



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118574825 A

(43) 申请公布日 2024. 08. 30

(21) 申请号 202380018163.X

(22) 申请日 2023.02.23

(66) 本国优先权数据

202210190680.2 2022.02.28 CN

202210800802.5 2022.07.06 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.07.22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2023/077893 2023.02.23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/160614 ZH 2023.08.31

(71) 申请人 微境生物医药科技(上海)有限公司

地址 201203 上海市浦东新区自由贸易试

验区李冰路67弄11号

(72) 发明人 谢雨礼 刘文中 钱立晖

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283

专利代理师 高晓莉 徐婕超

(51) Int.Cl.

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 407/14 (2006.01)

C07D 487/00 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

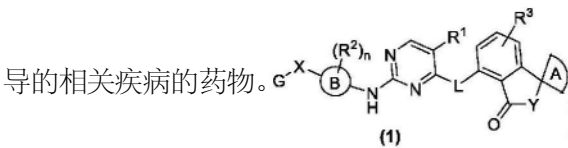
A61P 35/04 (2006.01)

(54) 发明名称

作为FAK抑制剂的化合物及其用途

(57) 摘要

本发明公开了一种作为FAK抑制剂的化合物及其用途。具体的,涉及一种通式(1)所示的化合物及其制备方法,及通式(1)所示的化合物及其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物作为FAK抑制剂的用途。本发明化合物及其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物可用于制备治疗或者预防由FAK介



(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023 年 8 月 31 日 (31.08.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/160614 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 403/12 (2006.01) **A61K 31/4035** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01) **A61P 35/02** (2006.01)
C07D 487/00 (2006.01) **A61P 35/04** (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/077893

(22) 国际申请日: 2023 年 2 月 23 日 (23.02.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202210190680.2 2022 年 2 月 28 日 (28.02.2022) CN
202210800802.5 2022 年 7 月 6 日 (06.07.2022) 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)。 刘文中 (**LIU, Wenzhong**); 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**); 中国上海市徐汇区小木桥路 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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

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

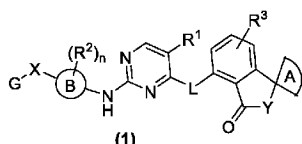
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))
- 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) **Title:** COMPOUND AS FAK INHIBITOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 作为 FAK 抑制剂的化合物及其用途



(57) **Abstract:** Disclosed in the present invention are a compound as an FAK inhibitor and a use thereof. Specifically, involved are a compound represented by general formula (1) and a preparation method therefor, and a use of the compound represented by general formula (1) and isomers, crystal forms, pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof as an FAK inhibitor. The compound and isomers, crystal forms, pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof in the present invention can be used for preparing a drug for treating or preventing related diseases mediated by FAK.

(57) **摘要:** 本发明公开了一种作为 FAK 抑制剂的化合物及其用途。具体的, 涉及一种通式(1)所示的化合物及其制备方法, 及通式(1)所示的化合物及其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物作为 FAK 抑制剂的用途。本发明化合物及其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物可用于制备治疗或者预防由 FAK 介导的相关疾病的药物。

WO 2023/160614 A1

作为 FAK 抑制剂的化合物及其用途

本申请要求申请日为 2022 年 2 月 28 日的中国专利申请 202210190680.2 和申请日为 2022 年 7 月 6 日的中国专利申请 202210800802.5 的优先权。本申请引用上述中国专利申请
5 请的全文。

技术领域

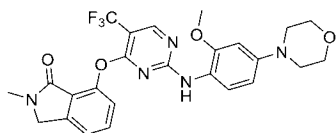
本发明属涉及药物化学领域，更具体而言，涉及一类具有黏着斑激酶（FAK 激酶）抑制作用的化合物、其药学上可接受的盐及其药物组合物，以及所述化合物、其药学上
10 可接受的盐及其药物组合物在治疗或者预防由 FAK 介导的相关疾病中的应用。

背景技术

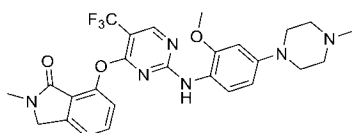
黏着斑激酶（FAK）是非受体酪氨酸激酶家族成员，位于细胞和细胞之间的连接处。当细胞外基质（extracellular matrix，ECM）与细胞膜表面的整合素受体结合后，激活 FAK，
15 进而上调整合素受体下游信号通路。FAK Tyr397 的自磷酸化是 FAK 激酶活性的生物标志物。已有研究表明 FAK 在细胞存活、生长、粘附、迁移和入侵中起到重要作用（McLean 等，2005，Nat Rev cancer，5：505-515）。癌症细胞上调 FAK 的表达和活性，促进癌细胞增殖、侵袭、增加体内肿瘤转移。

FAK 的 mRNA 水平在约 37%的卵巢癌细胞和 26%的乳腺癌细胞中高表达。FAK 抑制剂抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭。当 FAK 激酶的功能受阻，乳腺癌的转移性大大下降。
20 除了促进癌症细胞的功能外，FAK 还介导了血管生成因子下游多种信号传导的激活，参与血管内皮细胞的增殖、迁移和分化。血管内皮细胞中 FAK 的特异性缺失显示 FAK 维持了发育过程中的血管稳定性。因此，FAK 抑制剂可用于拮抗病理性血管发生。由此可见，FAK 抑制剂可通过抑制肿瘤细胞功能和抗血管生成直接和间接拮抗肿瘤的发生和发展，
25 用于治疗肿瘤。除了癌症以外，FAK 抑制剂也可被用于视网膜疾病等与病理性血管增生相关的非肿瘤适应症。

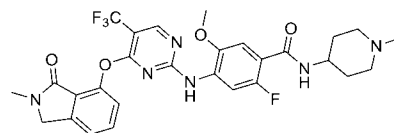
目前尚未有 FAK 抑制剂药物上市，专利 WO2010058032A2 报道了一系列作为 FAK 抑制剂的嘧啶类化合物，其中 BI853520 作为高度选择性的 FAK 抑制剂，目前处于临床一期。



化合物A



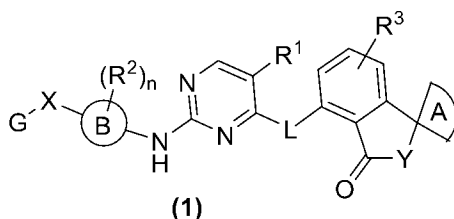
化合物B



BI853520

发明内容

- 5 本发明提供了一种通式(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：



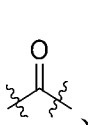
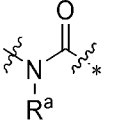
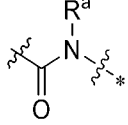
通式(1)中：

- 10 环 A 为(C3-C6)环烷基或(3-6 元)杂环烷基，其中所述的(C3-C6)环烷基或(3-6 元)杂环烷基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个 R^a 取代；

Y 为-O-、-NR^a-、或-CR^aR^b-；

L 为-CH₂-、-O-或-S-；

- 15 环 B 选自(3-18 元)杂环烷基、(C3-C18)环烷基、(6-18 元)芳基或(5-18 元)杂芳基，其中所述(3-18 元)杂环烷基、(C3-C18)环烷基、(6-18 元)芳基或(5-18 元)杂芳基可各自独立任选被 n 个 R^2 取代；

X 为化学键、、 或 ，*表示与环 B 相连；

- 20 G 为 -H、-D、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、-OR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C15)环烷基、(3-15 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基或(5-14 元)杂芳基，其中所述(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基或(5-14 元)杂芳基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个 R^c 取代；

- 25 R^1 为 -H、-D、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、-OR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基或(5-14 元)杂芳基，其中所述(C1-C8)

烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基或(5-14 元)杂芳基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个 R^c 取代；

R^2 为-H、-D、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、-OR^a、-NR^aR^b、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基或(5-14 元)杂芳基，其中所述(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基或(5-14 元)杂芳基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个 R^c 取代；或当 2 个 R^2 连接在同一个原子上时，2 个 R^2 可以形成一个氧代基；

R^3 为 -H、-D、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、-OR^{3a}、-NR^{3a}R^{3b}、-C(O)R^{3a}、-CO₂R^{3a}、-S(O)_pR^{3a}、-S(O)_pNR^{3a}R^{3b}、-CONR^{3a}R^{3b}、-C(=NR^{3a})-NR^{3b}R^{3c}、-NR^{3a}COR^{3b}、-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}、-NR^{3a}CO₂R^{3b}、-NR^{3a}S(O)_pNR^{3b}R^{3c}、-NR^{3a}S(O)_pR^{3b}、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基、-(C1-C8)亚烷基-(C1-C8)烷氧基、-(C1-C8)亚烷基-(C3-C14)环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(3-14 元)杂环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(C6-C14)芳基、-(C1-C8)亚烷基-(5-14 元)杂芳基；

R^a 和 R^b 各自独立为-H、-D、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基、-(C1-C8)亚烷基-(C3-C14)环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(3-14 元)杂环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(C6-C14)芳基、-(C1-C8)亚烷基-(5-14 元)杂芳基，其中所述(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基、-(C1-C8)亚烷基-(C3-C14)环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(3-14 元)杂环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(C6-C14)芳基、-(C1-C8)亚烷基-(5-14 元)杂芳基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个 R^c 取代；或 R^a 和 R^b 与其所共同连接的原子形成一个(C3-C6)环烷基、(3-6 元)杂环烷基，所述的(C3-C6)环烷基、(3-6 元)杂环烷基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个 R^c 取代；

R^c 为-H、-D、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、-OR^{xa}、-NR^{xa}R^{xb}、-(CH₂)_mOR^{xa}、-(CH₂)_mNR^{xa}R^{xb}、-C(O)R^{xa}、-CO₂R^{xa}、-(CH₂)_mS(O)_pR^{xa}、-S(O)_pNR^{xa}R^{xb}、-(CH₂)_mCONR^{xa}R^{xb}、-C(=NR^{xa})-NR^{xb}R^{xc}、-NR^{xa}COR^{xb}、-NR^{xa}CONR^{xb}R^{xc}、-NR^{xa}CO₂R^{xb}、-NR^{xa}S(O)_pNR^{xb}R^{xc}、-NR^{xa}S(O)_pR^{xb}、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基、-(C1-C8)亚烷基-(C1-C8)烷氧基、-(C1-C8)亚烷基-(C3-C14)环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(3-14 元)杂环烷基

基、-(C1-C8)亚烷基-(C6-C14)芳基、-(C1-C8)亚烷基-(5-14 元)杂芳基, 其中所述的(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基, (C2-C8)炔基, (C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个 R^{3c} 取代; 或当 2 个 R^c 连接在同一个原子上时, 2 个 R^c 可以形成一个氧代基;

5 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自独立为-H、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基, (C2-C8)炔基, (C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基、-(C1-C8)亚烷基-(C3-C14)环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(3-14 元)杂环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(C6-C14)芳基、-(C1-C8)亚烷基-(5-14 元)杂芳基;

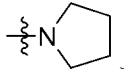
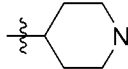
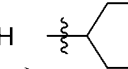
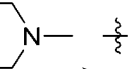
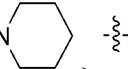
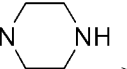
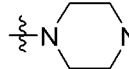
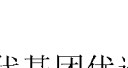
10 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自独立地为-H、-D、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基, (C2-C8)炔基, (C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基、-(C1-C8)亚烷基-(C3-C14)环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(3-14 元)杂环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(C6-C14)芳基、-(C1-C8)亚烷基-(5-14 元)杂芳基;

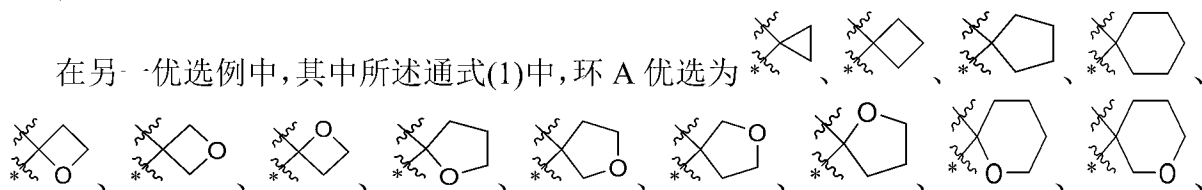
p 为 0、1 或 2 的整数;

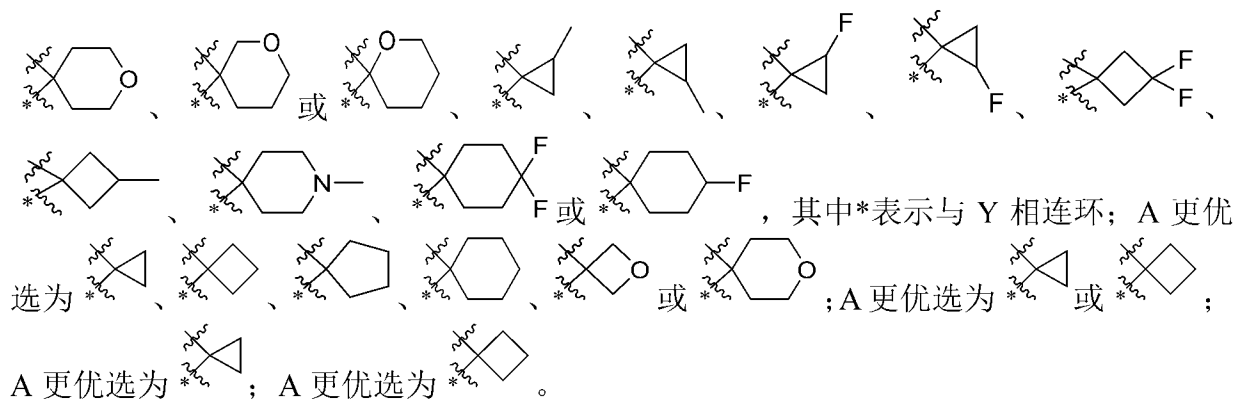
m 为 0、1、2 或 3 的整数;

15 n 为 0、1、2 或 3 的整数。

在另一优选例中, 其中所述通式(1)中, L 为-CH₂-或-O-。

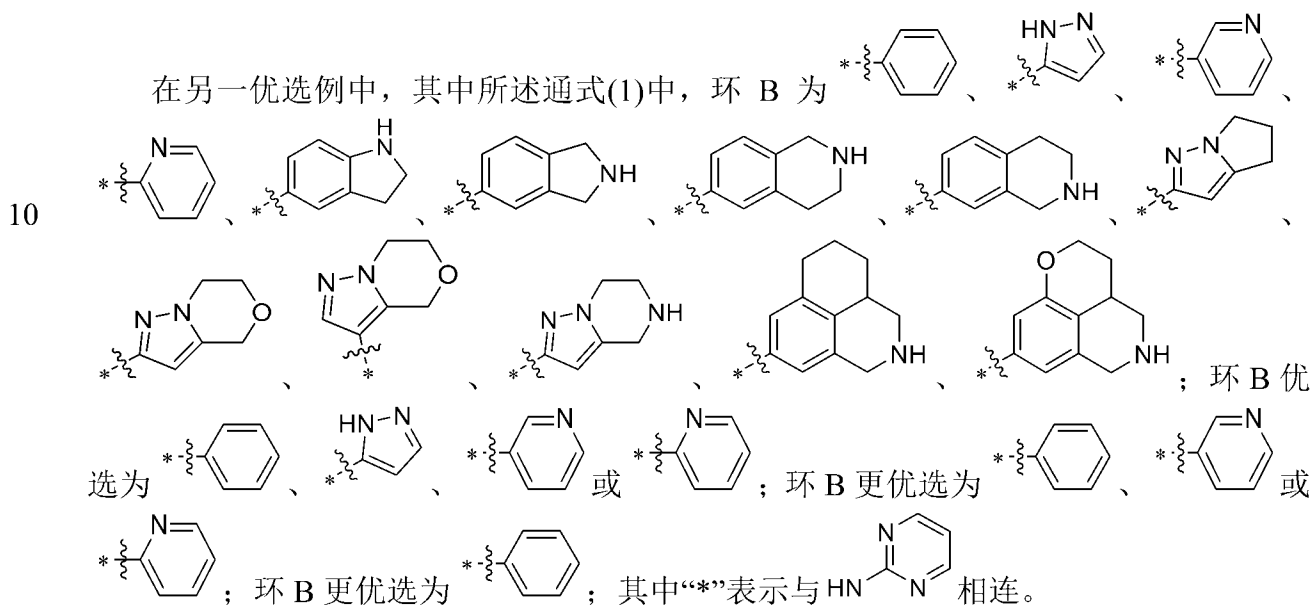
在另一优选例中, 其中所述通式(1)中, 环 A 为(C3-C6)环烷基或(3-6 元)杂环烷基, 其中所述的(C3-C6)环烷基或(3-6 元)杂环烷基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个以下基团取代: -H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-(CH₂)₂OCH₃、-CH₂SO₂CH₃、-CH₂CONH₂、-CH₂CON(CH₃)₂、、、、、、、、、; 取代基团优选为-H、-D、-F、-OCH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃; 取代基团更优选为-H、-D 或-F; 取代基团更优选为-H; 取代基团更优选为-D; 取代基团更优选为-F。





5

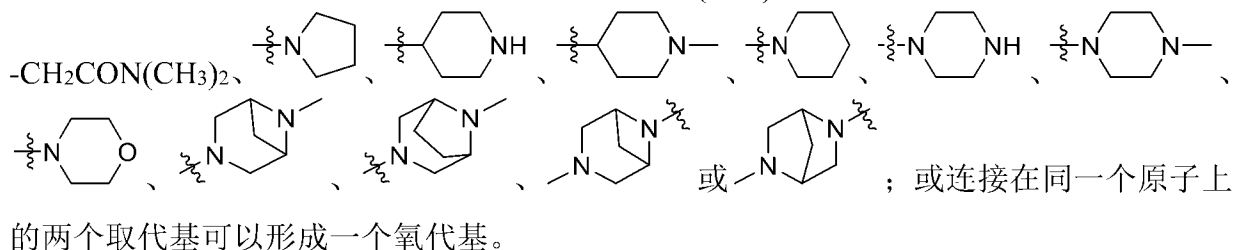
在另一优选例中, 其中所述通式(1)中, 环 B 选自(6-12 元)芳基或(5-14 元)杂芳基, 其中所述 (6-12 元)芳基或(5-14 元)杂芳基可任选被 n 个 R^2 取代。



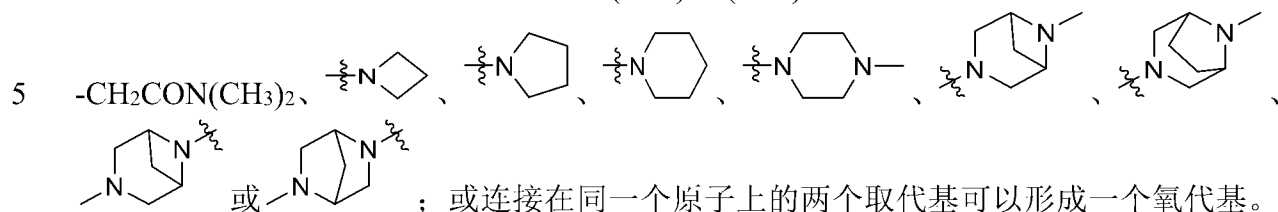
15

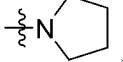
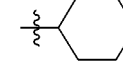
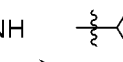
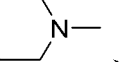
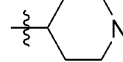
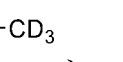
在另一优选例中, 其中所述通式(1)中, G 为-H、-D、(C1-C6)烷基、(C1-C6)烷氧基、(C1-C6)卤代烷基或(5-15 元)杂环烷基, 其中所述(C1-C6)烷基、(C1-C6)烷氧基、(C1-C6)卤代烷基或(5-15 元)杂环烷基可任选被 1, 2, 3 或 4 个以下基团取代: -H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-OCH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-(CH₂)₂OCH₃、-CH₂SO₂CH₃、-CH₂CONH₂、

