 A2	25 April 2018
	WO	2016196776 A3	05 January 2017
	EP	3310776 A4	16 January 2019
	IL	255831 D0	31 January 2018
	WO	2016196776 A2	08 December 2016
	MX	2017015574 A	09 August 2018
	AU	2016270907 A1	07 December 2017
	RU	2017145650 A3	22 November 2019
	BR	112017025986 A2	14 August 2018
	RU	2017145650 A	15 July 2019
	SG	10201911523Y A	27 February 2020

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/097583

A. 主题的分类

C07D 405/14(2006.01)i; C07D 405/12(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i;
C07D 417/14(2006.01)i; C07D 409/14(2006.01)i; C07D 471/10(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K
31/5377(2006.01)i; A61K 31/497(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)

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, CNTXT, WPI, EPDOC, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), CNKI: 结构式检索, 吡嗪, 甲酰胺, 癌症, 肿瘤, 抑制剂, 蛋白激酶, pyrazine, EGFR, epidermal growth factor receptor, cancer, tumour

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
X	CN 104080774 A (安斯泰来制药株式会社) 2014年 10月 1日 (2014 - 10 - 01) 权利要求1和13-18, 说明书第114、143-144、180-181、195页	1-14
A	W0 2018103663 A1 (深圳市塔吉瑞生物医药有限公司) 2018年 6月 14日 (2018 - 06 - 14) 说明书第2-4页	1-14
A	CN 102421761 A (安斯泰来制药株式会社 寿制药株式会社) 2012年 4月 18日 (2012 - 04 - 18) 摘要, 权利要求1, 说明书第147-206页	1-14
A	CN 107207468 A (安斯泰来制药株式会社) 2017年 9月 26日 (2017 - 09 - 26) 说明书第[0002]-[0003]段	1-14
A	CN 107709315 A (药品循环有限责任公司) 2018年 2月 16日 (2018 - 02 - 16) 说明书第116-119页, 表N1	1-14

☐ 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

“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

2021年 8月 17日

国际检索报告邮寄日期

2021年 9月 1日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

甘雨

电话号码 (86-10)53962246

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： 14
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求14的主题属于PCT实施细则39.1(IV)所述的人体疾病的治疗方法。检索是基于所述化合物或药物组合物在制备治疗相应疾病的药物中的用途进行的。
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/CN2021/097583

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)
CN	104080774	A	2014年 10月 1日	EA	201491371	A1	2014年 11月 28日
				US	2014323463	A1	2014年 10月 30日
				AU	2013210438	A1	2014年 7月 17日
				CA	2860765	A1	2013年 7月 25日
				MX	2014008647	A	2014年 11月 25日
				TW	1532727	B	2016年 5月 11日
				HK	1203491	A1	2015年 10月 30日
				HR	P20170226	T1	2017年 4月 7日
				EP	2805940	B1	2016年 11月 23日
				BR	112014017466	A8	2017年 7月 4日
				DK	2805940	T3	2017年 2月 6日
				HU	E033177	T2	2017年 11月 28日
				US	9085540	B2	2015年 7月 21日
				AR	089727	A1	2014年 9月 10日
				EA	026353	B1	2017年 3月 31日
				IL	233437	A	2017年 1月 31日
				JP	W02013108754	A1	2015年 5月 11日
				WO	2013108754	A1	2013年 7月 25日
				PH	12014501456	A1	2014年 10月 8日
				PL	2805940	T3	2017年 6月 30日
				RS	55704	B1	2017年 7月 31日
				CA	2860765	C	2018年 6月 26日
				MX	355434	B	2018年 4月 18日
				ES	2613399	T3	2017年 5月 24日
				LT	2805940	T	2017年 1月 10日
				CY	1118644	T1	2017年 7月 12日
				ME	02648	B	2017年 6月 20日
				SI	EP2805940	T1	2017年 4月 26日
				IL	233437	D0	2014年 8月 31日
				EP	2805940	A1	2014年 11月 26日
				SM	T201700094	B	2017年 3月 8日
				AU	2013210438	B2	2016年 11月 10日
				BR	112014017466	A2	2017年 6月 13日
				CN	104080774	B	2017年 2月 22日
				UA	111010	C2	2016年 3月 10日
				JP	5532366	B2	2014年 6月 25日
				EP	2805940	A4	2015年 4月 15日
				TW	201341373	A	2013年 10月 16日
				ZA	201405045	B	2016年 1月 27日
				PT	2805940	T	2017年 2月 3日
				SI	2805940	T1	2017年 4月 26日
				KR	20140114404	A	2014年 9月 26日
				KR	101985050	B1	2019年 5月 31日
WO	2018103663	A1	2018年 6月 14日	CN	108419436	A	2018年 8月 17日
CN	102421761	A	2012年 4月 18日	CY	1117546	T1	2017年 4月 26日
				SI	2428508	T1	2016年 4月 29日
				NO	2020001	I1	2020年 1月 16日
				TW	1484961	B	2015年 5月 21日
				US	2012040968	A1	2012年 2月 16日
				PT	3009428	T	2018年 4月 2日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/097583