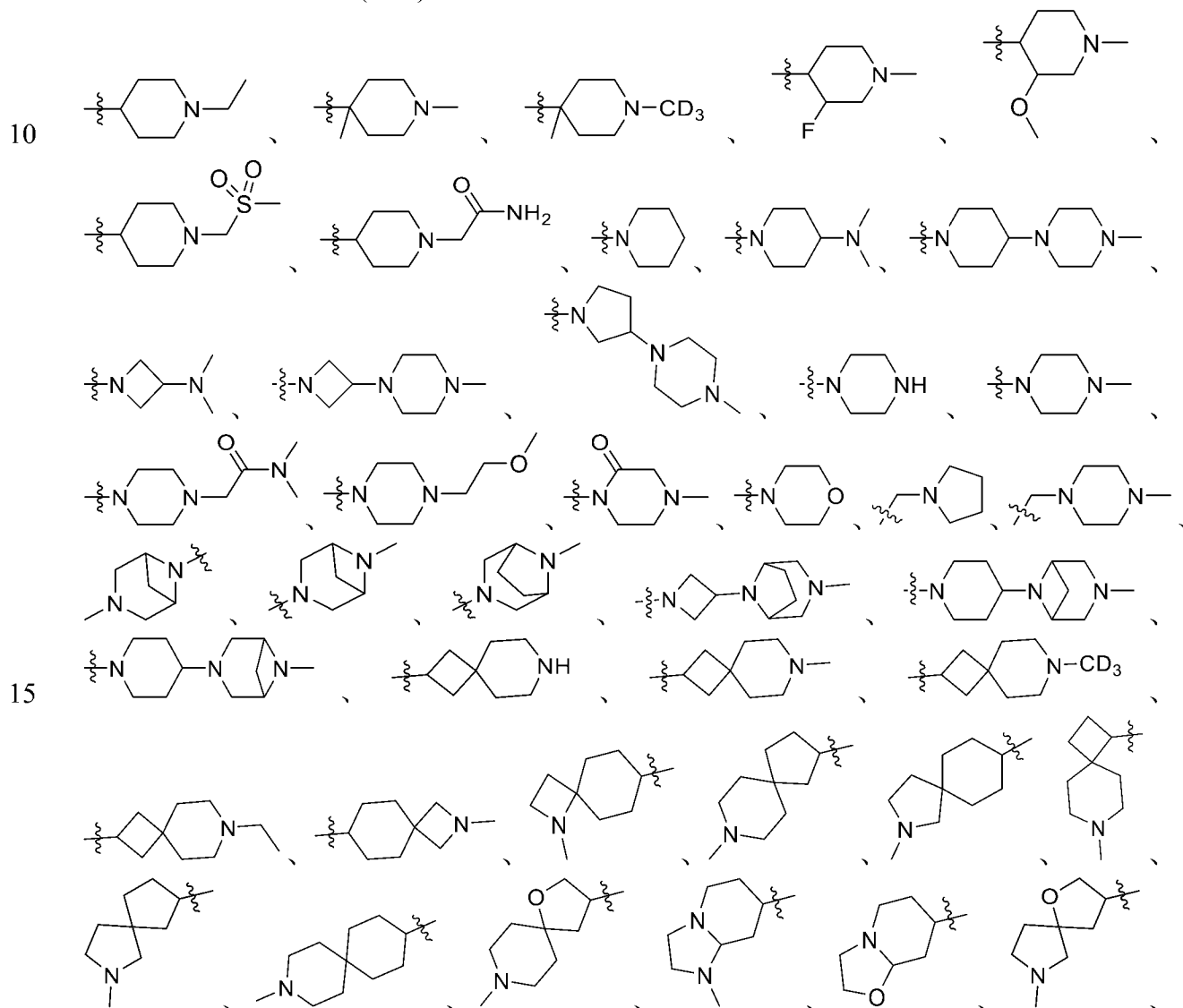
20

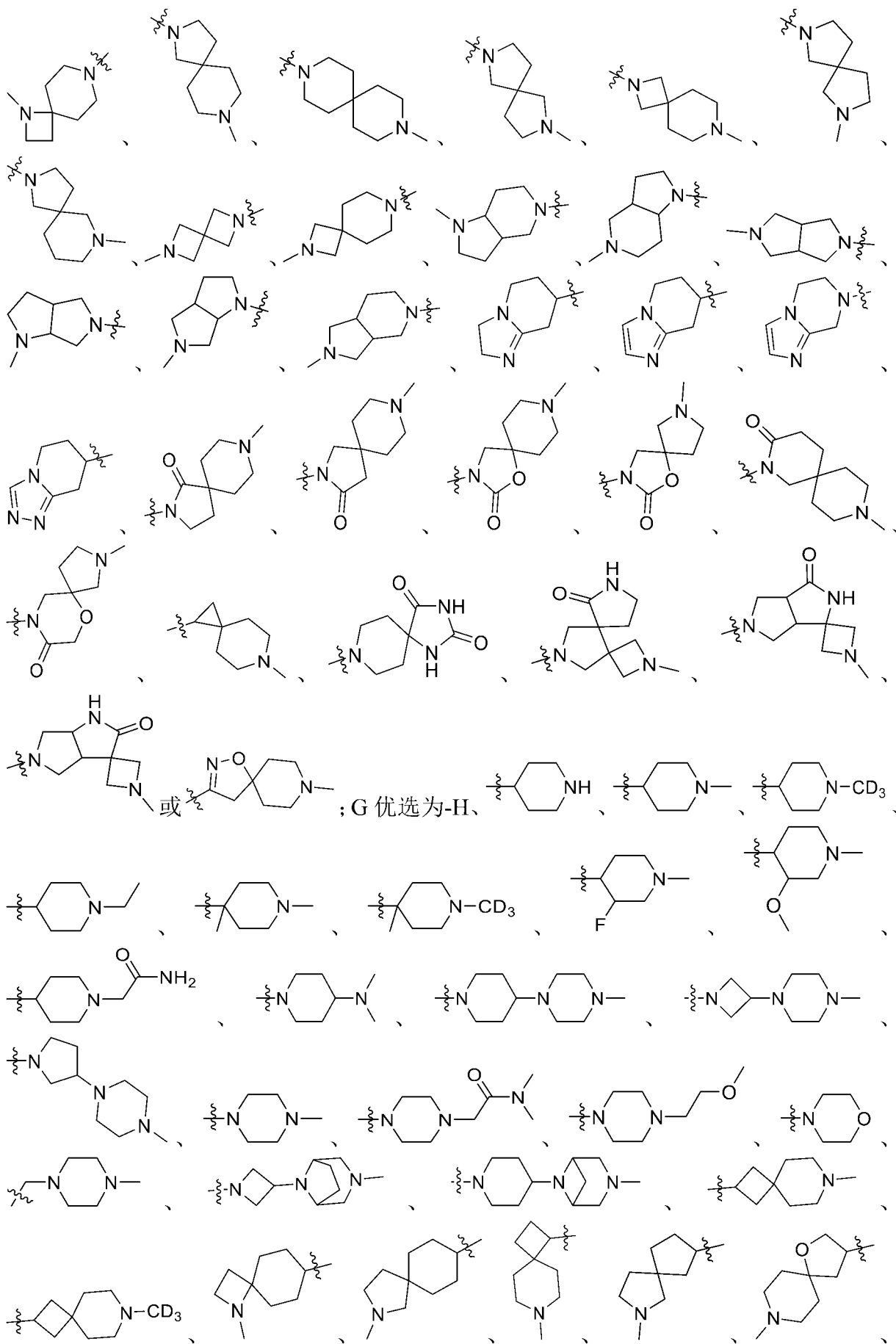


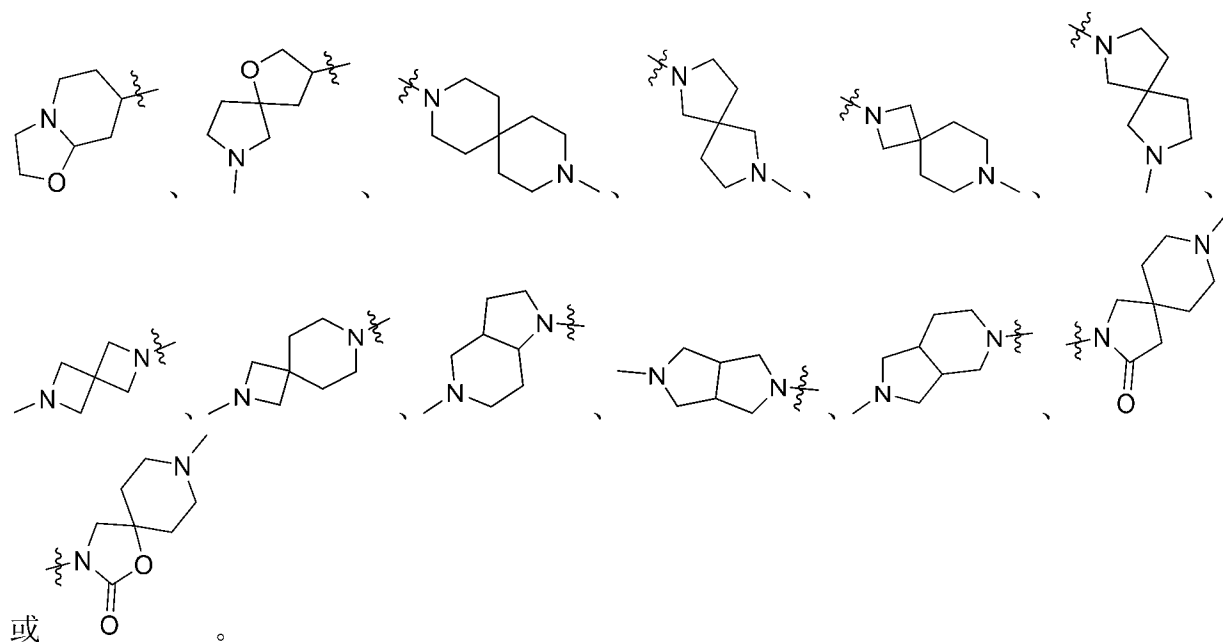
在另一优选例中, 其中所述通式(1)中, G 为-H、(C1-C3)烷基或(6-12 元)杂环烷基, 其中所述(C1-C3)烷基或(6-12 元)杂环烷基可任选被 1, 2, 3 或 4 个以下基团取代: -H、-D、-F、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-N(CH₃)₂、-(CH₂)₂OCH₃、-CH₂SO₂CH₃、-CH₂CONH₂、

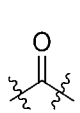
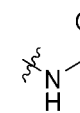
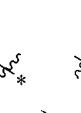
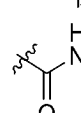
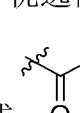
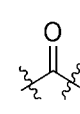
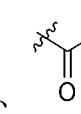
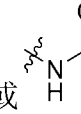
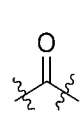
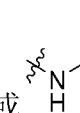
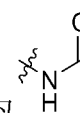
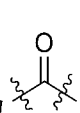


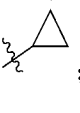
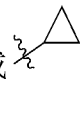
在另一优选例中, 其中所述通式(1)中, G 选自-H、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂N(CH₃)₂、、、、、、、







- 5 在另一优选例中, 其中所述通式(1)中, X 选自化学键、、、、或; X 优选为化学键、、或; X 更优选为化学键、或; X 更优选为; X 更优选为; X 更优选为化学键; 其中*表示与环 B 相连。

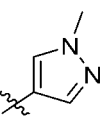
- 10 在另一优选例中, 其中所述通式(1)中, R^1 选自 -H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-OCH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃ 或 ; R^1 优选为 -F、-Cl、-Br、-CN、-NO₂、-CF₃、-C(O)NH₂ 或 ; R^1 优选为 -F、-Cl、-Br、-CN 或 -CF₃; R^1 更优选为 -F; R^1 更优选为 -Cl; R^1 更优选为 -Br; R^1 更优选为 -CN; R^1 更优选为 -CF₃。

15

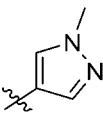
在另一优选例中, 其中所述通式(1)中, R^2 为 -H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-OCF₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)₂、(C1-C3)烷基、(C1-C3)烷氧基、(C1-C3)卤代烷基、(C2-C4)烯基、(C2-C4)炔基、(C3-C6)环烷基、(3-6 元)杂环烷基、(C6-C10)芳基或(5-10 元)杂芳基, 其中所述(C1-C3)烷基、(C1-C3)烷氧基、(C1-

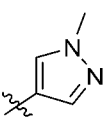
C3)卤代烷基、(C2-C4)烯基, (C2-C4)炔基, (C3-C6)环烷基、(3-6 元)杂环烷基、(C6-C10)芳基或(5-10 元)杂芳基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个以下基团取代: -H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-OCH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂ 或 -CF₃; 或当 2 个 R² 连接在同一个原子上时, 2 个 R² 可以形成一个氧代基。

在另一优选例中, 其中所述通式(1)中, R² 选自 -H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-OCH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、

-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、、 或 ; R² 优选为 -H、-

10 D、-F、-Cl、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CF₃、、

 或 ; R² 更优选为 -H、-F、-Cl、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、

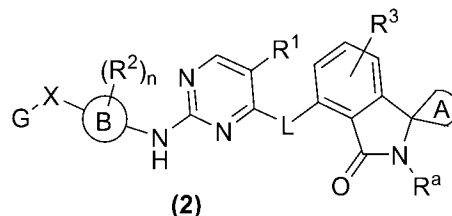
 或 。

在另一优选例中, 其中所述通式(1)中, R³ 选自 -H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-OCH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、

15 -CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂ 或 -CF₃; R³ 优选自 -H、-D、-F、-CH₃、-CD₃ 或 -CF₃; R³ 更优选自 -H、-D 或 -F; R³ 更优选自 -H; R³ 更优选自 -D; R³ 更优选自 -F。

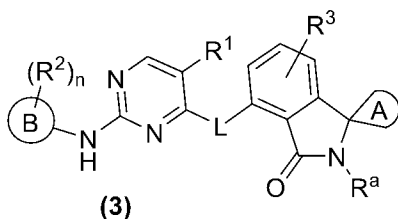
在本发明的一些实施例中, 本发明提供了如通式(2)所述化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物:

20



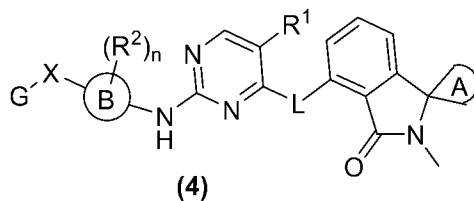
其中 A、L、B、X、G、R¹、R²、n 和 R³ 的定义如前所述, R^a 选自 H、D、(C1-C3)烷基、(C1-C3)卤代烷基、(C2-C4)烯基, (C2-C4)炔基, (C3-C6)环烷基, 并在具体实施例中举例说明。

在本发明的一些实施例中，本发明提供了如通式(3)所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：



其中 A、L、B、R¹、R²、n 和 R³ 的定义如前所述，R^a 选自 H、D、(C1-C3)烷基、
5 (C1-C3)卤代烷基、(C2-C4)烯基，(C2-C4)炔基，(C3-C6)环烷基，并在具体实施例中举例说明。

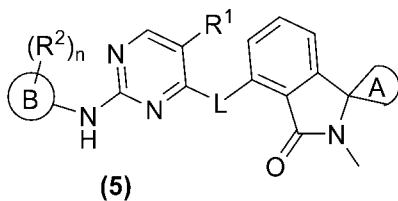
在本发明的一些实施例中，本发明提供了如通式(4)所述化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



10

其中 A、L、B、X、G、R¹ 和 R² 的定义如前所述，并在具体实施例中举例说明。

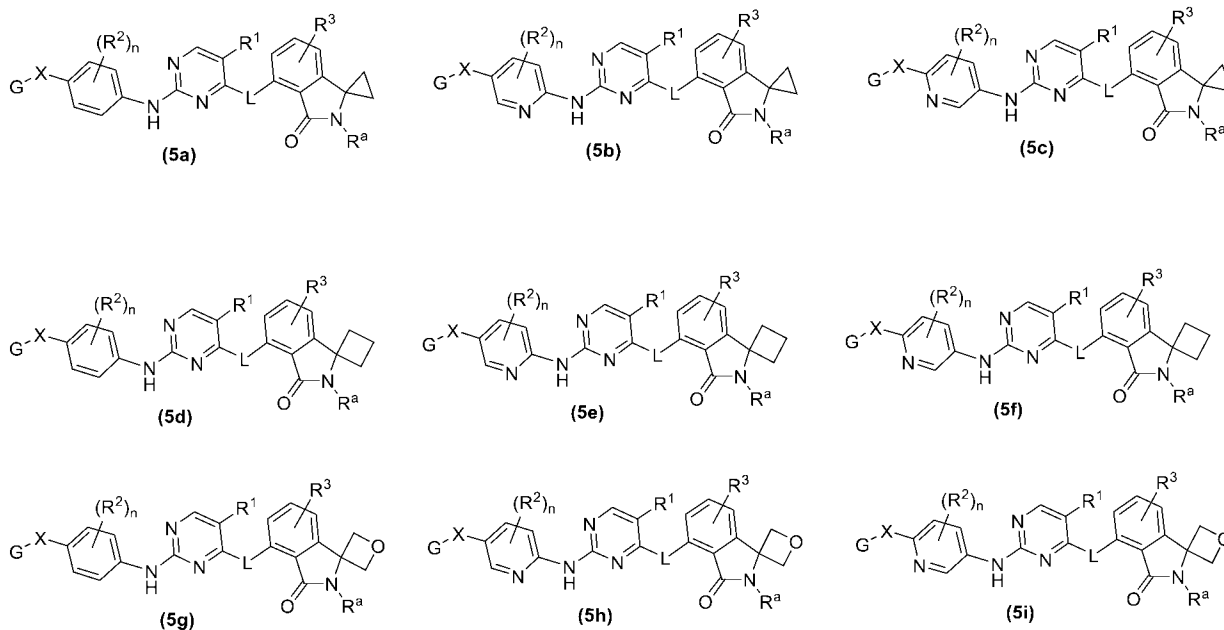
在本发明的一些实施例中，本发明提供了如通式(5)所述化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



15

其中 A、L、B、R¹、R² 和 n 的定义如前所述，并在具体实施例中举例说明。

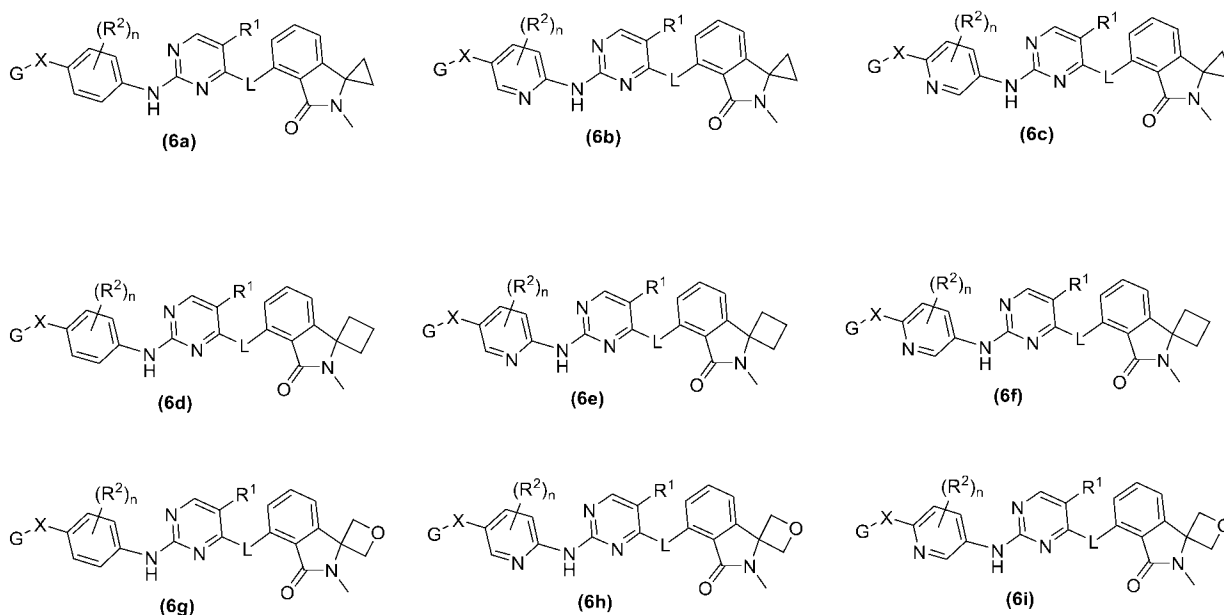
在本发明的一些实施例中，本发明提供了如通式(5a)-通式(5i)所述化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



5

其中 L、X、G、R¹、R²、n 和 R³ 的定义如前所述，R^a 选自 H、D、(C1-C3)烷基、(C1-C3)卤代烷基、(C2-C4)烯基，(C2-C4)炔基，(C3-C6)环烷基，并在具体实施例中举例说明。

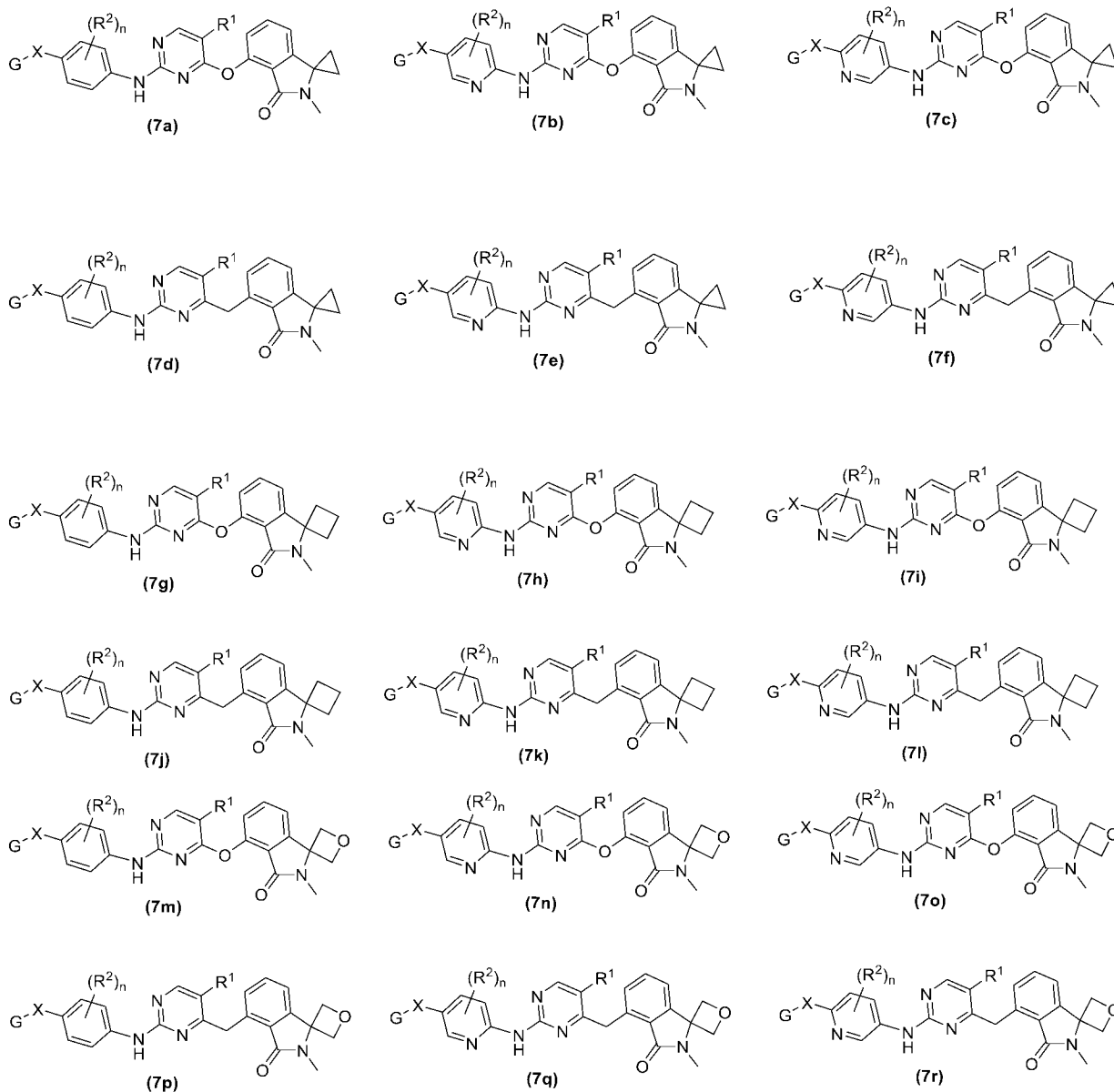
10 在本发明的一些实施例中，本发明提供了如通式(6a)-通式(6i)所述化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



15

其中 L、X、G、R¹、R² 和 n 的定义如前所述，并在具体实施例中举例说明。

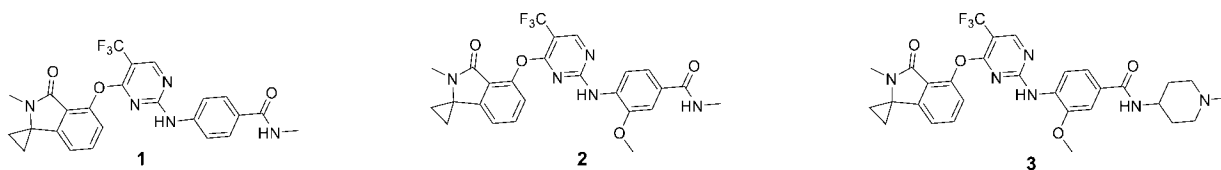
在本发明的一些实施例中, 本发明提供了如通式(7a)-通式(7r)所述化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物:

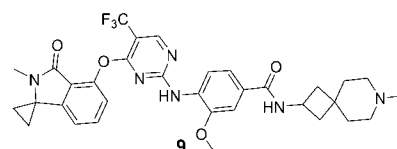
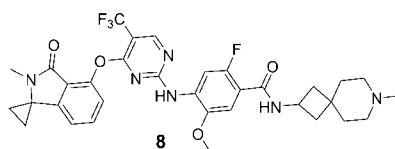
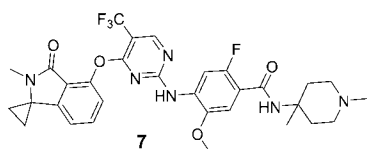
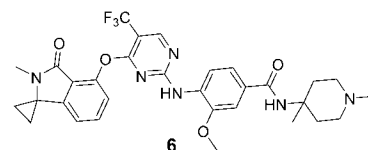
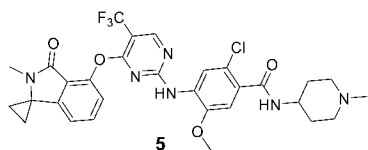
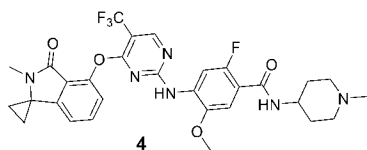


10

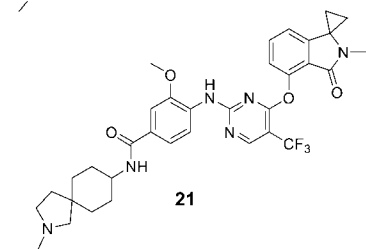
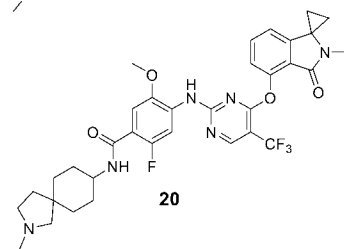
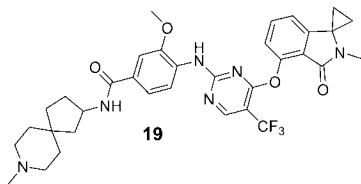
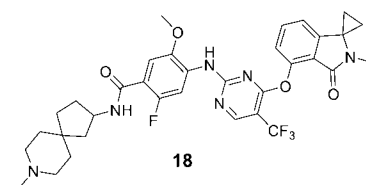
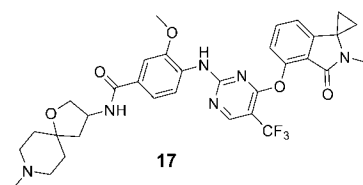
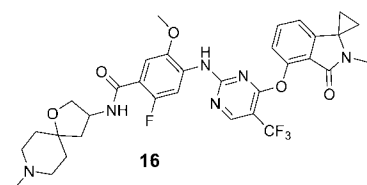
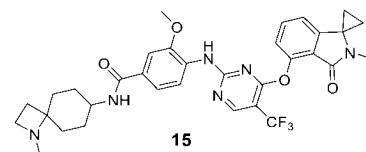
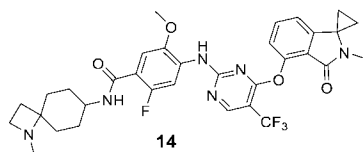
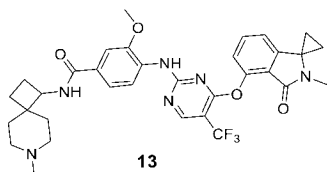
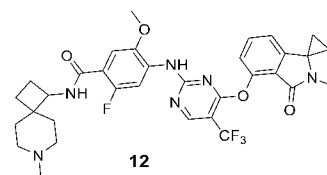
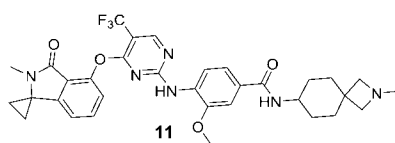
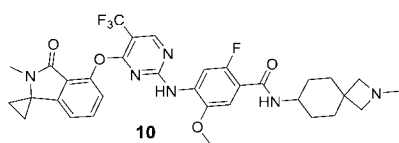
其中 X、G、R¹、R²和 n 的定义如前所述, 并在具体实施例中举例说明。

在本发明的另一具体实施方式中, 通式(1)化合物具有以下结构之一:

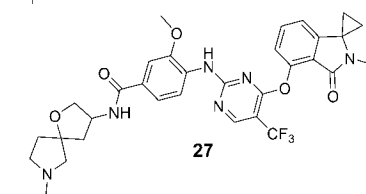
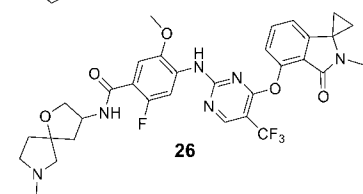
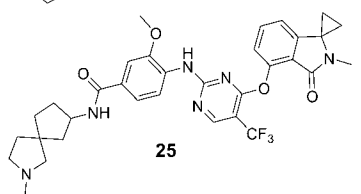
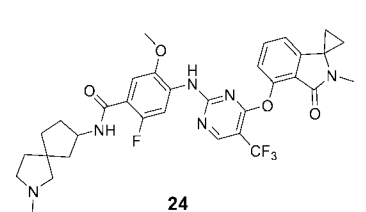
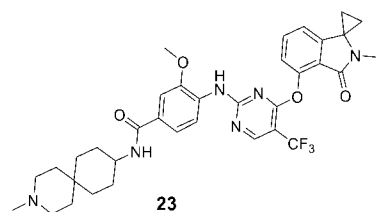
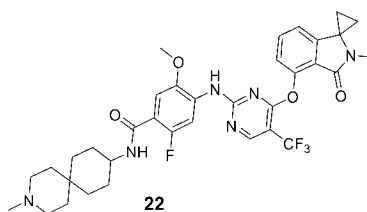


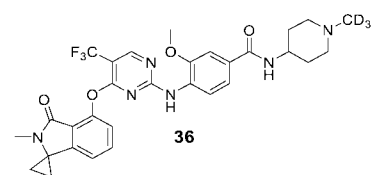
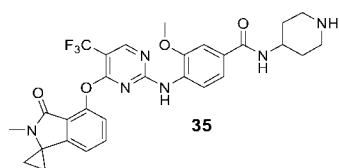
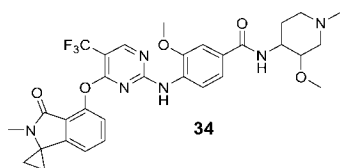
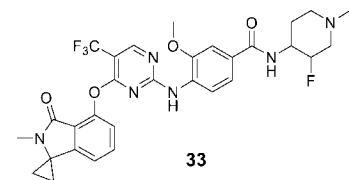
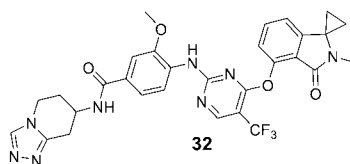
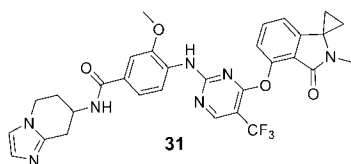
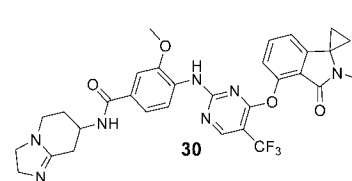
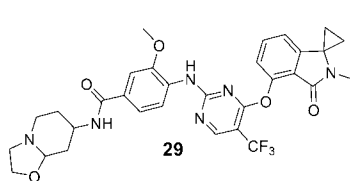
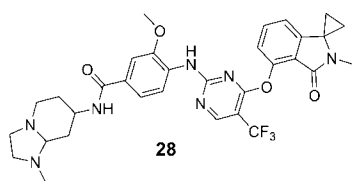


5

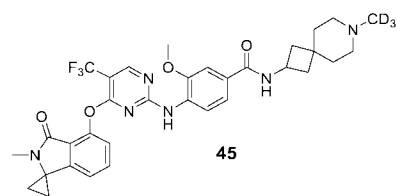
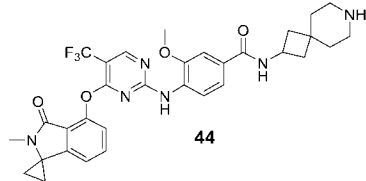
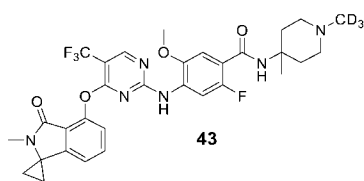
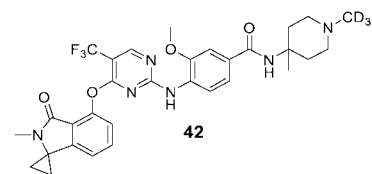
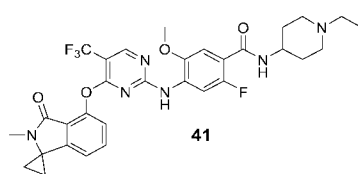
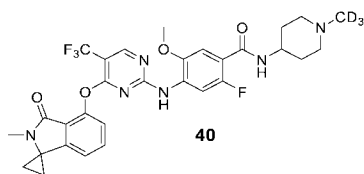
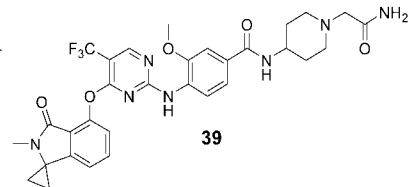
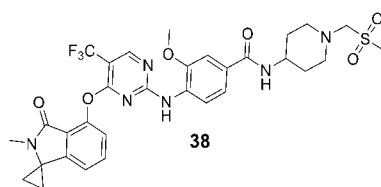
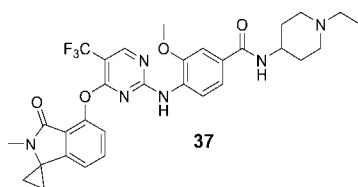


10

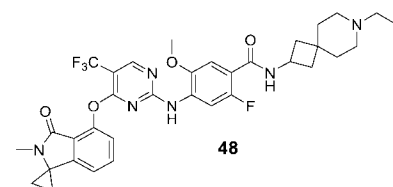
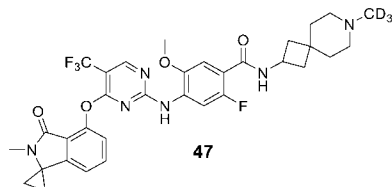
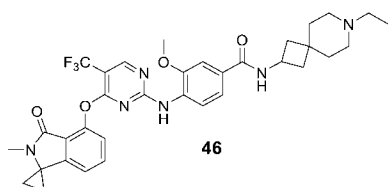


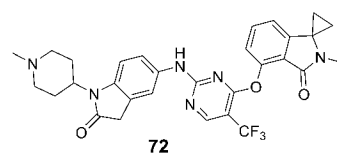
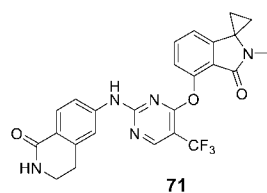
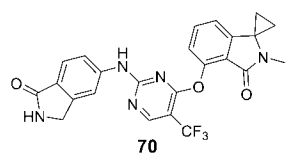
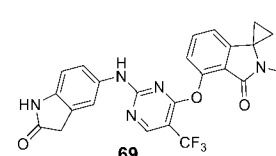
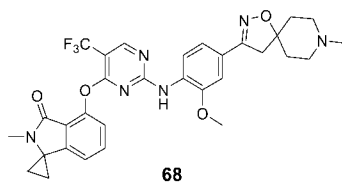
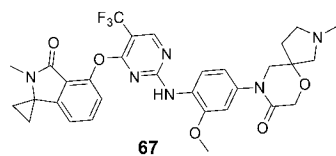
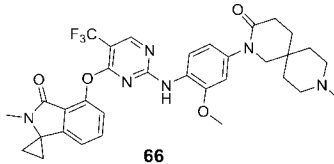
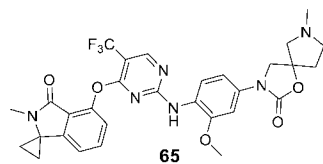
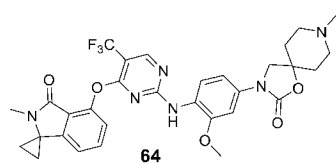
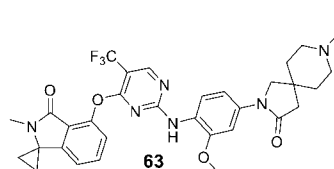
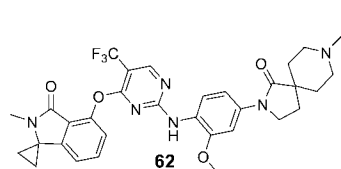
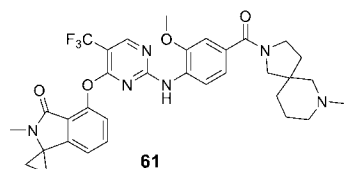
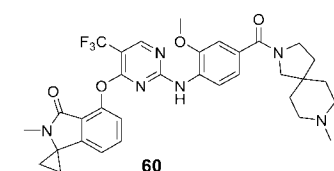
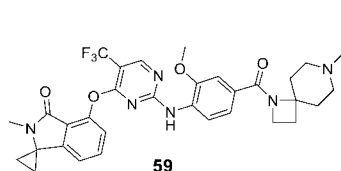
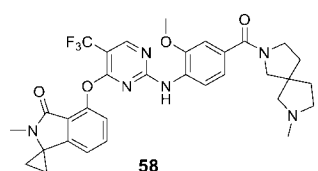
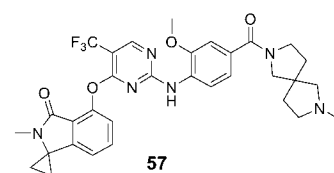
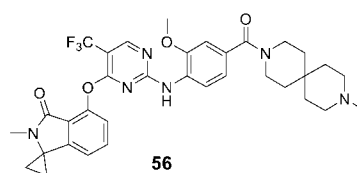
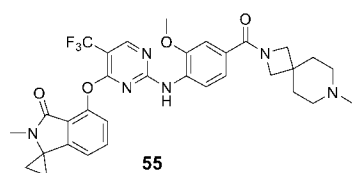
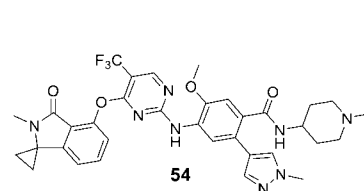
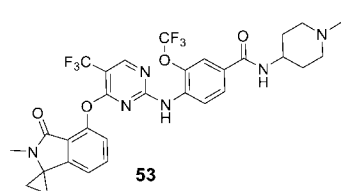
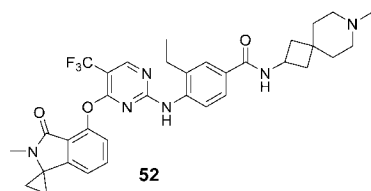
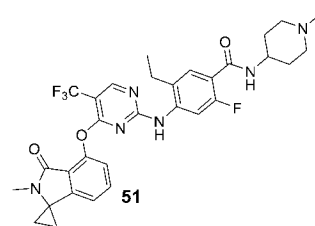
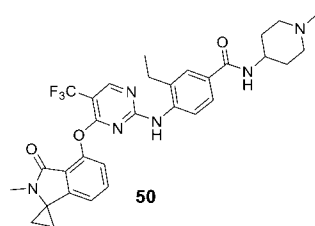
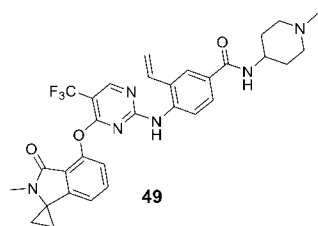


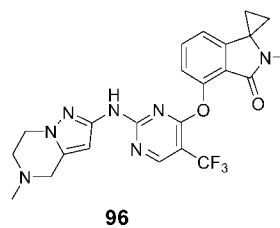
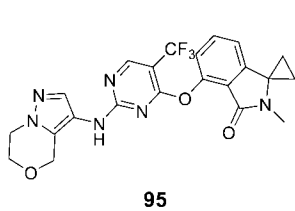
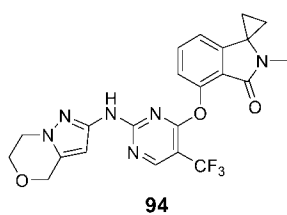
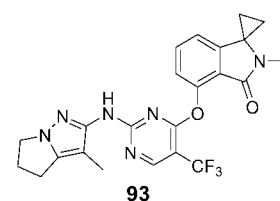
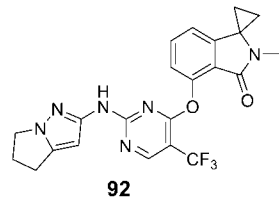
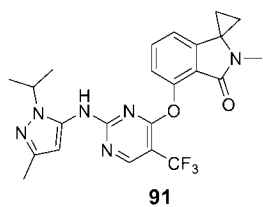
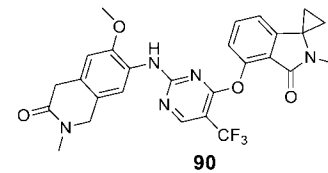
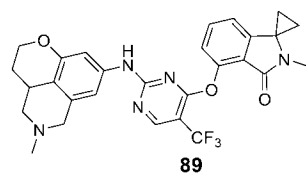
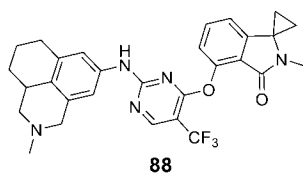
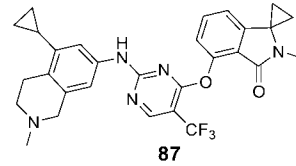
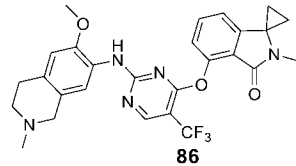
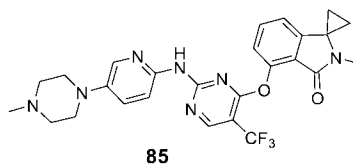
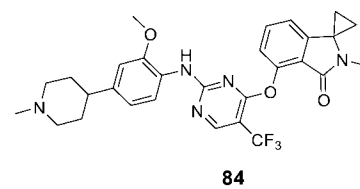
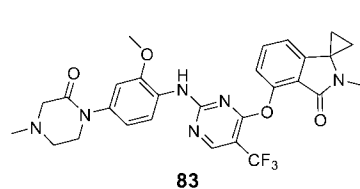
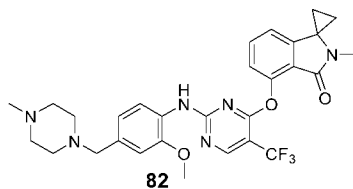
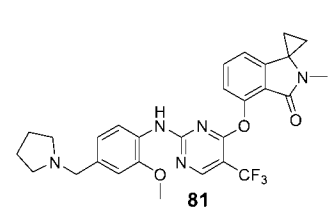
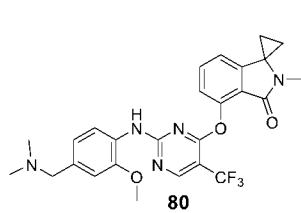
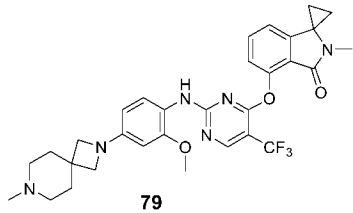
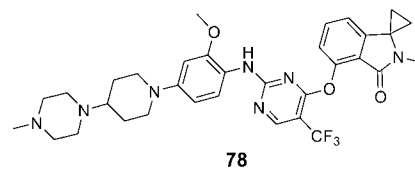
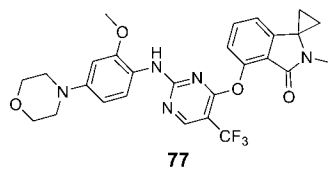
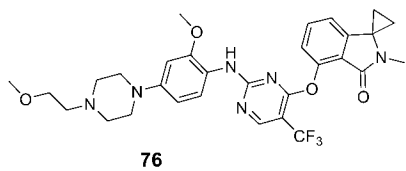
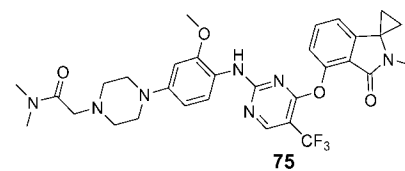
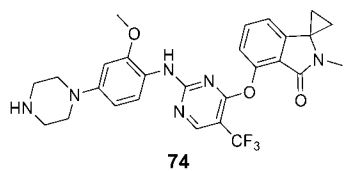
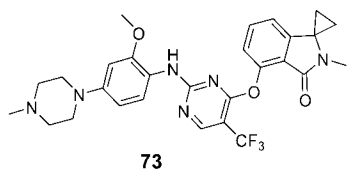
5