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)
		TW 201105326 A	2011年 2月 16日
		BR PI1011838 B1	2021年 3月 16日
		DK 3009428 T3	2018年 3月 26日
		US 9487491 B2	2016年 11月 8日
		WO 2010128659 A1	2010年 11月 11日
		PT 2428508 E	2016年 2月 29日
		HU S2000005 I1	2020年 3月 30日
		NL 301028 I2	2020年 4月 15日
		EP 2428508 B1	2015年 12月 16日
		SM T201600075 B	2016年 4月 29日
		LT C2428508 I2	2020年 12月 28日
		MX 2011011875 A	2011年 12月 8日
		HR P20151435 T8	2016年 7月 1日
		PL 3009428 T3	2018年 7月 31日
		ES 2667706 T3	2018年 5月 14日
		ZA 201108642 B	2013年 2月 27日
		EP 3009428 B1	2018年 2月 21日
		HU S000511 I2	2021年 3月 29日
		KR 20120007523 A	2012年 1月 20日
		AU 2010245545 A1	2011年 11月 3日
		ES 2559230 T3	2016年 2月 11日
		RU 2011149799 A	2013年 6月 20日
		RS 54552 B1	2016年 6月 30日
		LU C00147 I1	2020年 2月 10日
		JP WO2010128659 A1	2012年 11月 1日
		BR PI1011838 A2	2018年 2月 6日
		EP 2428508 A1	2012年 3月 14日
		CA 2760061 A1	2010年 11月 11日
		LT PA2020002 I1	2020年 2月 10日
		HU E026647 T2	2016年 7月 28日
		CN 102421761 B	2014年 6月 18日
		JP 5364159 B2	2013年 12月 11日
		LU C00147 I2	2021年 2月 12日
		RU 2526253 C2	2014年 8月 20日
		SI EP2428508 T1	2016年 4月 29日
		US 2014371196 A1	2014年 12月 18日
		AU 2010245545 B2	2014年 9月 11日
		LT 3009428 T	2018年 4月 10日
		PL 2428508 T3	2016年 5月 31日
		IL 216132 D0	2012年 1月 31日
		US 8969336 B2	2015年 3月 3日
		HR P20180368 T1	2018年 4月 6日
		EP 2428508 A4	2012年 11月 28日
CN 107207468 A	2017年 9月 26日	CA 2975072 A1	2016年 8月 4日
		MX 2017009714 A	2017年 11月 17日
		JP WO2016121777 A1	2017年 11月 2日
		WO 2016121777 A1	2016年 8月 4日
		KR 20170105021 A	2017年 9月 18日
CN 107709315 A	2018年 2月 16日	AU 2016270907 B2	2020年 9月 17日
		JP 2018522823 A	2018年 8月 16日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/097583

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)
		US 2018305348 A1	2018年 10月 25日
		AU 2020286332 A1	2021年 1月 21日
		KR 20180021740 A	2018年 3月 5日
		CA 2987054 A1	2016年 12月 8日
		US 2021070748 A1	2021年 3月 11日
		EP 3310776 A2	2018年 4月 25日
		WO 2016196776 A3	2017年 1月 5日
		EP 3310776 A4	2019年 1月 16日
		IL 255831 D0	2018年 1月 31日
		WO 2016196776 A2	2016年 12月 8日
		MX 2017015574 A	2018年 8月 9日
		AU 2016270907 A1	2017年 12月 7日
		RU 2017145650 A3	2019年 11月 22日
		BR 112017025986 A2	2018年 8月 14日
		RU 2017145650 A	2019年 7月 15日
		SG 10201911523Y A	2020年 2月 27日