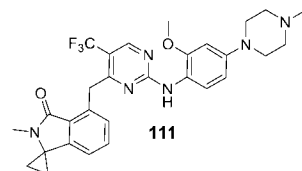
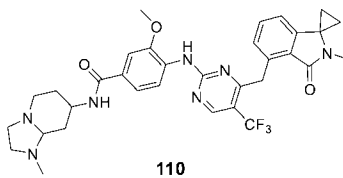
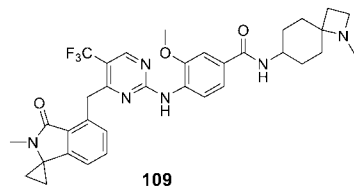
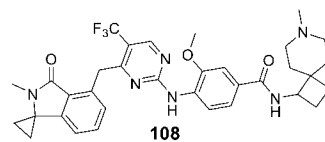
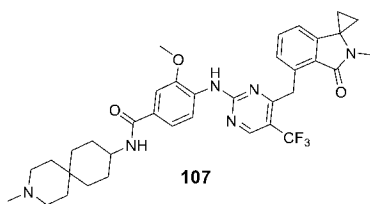
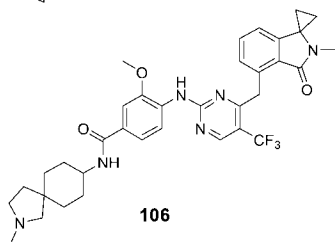
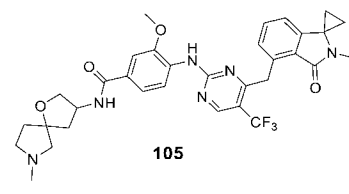
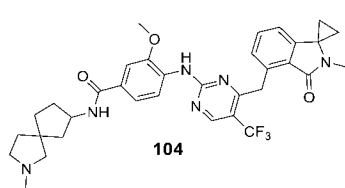
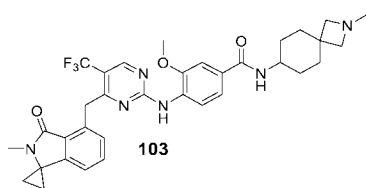
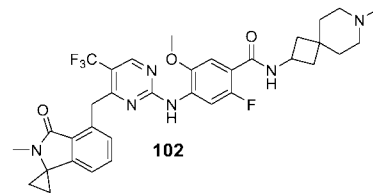
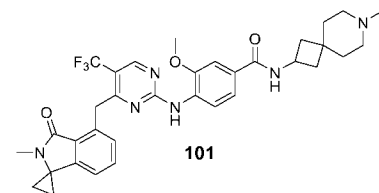
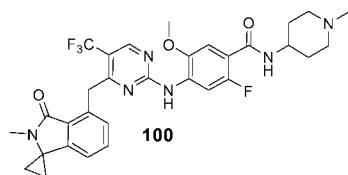
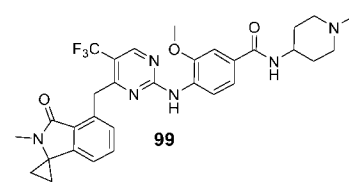
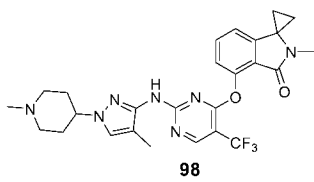
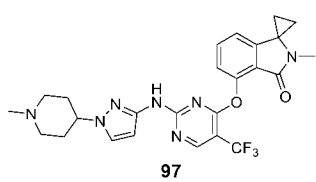


10

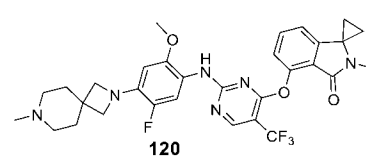
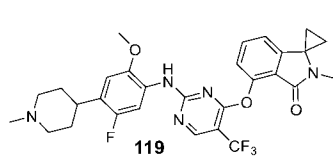
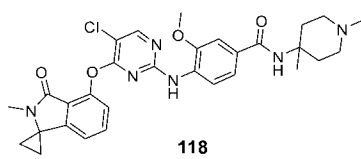
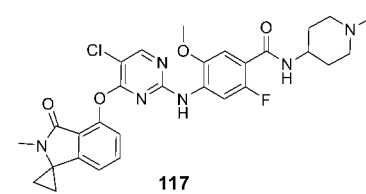
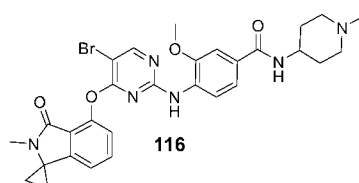
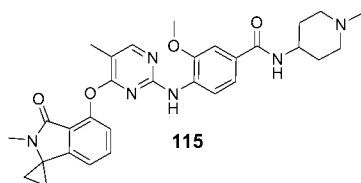
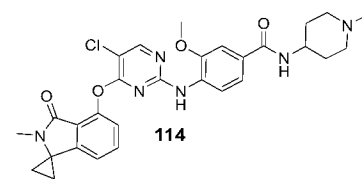
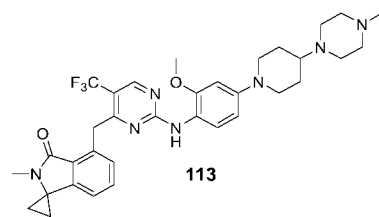
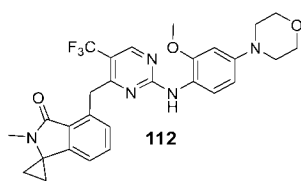




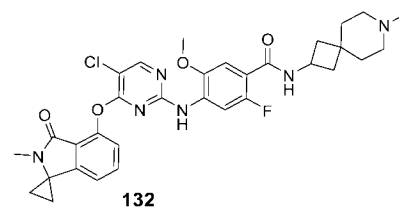
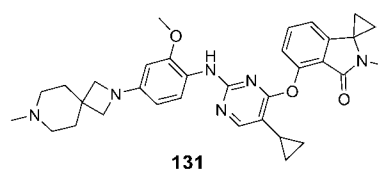
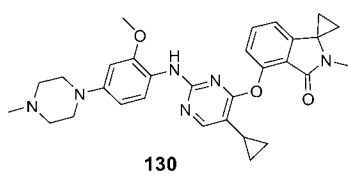
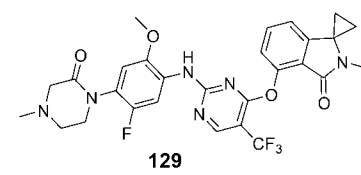
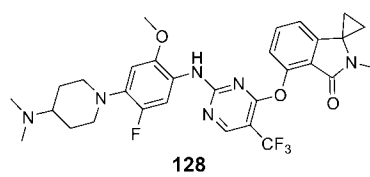
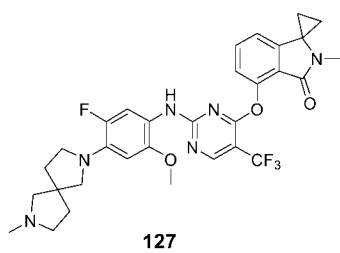
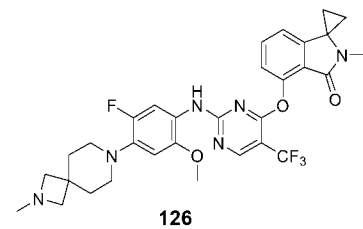
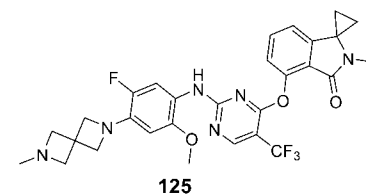
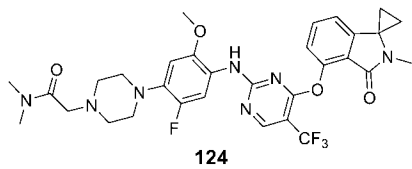
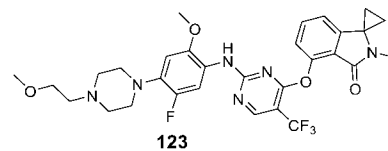
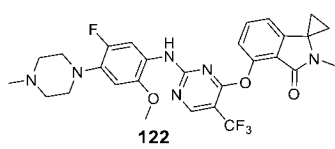
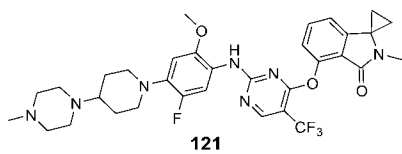




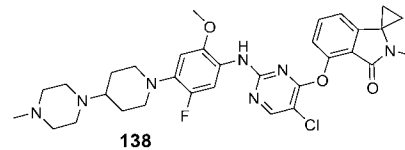
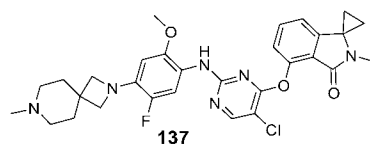
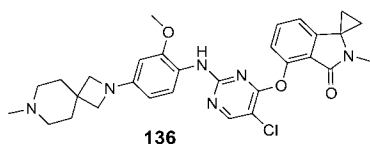
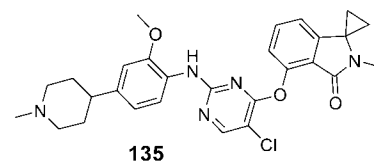
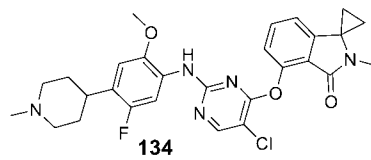
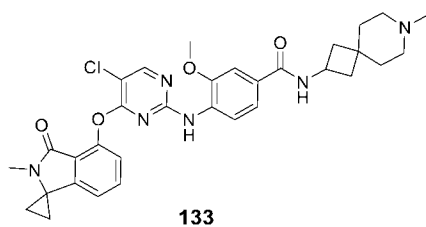
5



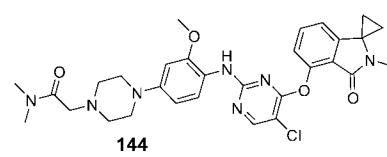
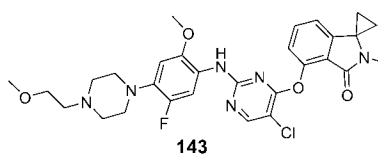
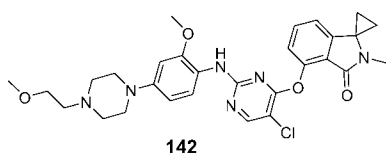
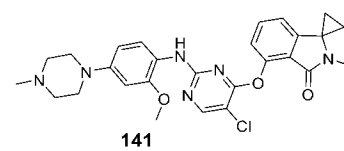
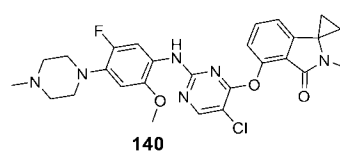
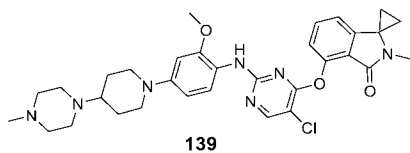
10

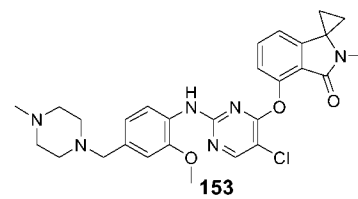
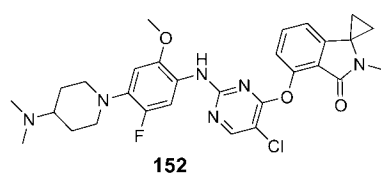
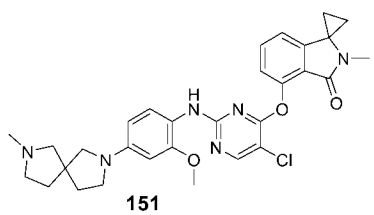
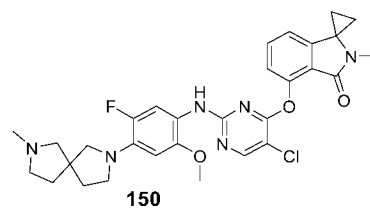
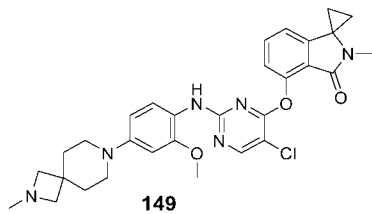
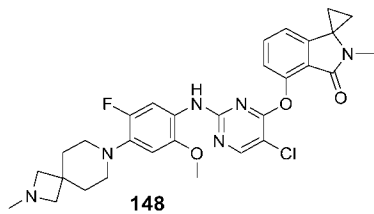
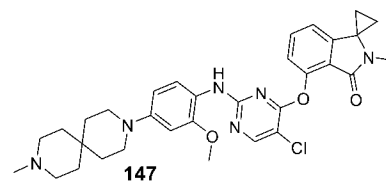
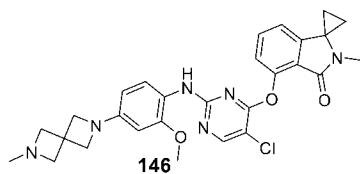
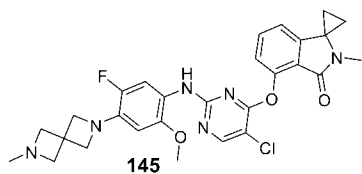


5

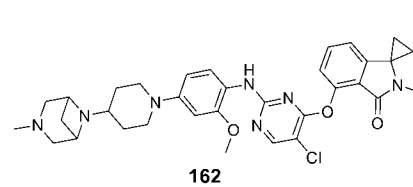
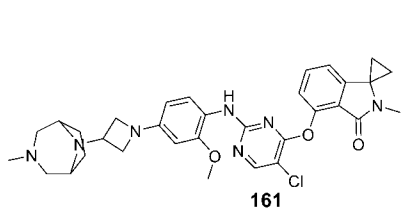
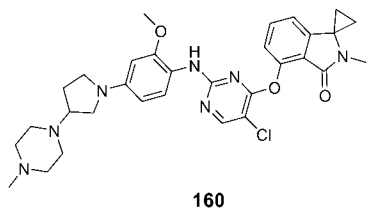
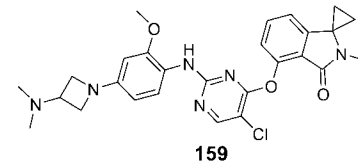
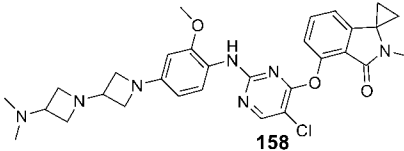
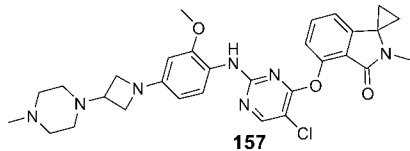
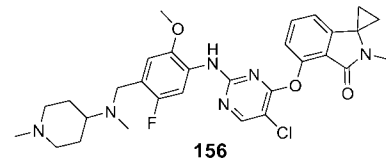
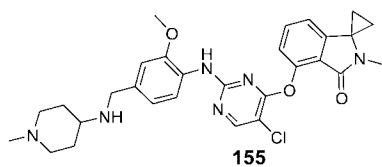
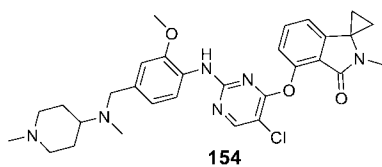


10

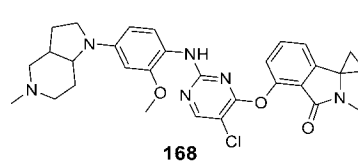
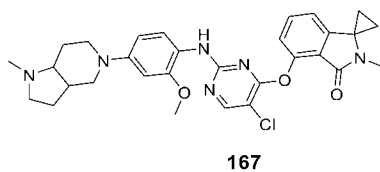
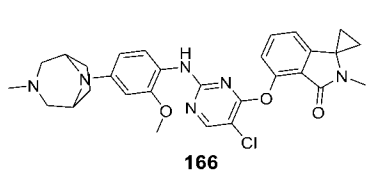
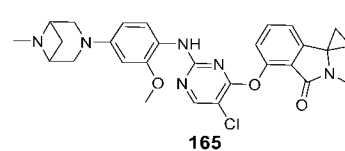
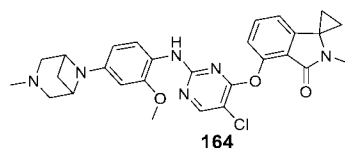
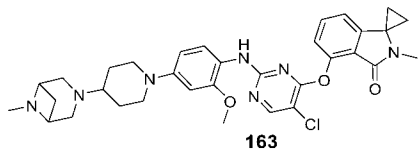


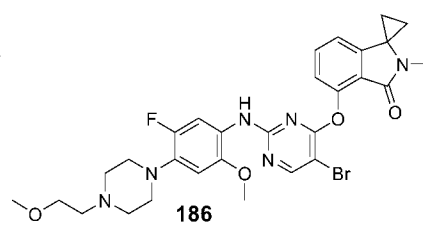
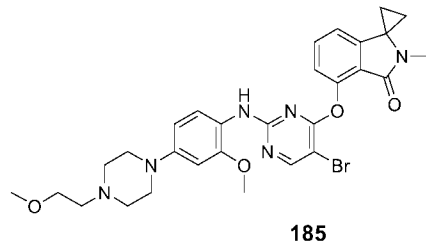
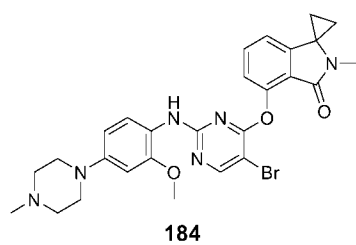
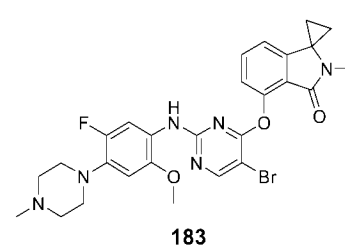
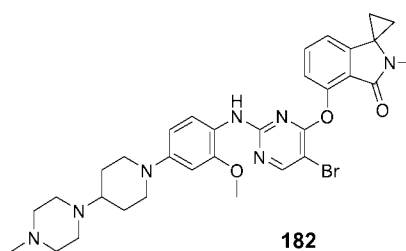
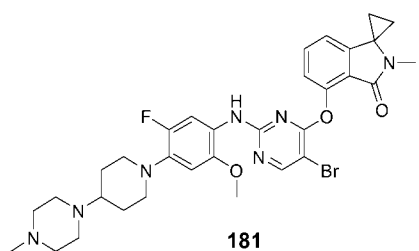
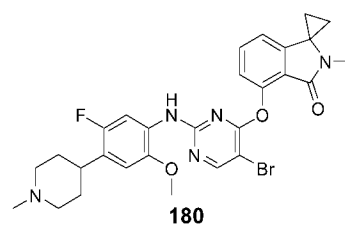
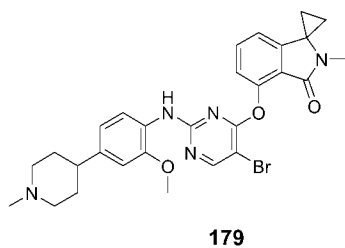
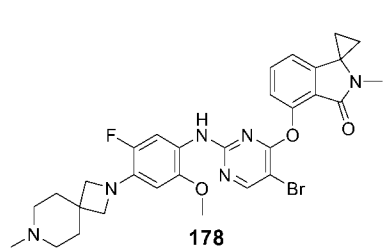
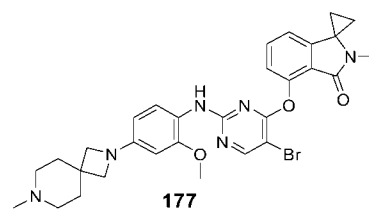
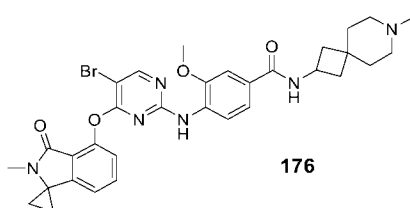
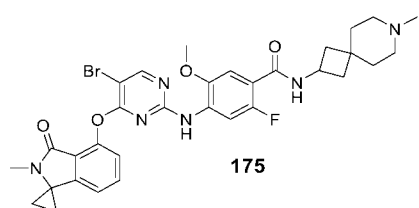
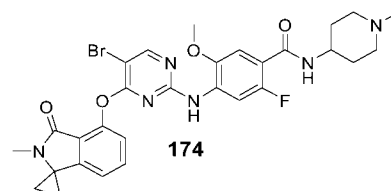
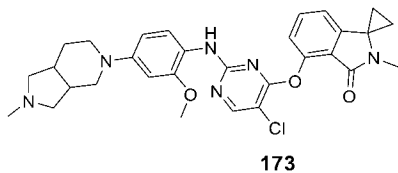
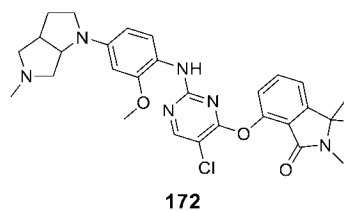
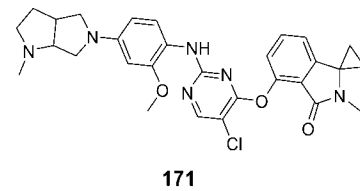
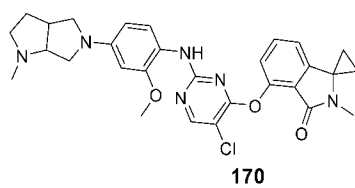
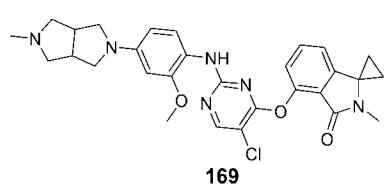


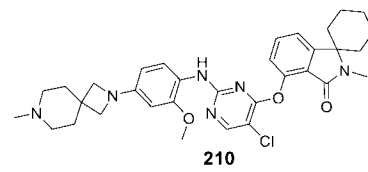
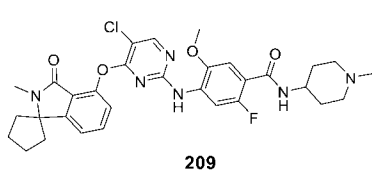
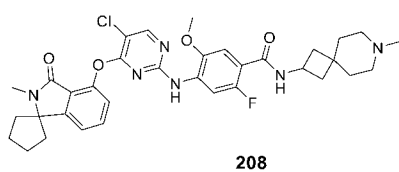
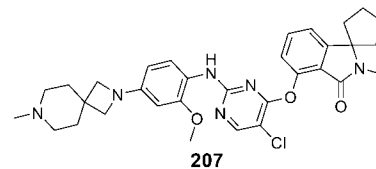
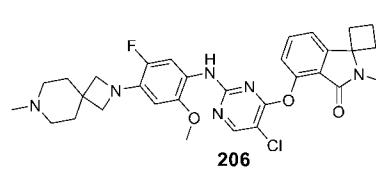
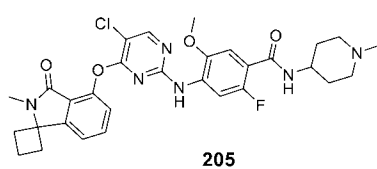
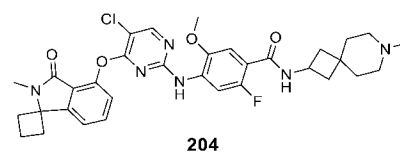
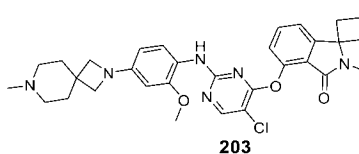
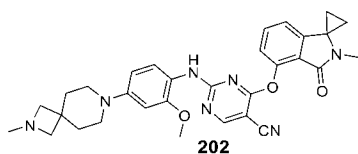
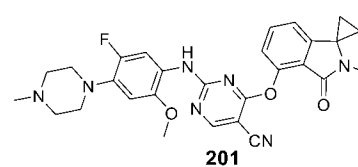
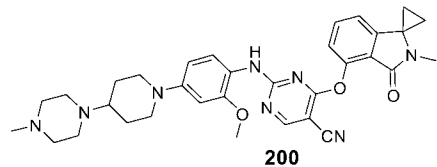
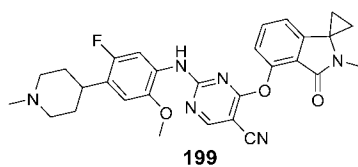
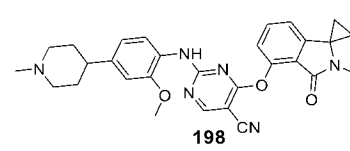
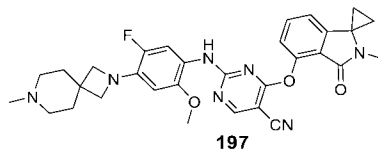
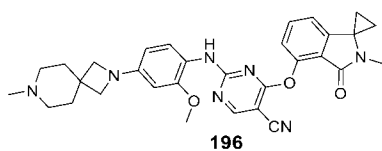
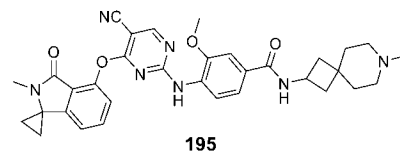
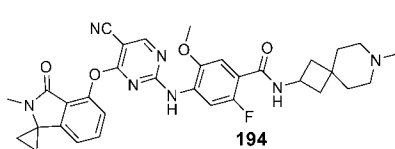
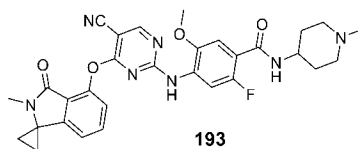
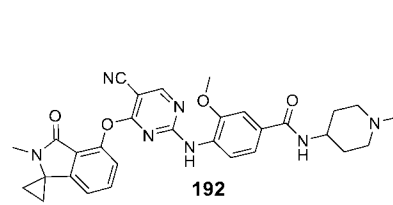
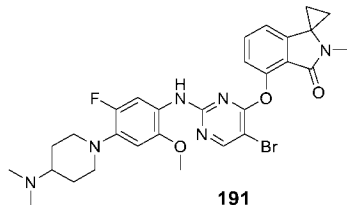
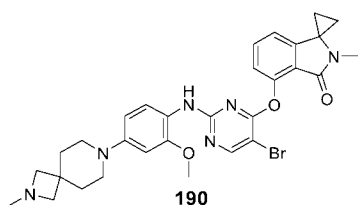
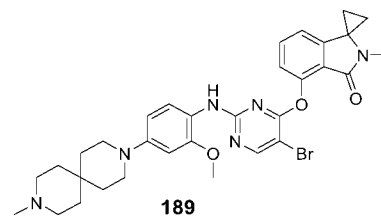
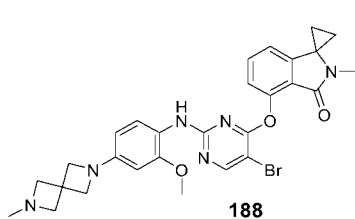
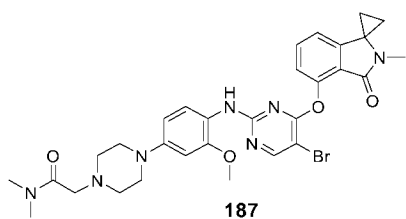
5

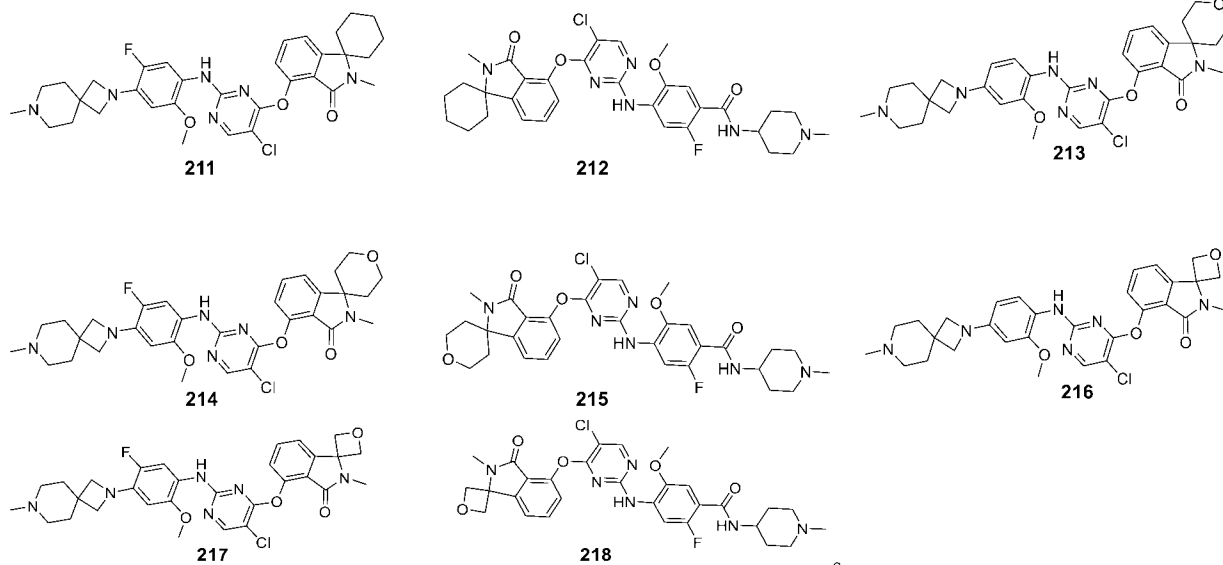


10









5 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载体、稀释剂和/或赋形剂，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。

10 本发明的再一个目的提供了本发明的通式(1)所示的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物或上述药物组合物用于制备治疗、调节或预防与 FAK 蛋白激酶相关疾病的药物中的应用。其中，所述的疾病优选癌症，所述癌症为血液癌和实体瘤，优选为卵巢癌、黑色素瘤、乳腺癌、头颈癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、前列腺癌、口腔癌、食道癌、间皮瘤、骨髓瘤、白血病及这些癌症的癌症转移。

15 本发明的再一个目的还提供治疗、调节或预防与 FAK 蛋白激酶介导的相关疾病的方法，包括对受试者给与治疗有效量的本发明的通式(1)所示的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物或上述药物组合物。

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。

化合物的合成

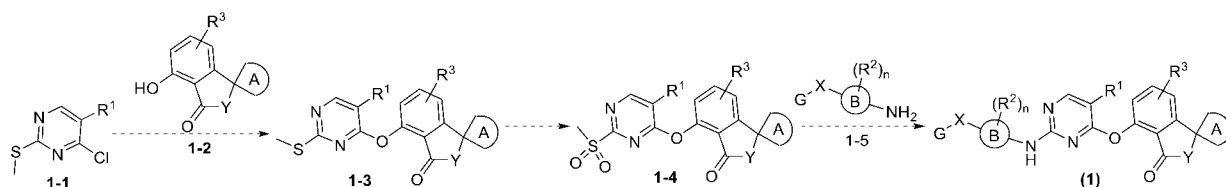
20 下面具体地描述本发明通式(1)化合物的制备方法，但这些具体方法不对本发明构成任何限制。

25 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。

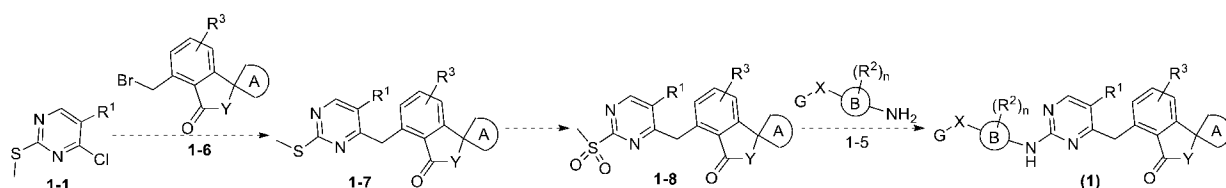
一方面, 本文所述的化合物根据工艺中公知的方法。然而方法的条件, 例如反应物、溶剂、碱、所用化合物的量、反应温度、反应所需时间等不限于下面的解释。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便的制得, 这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易的进行。一方面, 本发明还提供了一种所述的通式(1)所示化合物的制备方法, 其中通式(1)化合物可采用下列一般反应流程 1-4 制备:

一般反应流程 1



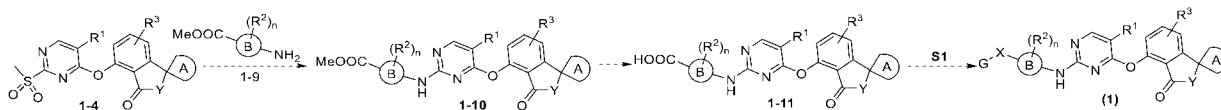
通式(1)化合物的实施方式可根据一般反应流程 1 制备, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、X、L、Y、G、A、B、n 如上述文中定义。如一般反应流程 1 所示, 化合物 1-1 在碱性条件下与化合物 1-2 反应得到化合物 1-3, 化合物 1-3 再经氧化得到化合物 1-4, 化合物 1-4 与化合物 1-5 经适当条件反应得到目标化合物(1)。

一般反应流程 2



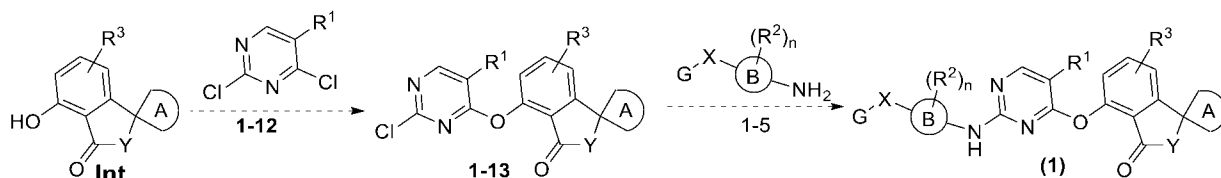
通式(1)化合物的实施方式可根据一般反应流程 2 制备, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、X、L、Y、G、A、B、n 如上述文中定义。如一般反应流程 2 所示, 化合物 1-1 与化合物 1-6 经偶联反应得到化合物 1-7, 化合物 1-7 再经氧化得到化合物 1-8, 化合物 1-8 与化合物 1-5 经适当条件反应得到目标化合物(1)。

一般反应流程 3



通式(1)化合物的实施方式可根据一般反应流程 3 制备, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、X、L、Y、G、A、B、n 如上述文中定义。如一般反应流程 3 所示, 化合物 1-4 在适当条件下与化合物 1-9 反应得到化合物 1-10, 化合物 1-10 再经水解得到化合物 1-11, 化合物 1-11 与片段 S1 经缩合反应得到目标化合物(1)。

一般反应流程 4



通式(1)化合物的实施方式可根据一般反应流程 4 制备, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、X、L、Y、G、A、B、n 如上述文中定义。如一般反应流程 4 所示, 化合物 Int 在适当条件下与化合物 1-12 反应得到化合物 1-13, 化合物 1-13 再经适当条件与化合物 1-5 反应得到目标化合物(1)。

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通式化合物与酸或碱反应获得, 其中所述的酸或碱包括, 但不限于发现于 Stahl 和 Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* 1st Ed., (Wiley, 2002)中的酸和碱。

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。

- 5 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-射线衍射光谱、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。
- 10 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。
- 15 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。
- 20

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”
25 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 6 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
30 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 、 $\text{CF}_3(\text{CH}_3)\text{CH}$ 、 ^iPr 、 ^nPr 、 ^iBu 、 ^nBu 或 ^tBu 。

除非另有规定, “亚烷基”指二价的如上所定义的烷基。亚烷基的例子包括但不限于,

亚甲基和亚乙基。

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。

5 除非另有规定，“亚烯基”指二价的如上所定义的烯基。

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 个碳原子的低级炔基，例如乙炔基、1-丙炔基或 1-丁炔基。

除非另有规定，“亚炔基”指二价的如上所定义的炔基。

10 除非另有规定，“环烷基”是指非芳香族烃环系统(单环、双环或多环)，如果碳环含有至少一个双键，那么部分不饱和环烷基可被称为“环烯基”，或如果碳环含有至少一个三键，那么部分不饱和环烷基可被称为“环炔基”。环烷基可以包括单环或多环(例如具有 2、3 或 4 个稠合环)基团和螺环。在一些实施方案中，环烷基为单环的。在一些实施方案中，环烷基为单环的或双环的。环烷基的成环碳原子可以任选地被氧化以形成氧代或硫代基。环烷基还包括亚环烷基。在一些实施方案中，环烷基含有 0、1 或 2 个双键。在一些实施方案中，环烷基含有 1 或 2 个双键(部分不饱和环烷基)。在一些实施方案中，环烷基可以与芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基稠合。在一些实施方案中，环烷基可以与芳基、环烷基和杂环烷基稠合。在一些实施方案中，环烷基可以与芳基和杂环烷基稠合。一些实施方案中，环烷基可以与芳基和环烷基稠合。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降蒎基、降蒎基、降蒎基、双环[1.1.1]戊烷基、双环[2.1.1]己烷基等等。

除非另有规定，“亚环烷基”指二价的如上所定义环烷基。

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 。

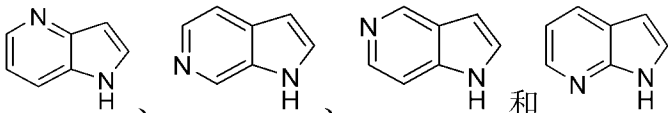
除非另有规定，“芳基”指碳氢芳香基团，芳基是单环或多环的，例如单环芳基环与一个或多个碳环芳香基团稠和。芳基的例子包括但不限于，苯基、萘基和菲基。

30 除非另有规定，“芳氧基”指通过醚氧原子键合到分子其余部分的芳基。芳氧基的例子包括但不限于苯氧基和萘氧基。

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，

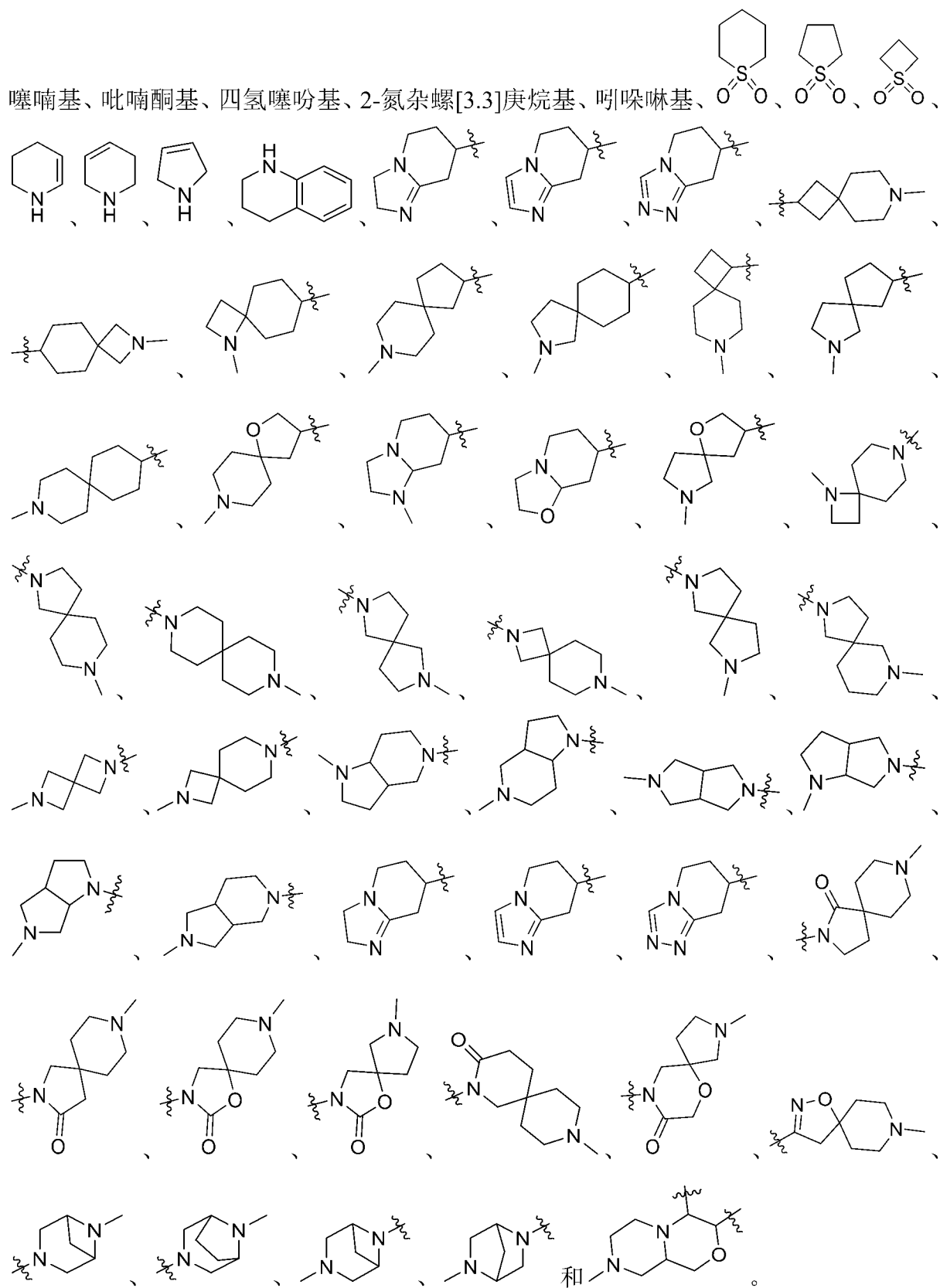
亚苯基、亚萘基和亚菲基。

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烷基基团稠和。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、吡咯并嘧啶基、1H-吡咯[3,2-b]吡啶基、1H-吡咯[2,3-c] 吡啶基、1H-吡咯[3,2-

c] 吡啶基、1H-吡咯[2,3-b]吡啶基、和

除非另有规定，“亚杂芳基”指二价的如上所定义的杂芳基。

- 10 除非另有规定，“杂环烷基”指非芳香族环或环系统，其可以任选地含有一个或多个亚烯基作为环结构的一部分，其具有至少一个独立地选自硼、磷、氮、硫、氧和磷的杂原子环成员。如果杂环烷基含有至少一个双键，那么部分不饱和杂环烷基可被称为“杂环烯基”，或如果杂环烷基含有至少一个三键，那么部分不饱和杂环烷基可被称为“杂环炔基”。杂环烷基可以包括单环、双环、螺环或多环(例如具有两个稠合或桥接环)环系统。在一些
- 15 实施例中，杂环烷基为具有 1、2 或 3 个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环基团。杂环烷基的成环碳原子和杂原子可以任选地氧化以形成氧代或硫代基或其他氧化键(例如 C(O)、S(O)、C(S)或 S(O)₂、N-氧化物等)，或氮原子可以季铵化。杂环烷基可以经由成环碳原子或成环杂原子而连接。在一些实施例中，杂环烷基含有 0 至 3 个双键。在一些实施例中，杂环烷基含有 0 至 2 个双键。杂环烷基的定义中还包括具有一个或多个与杂环
- 20 烷基环稠合(即，与其共用键)的芳香族环的部分(也称为部分不饱和杂环)，例如哌啶、吗啉、氮杂环庚三烯或噻吩基等的苯并衍生物。含有稠合芳香族环的杂环烷基可以经由任何成环原子，包括稠合芳香族环的成环原子而连接。杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氮杂环庚基、二氢苯并呋喃基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、N-吗啉基、3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷基、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷基、哌啶基、哌嗪基、氧代哌嗪基、吡喃基、吡咯烷基、奎宁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,2,3,4-四氢喹啉基、莨菪烷基、4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶基、4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶基、N-甲基哌啶基、四氢咪唑基、吡唑烷基、丁内酰胺基、戊内酰胺基、咪唑啉酮基、乙内酰脲基、二氧戊环基、邻苯二甲酰亚胺基、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮基、1,4-二氧六环基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉-S-氧化物基、硫代吗啉-S,S-氧化物基、哌嗪基、吡喃基、吡啶酮基、3-吡咯啉基、
- 25



10

除非另有规定，“亚杂环烷基”指二价的如上所定义的杂环烷基。

除非另有规定，“氧代基”指=O；例如，碳经一个氧代基取代形成的基团为“羰基”。

()"; 硫经一个氧代基取代形成的基团为“亚硫酰基 ()”，硫经二个氧代基取

代形成的基团为“磺酰基 ()”。

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，

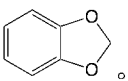
5 Cl, Br 或 I 取代，优选被 F 或 Cl 取代。

“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。

除非另有规定，可以理解词语“包含”，或其变体如“包括”或“含有”是指包括所述

10 整数的组。

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

15 代表化学键时表示该结构实际上是 X-Y。

术语“元环”包括任何环状结构。术语“元”意为表示构成环的骨架原子的数量。例如，环己基、吡啶基、吡喃基、噻喃基是六元环，环戊基、吡咯基、呋喃基和噻吩基是五元环。

术语“片断”指分子的具体部分或官能团。化学片断通常被认为是包含在或附在分子中的化学实体。

20 除非另有说明，用楔形实线键()和楔形虚线键()表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键()和直形虚线键()表示立体中心的相对构型，用波浪线()表示楔形实线键()或楔形虚线键()，或用波浪线()表示直形实线键()或直形虚线键()。

除非另有说明，用 $\equiv$ 表示单键或双键。

25

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渴求的药学和/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通式(1)化合物或药物组合物治疗疾病的方法，包括但不限于涉及 FAK 激酶相关的病况(例如癌症)。

在一些实施例中，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包括结构通式(1)化合物的药物组合物。在一些实施例中，癌症与 FAK 激酶相关。在一些实施例中，通式(1)化合物可以与其它治疗癌症的药物联合应用；在一些实施例中，通式(1)化合物可以与 PD-1 抑制剂联合应用。在其它实施例中，该癌症是血液癌和实体瘤，包括但不限于白血病、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、结肠癌、膀胱癌、脑癌、尿路上皮癌、前列腺癌、肝癌、卵巢癌、头颈癌、胃癌、间皮瘤或所有癌症转移；在其它实施例中，该癌症是卵巢癌、黑色素瘤、乳腺癌、头颈癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、前列腺癌、口腔癌、食道癌、间皮瘤、骨髓瘤、白血病及这些癌症的癌症转移。

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、甘露醇和硅胶；(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物质和蜡类物质。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，例知，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。

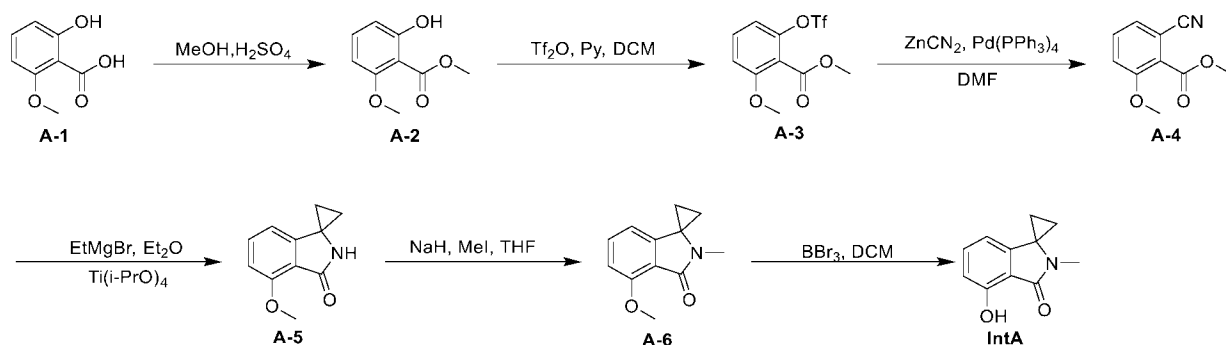
具体实施方式

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：ACN 代表乙腈；AcOH 代表无水乙酸；Acetone 代表丙酮；(Boc)₂O 代表二碳酸二叔丁酯；BPO 代表过氧化二苯甲酰；CDCl₃ 代表氘代氯仿；CD₃I 代表氘代碘甲烷；DCM 代表二氯甲烷；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；Diox 代表 1,4-二氧六环；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；DMAP 代表 4-(二甲氨基)吡啶；DMSO 代表二甲亚砜；DPPA 代表叠氮磷酸二苯酯；DCE 代表 1, 2-二氯乙烷；EA 代表乙酸乙酯；Et₂O 代表乙醚；EtMgBr 代表乙基溴化镁；Flash 代表快速中压制备色谱；Hexane 代表正己烷；HOBt 代表 1-羟基苯并三唑；EDCI 代表 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐；HCl 代表盐酸；HPLC 代表高效液相色谱；H₂ 代表氢气；h 代表小时；HOBt 代表 1-羟基苯并三氮唑；HCHO 代表甲醛；IPA 代表异丙醇；K₂CO₃ 代表碳酸钾；KOAc 代表醋酸钾；K₃PO₄ 代表磷酸钾；LiOH 代表氢氧化锂；LC-MS 代表高效液相-质谱；min 代表分钟；MeOH 代表甲醇；mL 代表毫升；MS 代表质谱；MsOH 代表甲磺酸；m-CPCA 代表间氯过氧苯甲酸；n-BuLi 代表正丁基锂；NaBH₄ 代表硼氢化钠；n-BuOH 代表正丁醇；NH₃/THF 代表氨的四氢呋喃溶液；NMP 代表 N-甲基吡咯烷酮；NMR 代表核磁共振；NBS 代表 N-溴代丁二酰亚胺；NaBH(OAc)₃ 代表三乙酰氧基硼氢化钠；Oxone 代表过氧单磺酸钾；Pd/C 代表钯碳；Pd(PPh₃)₄ 代表四三苯基膦钯；Pd₂(dba)₃ 代表三(二亚苄基丙酮)二钯(0)；PE 代表石油醚；Py 代表吡啶；pre-TLC 代表薄层层析硅胶板制备；Pd(dppf)₂Cl₂ 代表[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物；pre-HPLC 代表高效制备液相；PPTS 代表对甲苯磺酸吡啶盐；TFA 代表三氟乙酸；T₃P 代表 1-丙基磷酸酐；TLC 代表薄层色谱；Tf₂O 代表三氟甲磺酸酐；Ti(i-PrO)₄ 代表钛酸四异丙酯；TEA 代表三乙胺；t-BuOH 代表叔丁醇；Toluene 代表甲苯；XantPhos 代表 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽；XPhos 代表 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯。

中间体 IntA 的合成：



A-2 的合成:

1L 单口瓶中加入 **A-1** (25.0 g, 149 mmol)、MeOH (300 mL), 室温下滴加 conc H₂SO₄ (9.20 g, 93.8 mmol)。混合物氩气保护下升温至 80 °C 搅拌反应 16 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩。残留物加入 H₂O (300 mL), EA (600 mL) 萃取, 分液, 有机相用饱和氯化钠溶液 (400 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得白色产物 (27.0 g, 收率: 99.7%)。

A-3 的合成:

1L 三口瓶中加入 **A-2** (27.0 g, 148 mmol)、吡啶 (35.2 g, 445 mmol) 和 DCM (400 mL), 冰浴降温至 0~5 °C 后滴加 Tf₂O (54.4 g, 193 mmol)。滴毕, 混合液室温搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液加入 H₂O (300 mL) 淬灭, 分液, 水相再用 DCM (400 mL) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (400 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物柱层析纯化得棕色油状产物 (25.0 g, 收率: 53.7%)。

ESI-MS *m/z*: 315.2 [M+H]⁺。

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.38 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J*=8.4, 10.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。

A-4 的合成:

500 mL 单口瓶中加入 **A-3** (25.0 g, 79.6 mmol)、Zn(CN)₂ (6.54 g, 55.7 mmol) 和 DMF (250 mL) 氩气置换后加入 Pd(PPh₃)₄ (9.19 g, 7.96 mmol)。混合液氩气保护下升至 80 °C 搅拌反应 3 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液加入 H₂O (200 mL) 淬灭, 用 EA (400 mL * 2) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (400 mL * 2) 洗涤, 浓缩, 残留物柱层析纯化得白色固体产物 (9.00 g, 收率: 59.2%)。

ESI-MS *m/z*: 192.1 [M+H]⁺。

A-5 的合成:

500 mL 三口瓶中加入 **A-4** (9.00 g, 47.1 mmol)、Et₂O (120 mL) 和 Ti(i-PrO)₄ (14.7 g, 51.8

mmol), 冰浴降温至0~5 °C后滴加EtMgBr (3 M, 31.4 mL, 94.2 mmol)。滴毕, 混合液室温搅拌反应1 h。LC-MS检测反应完成后, 混合液在0~5 °C下滴加饱和氯化铵溶液 (400 mL) 淬灭, 用EA (200 mL*2)萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (200 mL*2) 洗涤, 浓缩, 残留物柱层析纯化得棕色固体产物 (2.50 g, 收率: 28.1%)。

5 ESI-MS m/z: 190.0 [M+H]⁺。

¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.37 (s, 1H), 7.48 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 3H), 1.44 - 1.27 (m, 4H)。

A-6 的合成:

250 mL三口瓶中加入A-5 (2.50 g, 13.2 mmol)和THF (60 mL), 氩气置换后室温分批加入NaH (793 mg, 19.8 mmol, 60% purity)。加毕, 混合液室温搅拌反应0.5 h, 后加入MeI (3.75 g, 26.4 mmol), 混合液继续室温搅拌反应1.5 h。LC-MS检测反应完成后, 混合液在0~10 °C下滴加饱和氯化铵溶液 (100 mL) 淬灭, 用EA (100 mL*2)萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (100 mL*2) 洗涤, 浓缩, 残留物柱层析纯化得棕色固体产物 (2.00 g, 收率: 74.5%)。

15 ESI-MS m/z: 204.1 [M+H]⁺。

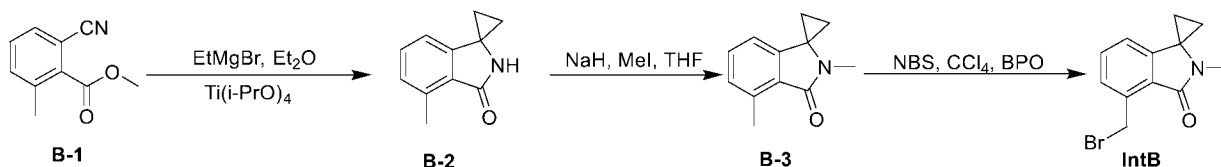
IntA 的合成:

250 mL三口瓶中加入A-6 (1.80 g, 8.86 mmol)和DCM (30 mL), 氩气保护下冰浴降温至0~5 °C后滴加BBr₃ (13.3 mL, 1 Min DCM, 13.3 mmol)。滴毕, 混合液室温搅拌反应16 h。LC-MS检测反应完成后, 混合液浓缩, 残留物加入DCM (100 mL), 后在0~10 °C下加水 (50 mL) 淬灭, 再小心加入碳酸氢钠调pH至中性。分液, 水相再用DCM (100 mL)萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (100 mL*2) 洗涤, 浓缩, 残留物柱层析纯化得棕色固体产物 (1.40 g, 收率: 83.5%)。

ESI-MS m/z: 190.0 [M+H]⁺。

¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.56 (s, 1H), 7.34 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 2.75 - 2.68 (m, 3H), 1.70 - 1.57 (m, 2H), 1.34 - 1.18 (m, 2H)。

中间体 IntB 的合成:



B-2 的合成:

250 mL三口瓶中加入**B-1** (8 g, 45.7 mmol)、Et₂O (120 mL)和Ti(i-PrO)₄ (14.3 g, 50.3 mmol), 冰浴降温至0~5 °C后滴加EtMgBr (3 M, 30.5 mL, 91.5 mmol)。滴毕, 混合液室温
 5 搅拌反应1 h。LC-MS检测反应完成后, 混合液在0~5 °C下滴加饱和氯化铵溶液 (200 mL) 淬灭, 用EA (200 mL* 2)萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (200 mL* 2) 洗涤, 浓缩, 残留物柱层析纯化得棕色固体产物 (1.6 g, 收率: 20.1%)。

ESI-MS m/z: 174.0 [M+H]⁺。

B-3 的合成:

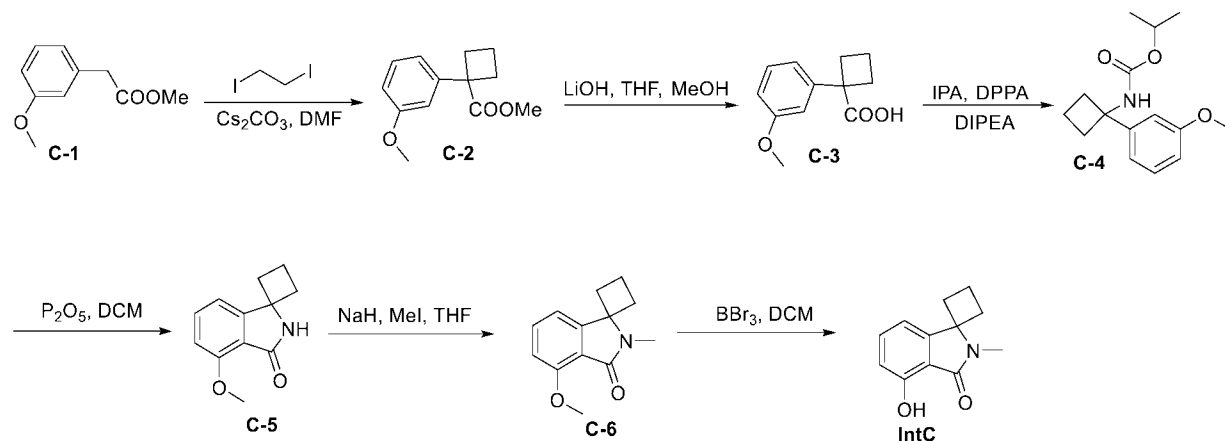
250 mL三口瓶中加入**B-2** (1.6 g, 9.24 mmol)和THF (48 mL), 氩气置换后室温分批加入NaH (554 mg, 13.86 mmol, 60% purity)。加毕, 混合液室温搅拌反应0.5 h, 后加入MeI (2.63 g, 18.5 mmol), 混合液继续室温搅拌反应1.5 h。LC-MS检测反应完成后, 混合液在
 10 0~10 °C下滴加饱和氯化铵溶液 (50 mL) 淬灭, 用EA (50 mL* 2)萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (50 mL* 2) 洗涤, 浓缩, 残留物柱层析纯化得棕色固体产物 (1.42 g, 收
 15 率: 82.1%)。

ESI-MS m/z: 188.1 [M+H]⁺。

IntB 的合成:

250 mL单口瓶中加入**B-3** (1.4 g, 7.48 mmol)、过氧二苯甲酰 (194 mg, 0.8 mmol) 和四氯化碳 (42 mL), 氩气置换后室温加入NBS (1.46 g, 8.2 mmol)。加毕, 混合液升温至80°C
 20 搅拌反应16 h。LC-MS检测反应基本完成后, 混合液浓缩, 残留物Flash纯化得淡棕色固体产物 (1.02 g, 收率: 51.3%)。

ESI-MS m/z: 266.1/268.1[M+H]⁺。

中间体 IntC 的合成:

C-2 的合成:

1 L 单口瓶中加入 **C-1** (18 g, 0.10 mol), DMF (400 mL), 碳酸铯 (81.5 g, 0.25 mol) 和 1, 2-二碘乙烷 (33.8 g, 0.12 mol)。混合液氩气保护下室温搅拌反应 20 h。LC-MS 监测反应完成后, 混合液加入 EA (200 mL)/PE (400 mL), 水 (400 mL)。搅拌, 分液。有机相用饱和氯化钠溶液 (400 mL*2) 洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 得浅棕色油状产物 (17.5 g, 收率: 79.5%)。

ESI-MS m/z : 221.2 $[M+H]^+$ 。

C-3 的合成:

1 L 单口瓶中加入 **C-2** (17.5 g, 79.5 mmol), THF (200 mL)、MeOH (100 mL), 水 (100 mL) 和一水合氢氧化锂 (16.8 g, 0.4 mol)。混合液氩气保护下室温搅拌反应 20 h。LC-MS 监测反应完成后, 混合液浓缩至剩余约一半体积, 后用 2N HCl 调 pH 至 3~4。EA (200 mL*2) 萃取两次。合并有机相用饱和氯化钠溶液 (200 mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 得浅棕色油状产物 (14.3 g, 收率: 88.1%)。

ESI-MS m/z : 207.2 $[M+H]^+$ 。

C-4 的合成:

1 L 三口瓶中加入 **C-3** (14.1 g, 69 mmol), 异丙醇 (200 mL) 和 DIPEA (22.3 g, 172.5 mmol)。混合液氩气置换保护, 后冰浴下滴加叠氮磷酸二苯酯 (22.8 g, 82.8 mmol)。滴毕, 混合液室温搅拌反应 20 min, 后升至 50°C 继续搅拌反应 20 h。LC-MS 监测反应完成后, 混合物浓缩, 残留物加入 EA (200 mL), 水 (200 mL), 搅拌, 分液, 水相再用 EA (50 mL) 萃取, 合并有机相后用饱和氯化钠溶液 (100 mL*2) 洗涤, 浓缩, 残留物柱层析纯化, 得无色油状产物 (7.6 g, 收率: 41.8%)

ESI-MS m/z : 264.3 $[M+H]^+$ 。

C-5 的合成:

500 mL 单口瓶中加入 **C-4** (7.6 g, 28.86 mmol), DCM (200 mL) 和 P_2O_5 (16.3 g, 115 mmol)。混合液氩气保护下升至 50°C 搅拌反应 20 h。LC-MS 监测反应完成后, 混合液降温, 后缓慢倒入冰水 (200 mL) 中。搅拌 30 min 后分液, 有机相再用饱和氯化钠溶液 (100 mL*2) 洗涤两次, 浓缩, 残留物柱层析纯化, 得浅棕色油状产物 (3.2 g, 收率: 54.6%)

ESI-MS m/z : 204.2 $[M+H]^+$ 。

C-6 的合成:

250 mL 三口瓶中加入 **C-5** (3.2 g, 15.7 mmol) 和 THF (65 mL), 氩气置换后室温分批加入 NaH (793 mg, 19.8 mmol, 60%)。加毕, 混合液室温搅拌反应 0.5 h, 后加入 MeI (3.75 g, 26.4 mmol), 混合液继续室温搅拌反应 1.5 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液在 0~10 °C 下滴

加饱和氯化铵溶液 (100 mL) 淬灭, 用 EA (100 mL*2) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (100 mL*2) 洗涤, 浓缩, 残留物柱层析纯化得棕色固体产物 (2.2 g, 收率: 64.6%)。

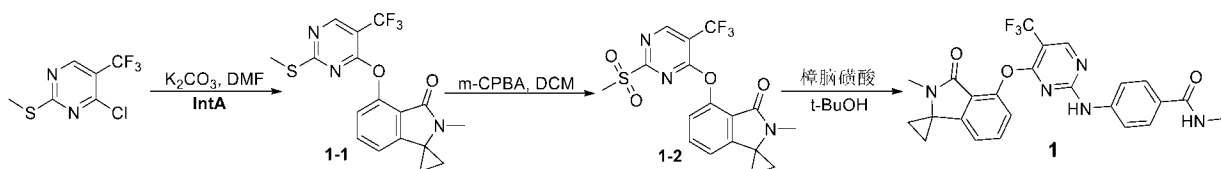
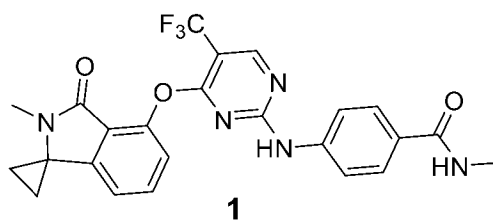
ESI-MS m/z : 218.3 $[M+H]^+$ 。

IntC 的合成:

- 5 250 mL 三口瓶中加入 **C-6** (2.2 g, 10.12 mmol) 和 DCM (30 mL), 氩气保护下冰浴降温至 0~5 °C 后滴加 BBr_3 (20.2 mL, 1 M in DCM, 20.2 mmol)。滴毕, 混合液室温搅拌反应 16 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩, 残留物加入 DCM (100 mL), 后在 0~10 °C 下加水 (50 mL) 淬灭, 再小心加入碳酸氢钠调 pH 至中性。分液, 水相再用 DCM (100 mL) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (100 mL*2) 洗涤, 浓缩, 残留物柱层析纯化得棕色
- 10 固体产物 (1.45 g, 收率: 70.5%)。

ESI-MS m/z : 204.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 1 N-甲基-4-((4-((2'-甲基-3'-氧螺[环丙烷-1,1'-异吡啶啉]-4'-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物 1) 的合成



1-1 的合成:

- IntA** (1.19 g, 6.29 mmol), 4-氯-2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶 (1.51 g, 6.60 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 并加入无水碳酸钾 (2.17 g, 15.72 mmol), 混合液室温搅拌过夜。LC-MS 监测反应完全后, 反应液倒入水 (150 mL) 中, 室析出大量固体。室温搅拌 30 min, 过滤, 滤饼用水洗涤, 后真空干燥, 得到白色固体产物粗品 (2.39 g, 收率: 100%)。

ESI-MS m/z : 382.1 $[M+H]^+$ 。

1-2 的合成:

- 25 上述粗品 **1-1** (2.39 g, 6.29 mmol) 溶于 DCM (25 mL) 中, 室温下加入 m-CPBA (2.12 g, 12.3 mmol)。混合液氩气保护下室温搅拌反应 1 h, 后补加 m-CPBA (2.12 g,

12.3 mmol) 并继续室温搅拌反应 2 h。LC-MS 监测反应完全后, 过滤。滤液加入 DCM (100 mL)、饱和硫代硫酸钠溶液 (50 mL) 室温搅拌 20 min, 分液, 有机相再用饱和硫代硫酸钠溶液 (50 mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩, 残留物用 100-200 目硅胶柱纯化 (洗脱梯度 PE/EA=2:1→DCM/EA=2:1) 得到白色固体产物 (1.67 g, 收率: 64.2%)

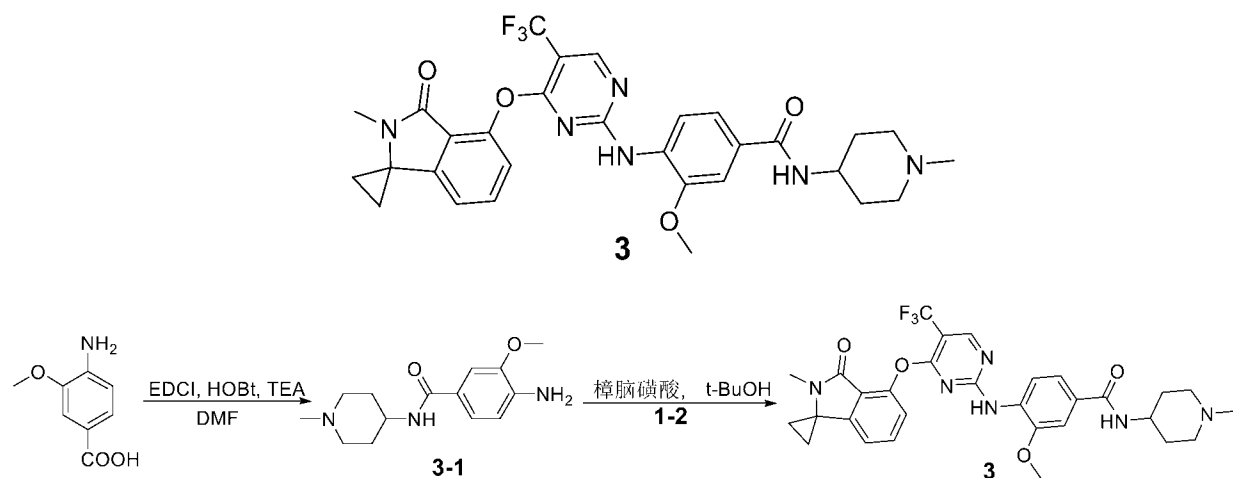
ESI-MS m/z : 414.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 1 的合成:

上述化合物 1-2 (69 mg, 0.167 mmol)、4-氨基-N-甲基苯甲酰胺 (30 mg, 0.2 mmol) 溶于超干叔丁醇 (5 mL) 中, 后加入樟脑磺酸 (46 mg, 0.2 mmol), 混合液氩气保护下加热回流 24 h。LC-MS 监测反应完全后, 反应液加饱和碳酸氢钠溶液 (5 mL) 淬灭, 减压浓缩, 残留物 Flash 纯化, 冻干, 得到白色固体产物 (17 mg, 收率: 21.1%)

ESI-MS m/z : 484.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 2 3-甲氧基-4-((4-((2'-甲基-3'-氧螺[环丙烷-1,1'-异吡啶啉]-4'-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺 (化合物 3) 的合成



3-1 的合成:

4-氨基-3-甲氧基苯甲酸 (500 mg, 3.0 mmol) 和 1-甲基哌啶-4-胺 (350 mg, 3.0 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 并加入 HOBt (607 mg, 4.5 mmol)、EDCI (863 mg, 4.5 mmol) 和 TEA (900 mg, 8.9 mmol)。混合液室温搅拌反应 16 h。LC-MS 监测反应完全后。反应液加水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液 (50 mL*2) 洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到白色固体产物 (708 mg, 收率: 90.0%)。

ESI-MS m/z : 264.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 3 的合成:

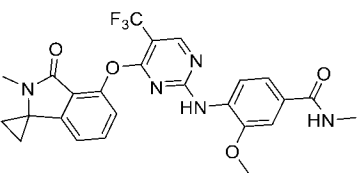
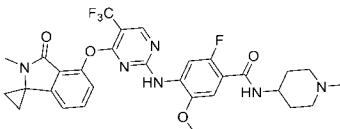
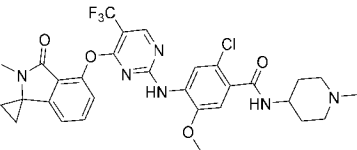
化合物 **1-2** (138 mg, 334 μ mol), **3-1** (88 mg, 334 μ mol) 溶于超干叔丁醇 (5 mL) 中, 后加入樟脑磺酸 (92 mg, 0.4 mmol), 混合液氩气保护下加热回流 24h。LC-MS 监测反应完全后, 反应液加饱和碳酸氢钠溶液 (5 mL) 淬灭, 减压浓缩, 残留物 Flash 纯化, 冻干, 得到白色固体产物 (33.4mg, 收率: 16.3%)。

ESI-MS m/z : 564.3 $[M+H]^+$ 。

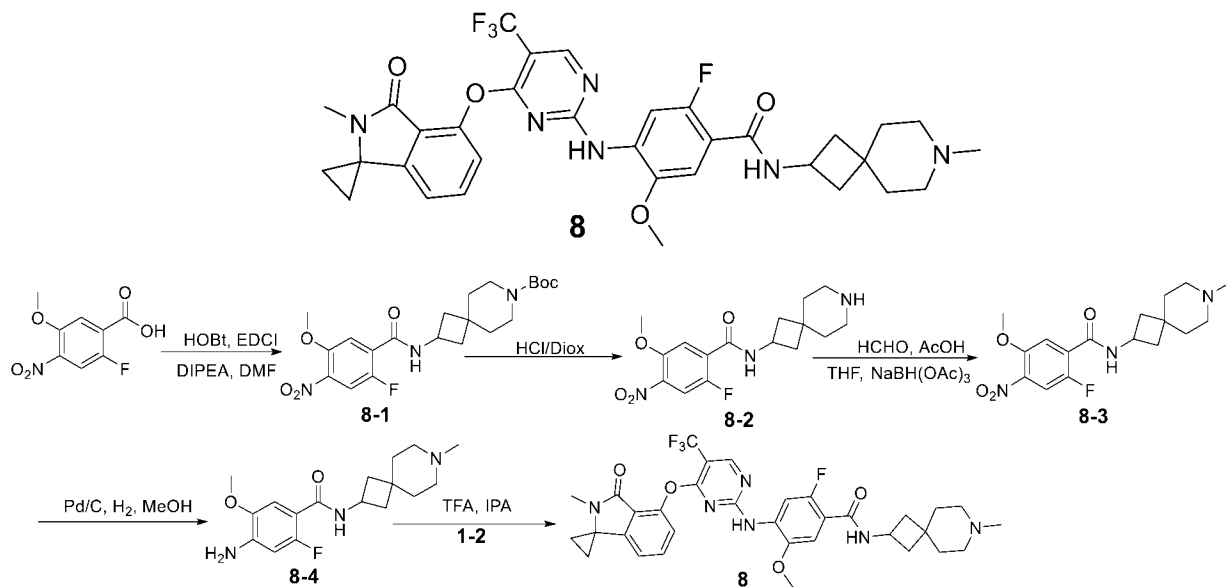
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.30 – 6.21 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.17 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.08 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.88 (q, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.60 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J = 4.1$ Hz, 2H)。

采用不同的原料, 参考实施例 2 中类似的合成方法, 得到表 1 中的目标化合物 **2**、**4**、**5**。

表 1

化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$	化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$
2		514.1	4		615.2
5		631.2			

实施例 3 2-氟-5-甲氧基-4-((4-((2'-甲基-3'-氧螺[环丙烷-1,1'-异吲哚啉]-4'-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基-N-(7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬-2-基)苯甲酰胺 (化合物 8) 的合成



8-1 的合成:

- 5 将 **2-氟-5-甲氧基-4-硝基苯甲酸** (610 mg, 2.08 mmol), **2-氨基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯** (500 mg, 2.08 mol), HOBt (420 mg, 3.1 mmol), EDCI (598 mg, 3.1 mmol) 和 DIPEA (1.1 mL) 加入到 DMF (10 mL) 中, 混合物氩气置换保护, 后室温下搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液中加入水 (20 mL), 室温搅拌 30 min 后过滤, 滤饼水洗, 真空干燥, 得产物 (930 mg, 收率: >100%)。

10 ESI-MS m/z : 438.2 $[M+H]^+$ 。

8-2 的合成:

- 将上述 **8-1** (930 mg, 粗品, 2.08 mmol) 加入到 EA (10 mL) 中, 溶清后再加入 4 M 的 HCl/Diox (10 mL, 40 mmol), 混合物室温搅拌反应 3 h。LC-MS 检测反应完全后, 混合物浓缩至干, 残留物中加入 EA (20 mL), 饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL), 搅拌, 分液, 水相再用 EA (20 mL*2) 萃取两次, 合并有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干, 得棕黄色油状物 (508 mg, 收率: 72.4%)。
- 15

ESI-MS m/z : 338.1 $[M+H]^+$ 。

8-3 的合成:

- 将上述化合物 **8-2** (508 mg, 1.51 mmol) 加入到 THF (10 mL) 中, 室温下加入冰乙酸 (136 mg, 2.265 mmol) 和甲醛水溶液 (147 mg, 37%, 1.8 mmol), 混合液室温搅拌反应 30 min。后加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (479 mg, 2.26 mmol), 混合液继续室温搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液中加入 EA (20 mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL), 搅拌 20 min 后分液, 水相再用 EA (20 mL*2) 萃取两次, 合并有机相用饱和氯化
- 20

钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩至干得棕色油状粗品（630 mg，收率： >100%）。

ESI-MS m/z : 352.1 $[M+H]^+$ 。

8-4 的合成:

- 5 将上述 **8-3**（630 mg，粗品， 1.51 mmol）、10%湿 Pd/C (100 mg，含 50%~55%的水分)加入到 MeOH (20 mL)中，氢气置换三次后，混合液在常温常压下剧烈搅拌反应 20h。LC-MS 检测反应完成后，混合液经硅藻土过滤，滤饼 MeOH 淋洗，滤液浓缩至干，得白色固体产物（433 mg，收率： 89%）。

ESI-MS m/z : 322.1 $[M+H]^+$ 。

10 化合物 8 的合成:

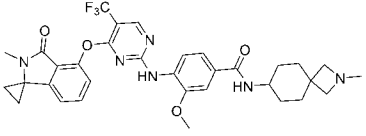
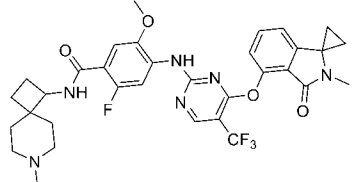
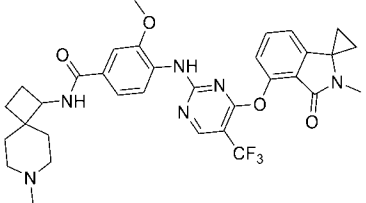
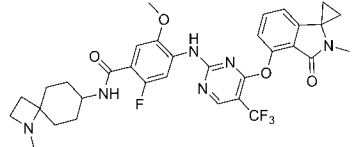
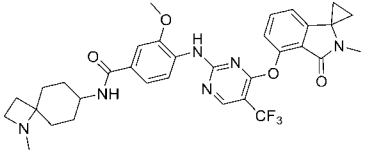
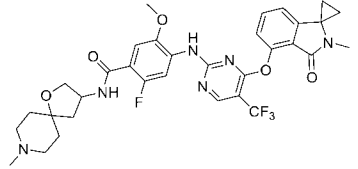
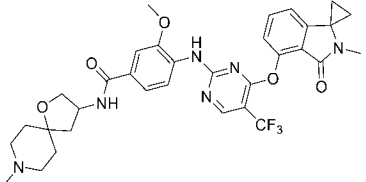
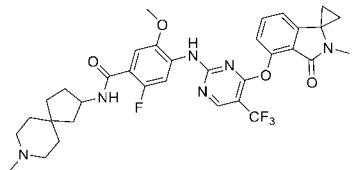
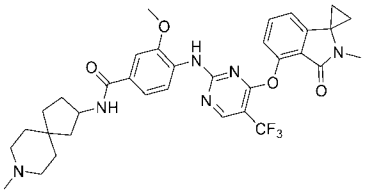
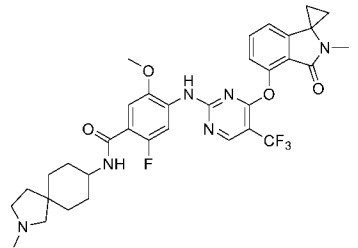
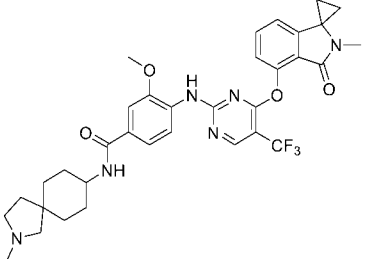
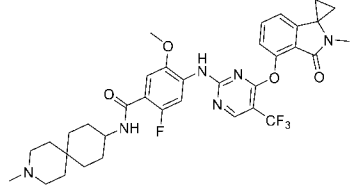
将上述化合物 **8-4**（50 mg， 0.156 mmol）、**1-2**（59 mg， 0.142 mmol）加入到异丙醇（5 mL）中，室温下加入 TFA (18 mg, 0.156 mmol)，混合液氩气置换保护下升温至 80℃ 搅拌反应 3 h。LC-MS 检测反应基本完成后，混合物浓缩，残留物 Flash 纯化，冻干，得类白色固体产物（9 mg，收率： 9.7%）。

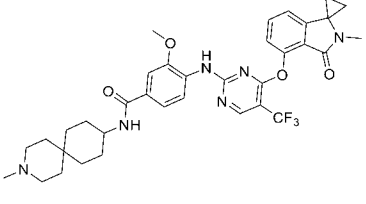
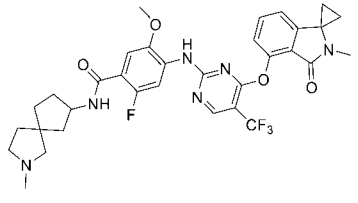
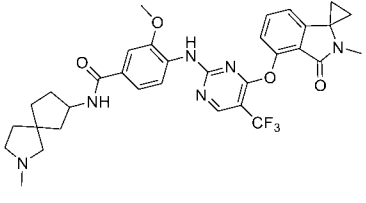
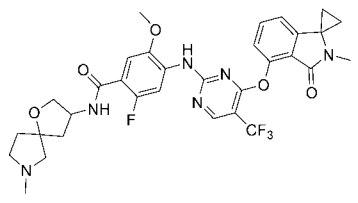
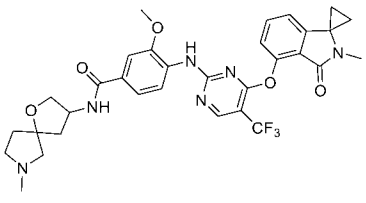
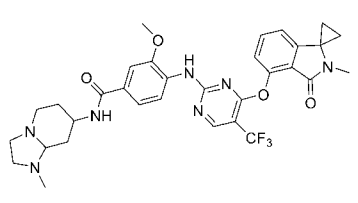
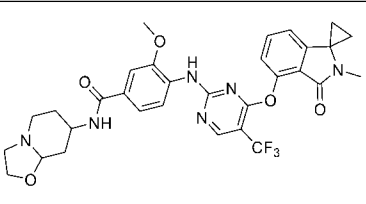
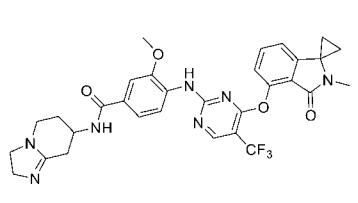
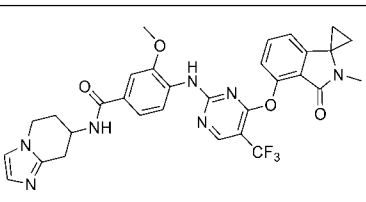
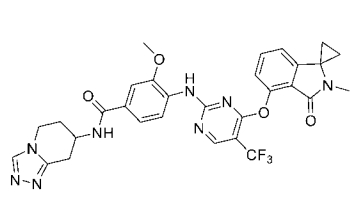
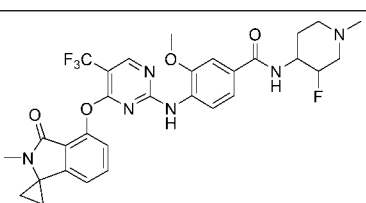
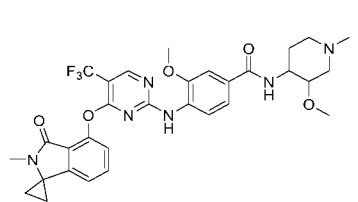
- 15 ESI-MS m/z : 655.3 $[M+H]^+$ 。

采用不同的原料，参考实施例 3 中类似的合成方法，得到表 2 中的目标化合物 **6-7**、化合物 **9-34**。

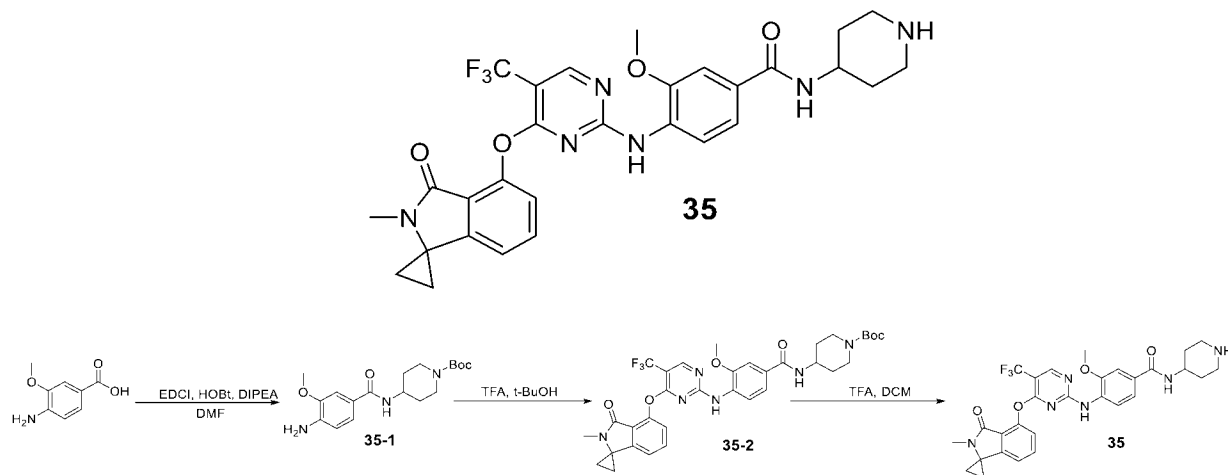
表 2

化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$	化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$
6		611.2	7		629.2
9		637.2	10		655.2

11		637.2	12		655.2
13		637.2	14		655.2
15		637.2	16		671.2
17		653.2	18		669.2
19		651.2	20		669.2
21		651.2	22		683.2

23		665.3	24		655.2
25		637.2	26		657.2
27		639.2	28		638.2
29		625.2	30		622.2
31		620.2	32		621.2
33		615.2	34		627.2

实施例 4 3-甲氧基-4-((4-((2'-甲基-3'-氧螺[环丙烷-1,1'-异吡啶啉]-4'-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-N-(哌啶-4-基)苯甲酰胺 (化合物 35 的合成)



35-1 的合成:

- 5 将 3-甲氧基-4-硝基苯甲酸 (835 mg, 5.0 mmol), 4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.0 g, 5.0 mol), HOBt (1.01 g, 7.5 mmol), EDCI (1.45 g, 7.5 mmol) 和 DIPEA (2.66 mL) 加入到 DMF (20 mL) 中, 混合物氩气置换保护, 后室温下搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液中加入水 (40 mL), 室温搅拌 30 min 后过滤, 滤饼水洗, 真空干燥, 得产物 (1.59 g, 收率: 91%)。

10 ESI-MS m/z : 350.2 $[M+H]^+$ 。

35-2 的合成:

- 将上述化合物 35-1 (700 mg, 2.0 mmol)、1-2 (744 mg, 1.8 mmol) 加入到超干叔丁醇 (20 mL) 中, 室温下加入 TFA (228 mg, 2.0 mmol), 混合液氩气置换保护下升温至 80°C 搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应基本完成后, 混合物浓缩, 残留物 Flash 纯化, 冻干, 得类白色固体产物 (319 mg, 收率: 26%)。

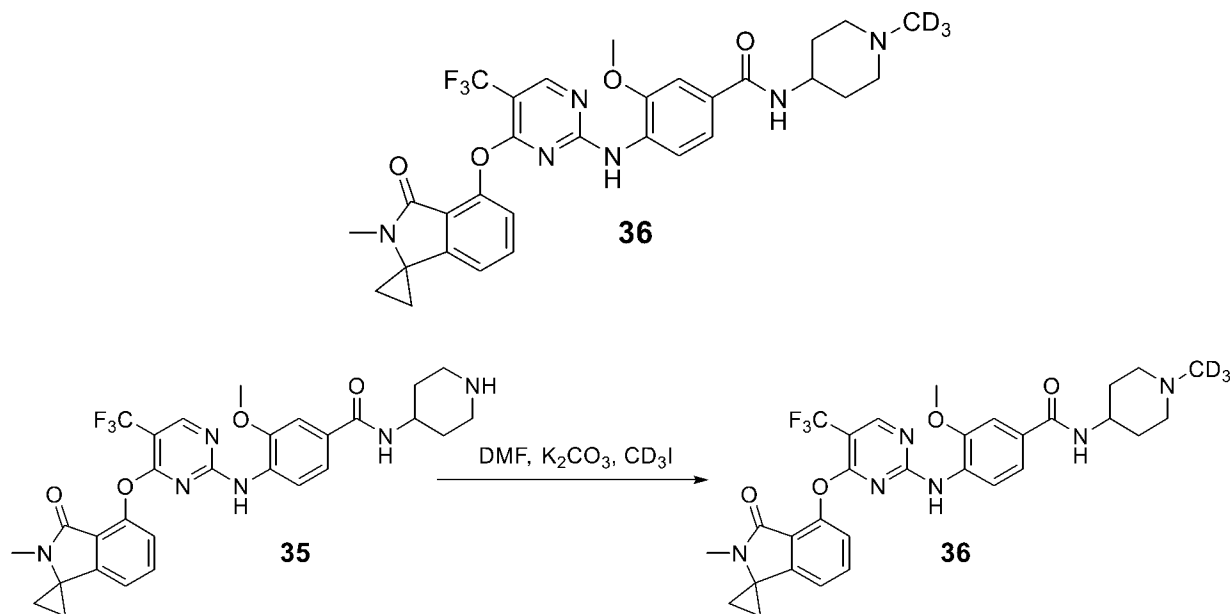
ESI-MS m/z : 683.3 $[M+H]^+$ 。

化合物 35 的合成:

- 将上述化合物 35-2 (310 mg, 0.454 mmol) 加入到 DCM (10 mL) 中, 室温下加入 TFA (456 mg, 4.0 mmol), 混合液氩气保护下室温搅拌反应 5 h。LC-MS 检测反应基本完成后, 混合物加入饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL) 淬灭, 分液, 水相再用 DCM (10 mL * 3) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干得粗品 (280 mg, 收率: 107%)。取该粗品约 30 mg 进行 pre-TLC (DCM: MeOH=10: 1) 纯化, 得白色固体产物 (11 mg)。

ESI-MS m/z : 582.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 5 3-甲氧基-4-((4-((2'-甲基-3'-氧螺[环丙烷-1,1'-异吡啶啉]-4'-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-N-(哌啶-4-基)苯甲酰胺 (化合物 36 的合成)



5

化合物 36 的合成:

将上述化合物 **35** (50 mg, 粗品 0.086 mmol)、无水碳酸钾 (36 mg, 0.26 mmol) 加入到 DMF (2 mL) 中, 室温下加入 CD_3I (12 mg, 0.083 mmol), 混合液氩气保护下室温搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应基本完成后, 混合液 Flash 纯化, 冻干, 得白色固体产物

10 (16 mg, 收率: 31%)。

ESI-MS m/z : 600.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.31 – 6.24 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.19 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H),

15 2.12 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.81 (q, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.62 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.45 (t, $J = 4.1$ Hz, 2H)。

采用不同的原料, 参考实施例 4 和实施例 5 中类似的合成方法, 得到表 3 中的目标化合物 37-48。

20

表 3

化合物	结构式	MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$	化合物	结构式	MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$
-----	-----	--------------------------------	-----	-----	--------------------------------

37		611.2	38		675.2
39		640.2	40		618.2
41		629.2	42		614.2
43		632.2	44		623.2
45		640.2	46		651.2
47		658.2	48		669.2

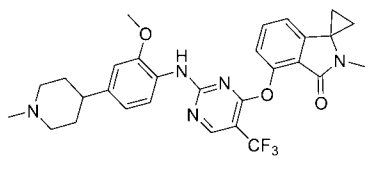
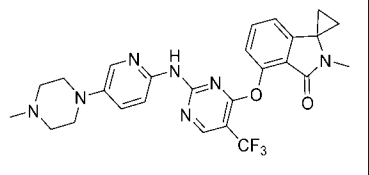
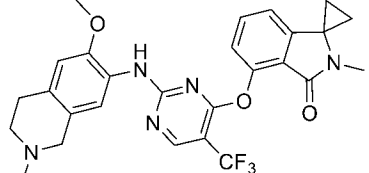
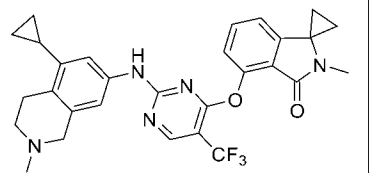
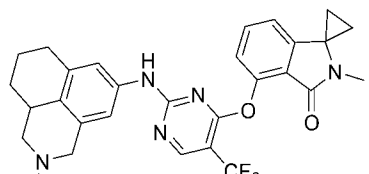
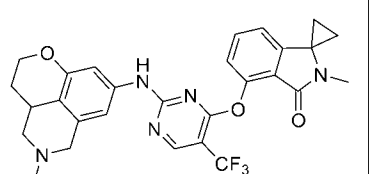
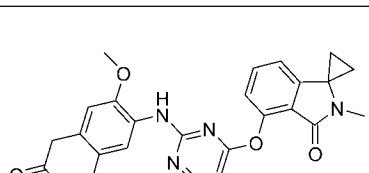
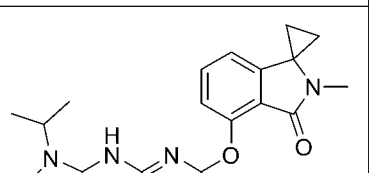
采用不同的原料，参考实施例 2 和实施例 3 中类似的合成方法，得到表 4 中的目标化合物 49-73、化合物 77-91。

表 4

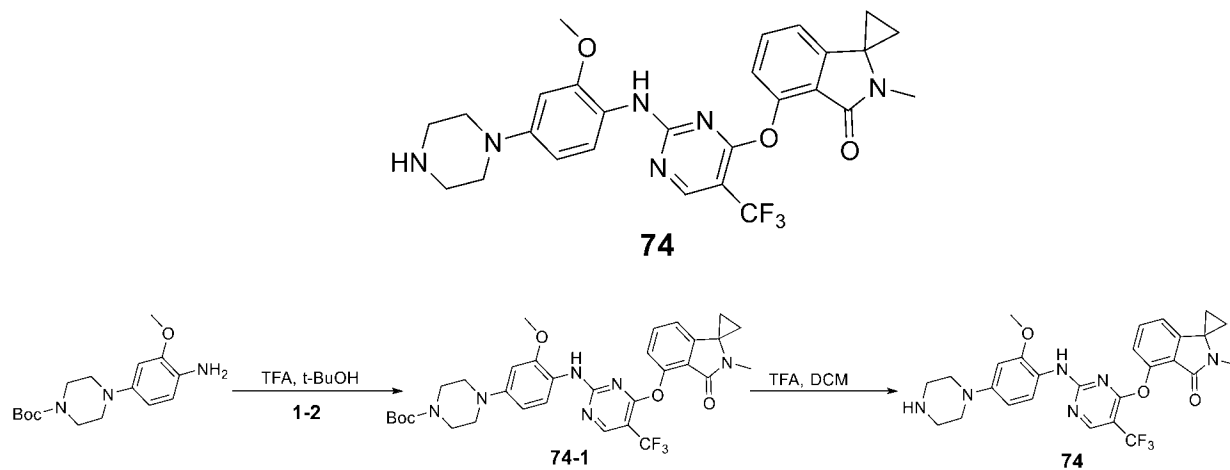
化合物	结构式	MS: [M+H] ⁺	化合物	结构式	MS: [M+H] ⁺
-----	-----	---------------------------	-----	-----	---------------------------

49		593.2	50		595.2
51		613.2	52		635.3
53		651.2	54		677.3
55		623.2	56		651.3
57		623.2	58		623.2
59		623.2	60		637.2
61		637.2	62		623.2
63		623.2	64		625.2

65		611.2	66		637.2
67		625.2	68		609.2
69		482.1	70		482.2
71		496.2	72		579.2
73		555.2	77		542.2
78		638.3	79		595.2
80		514.2	81		540.2
82		569.2	83		569.2

84		554.2	85		526.2
86		526.2	87		546.2
88		536.2	89		538.2
90		540.2	91		473.2

实施例 6 4'-((2-((2-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)-2'-甲基螺[环丙烷-1, 1'-异吲哚啉]-3'-酮 (化合物 74) 的合成



74-1 的合成:

将 4-(4-氨基-3-甲氧基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (614 mg, 2.0 mmol)、**1-2** (744 mg, 1.8 mmol) 加入到超干叔丁醇 (20 mL) 中, 室温下加入 TFA (228 mg, 2.0 mmol), 混合液氩气置换保护下升温至 80°C 搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应基本完成后, 混合物浓

缩，残留物 Flash 纯化，冻干，得类白色固体产物（623 mg，收率：54.0%）。

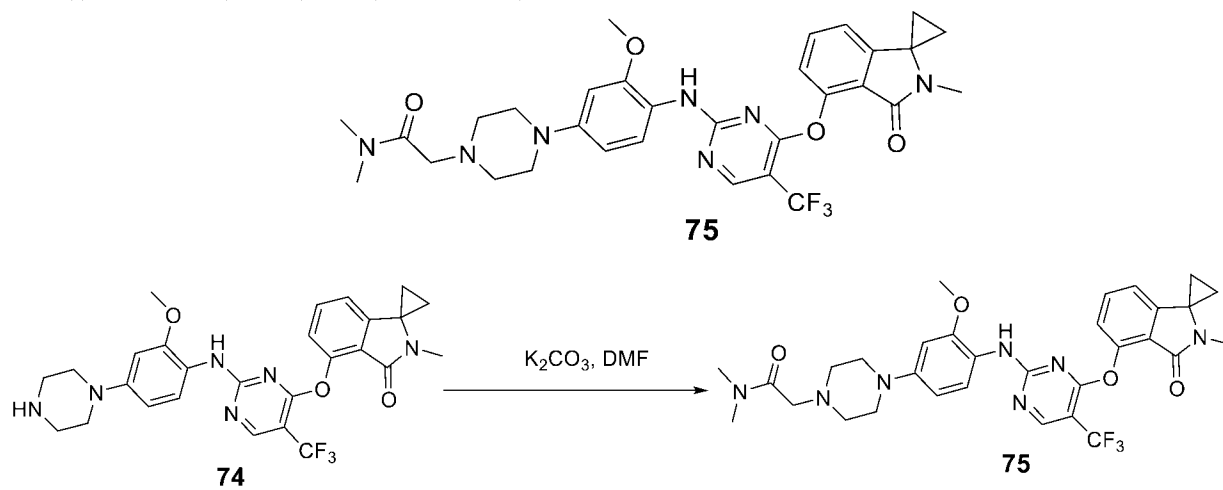
ESI-MS m/z : 641.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 74 的合成：

将上述化合物 74-1（600 mg，0.936 mmol）加入到 DCM（20 mL）中，室温下加入
5 TFA（1.14 g，10 mmol），混合液氩气保护下室温搅拌反应 5 h。LC-MS 检测反应基本完成后，混合物加入饱和碳酸氢钠溶液（20 mL）淬灭，分液，水相再用 DCM（20 mL*3）萃取，合并有机相用饱和氯化钠溶液（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩至干得粗品（412 mg，收率：81.4%）。取该粗品约 30mg 进行 pre-TLC（DCM: MeOH=10:1）纯化，得白色固体产物（9 mg）。

ESI-MS m/z : 541.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 7 2-(4-(3-甲氧基-4-((4-((2'-甲基-3'-氧螺[环丙烷-1,1'-异吲哚啉]-4'-基)氧基)-5-(三氟甲基))嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺（化合物 75）的合成

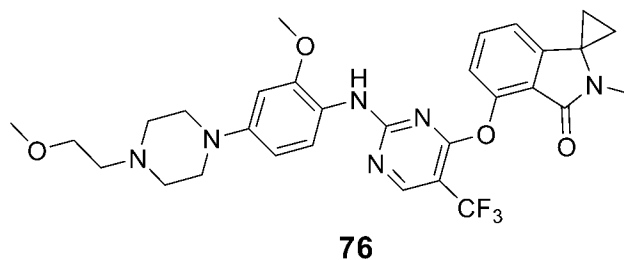


化合物 75 的合成：

将上述化合物 74（54 mg，粗品 0.1 mmol）、无水碳酸钾（36 mg，0.26 mmol）加入到 DMF（2 mL）中，室温下加入 2-氯-N,N-二甲基乙酰胺（10 mg，0.082 mmol），混合液
20 氩气保护下室温搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应基本完成后，混合液 Flash 纯化，冻干，得白色固体产物（11 mg，收率：21%）。

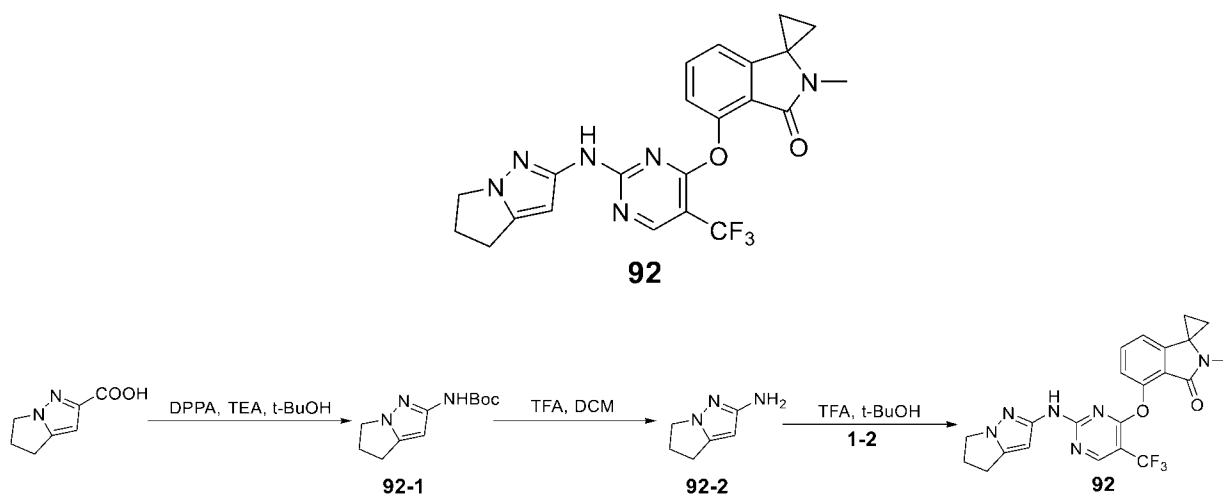
ESI-MS m/z : 626.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 8 4'-((2-((2-甲氧基-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)-2'-甲基螺[环丙烷-1,1'-异吲哚啉]-3'-酮（化合物 76）的合成



以化合物 **74** 和 1-溴-2-甲氧基乙烷为原料, 参考实施例 75 的合成方法得到化合物 **76**。

实施例 9 4'-((2-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)-2'-甲基螺[环丙烷-1,1'-异吲哚啉]-3'-酮 (化合物 **92**) 的合成



92-1 的合成:

- 10 将 5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-羧酸 (500 mg, 3.286 mmol)、DPPA (1.4 g, 4.929 mmol) 和 TEA (665 mg, 6.572 mmol) 加入到叔丁醇 (10 mL) 中, 混合液氩气保护下升温至 80°C 搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应基本完成后, 混合物浓缩, 残留物 Flash 纯化, 萃取, 干燥, 浓缩, 得类白色固体产物 (294 mg, 收率: 33%)。

ESI-MS m/z : 224.0 $[M+H]^+$ 。

15 **92-2 的合成:**

将上述化合物 **92-1** (294 mg, 1.3 mmol) 和 TFA (2 mL) 加入到 DCM (3 mL) 中, 混合液室温搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应基本完成后, 混合物浓缩, 残留物 Flash 纯化, 冻干, 得类白色固体产物 (200 mg, 收率: >100%)。

ESI-MS m/z : 124.0 $[M+H]^+$ 。

20 **化合物 92 的合成:**

将上述化合物 **92-2** (34 mg, 0.145 mmol)、**1-2** (50 mg, 0.121 mmol) 加入到超干

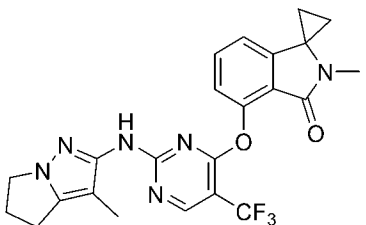
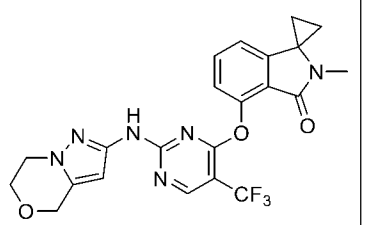
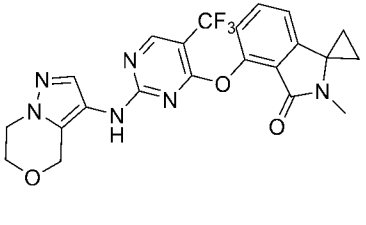
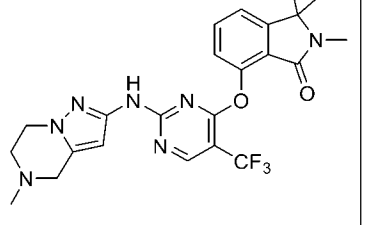
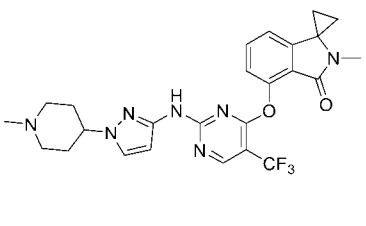
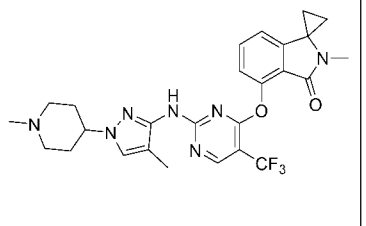
叔丁醇（2 mL）中，室温下加入 TFA (14 mg, 0.121 mmol)，混合液氩气置换保护下升温至 80°C 搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应基本完成后，混合物浓缩，残留物 HPLC 制备纯化，冻干，得类白色固体产物（10 mg，收率：18.1%）。

ESI-MS m/z : 457.1 $[M+H]^+$ 。

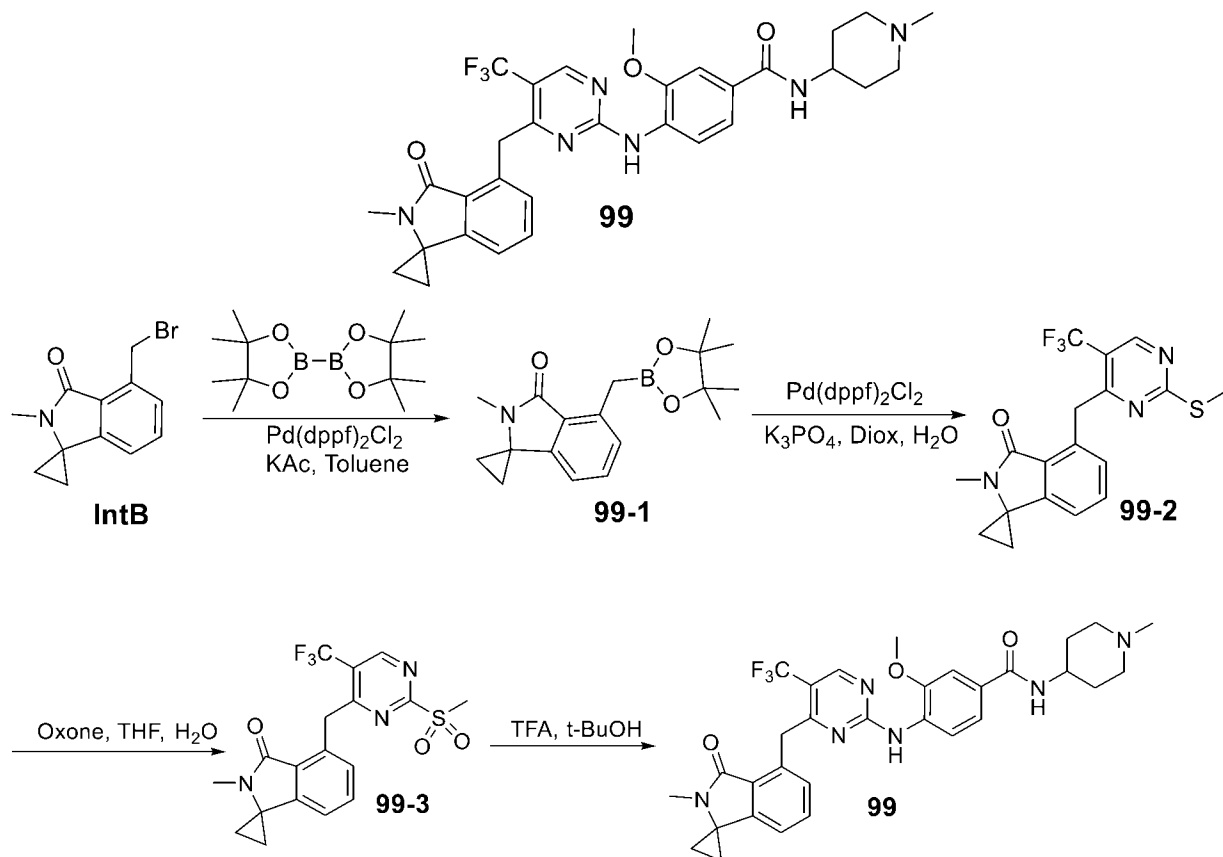
5

采用不同的原料，参考实施例 9 中类似的合成方法，得到表 5 中的目标化合物 93-98。

表 5

化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$	化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$
93		471.2	94		473.2
95		473.2	96		486.2
97		514.2	98		528.2

10 实施例 10 3-甲氧基-4-((4-((2'-甲基-3'-氧螺[环丙烷-1,1'-异吡啶啉]-4'-基)甲基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺（化合物 99）的合成



5 **99-1 的合成:**

将 **IntB** (1 g, 3.76 mmol)、联硼酸频那醇酯 (1.91 g, 7.52 mmol) 和乙酸钾 (1.32 g, 15 mmol) 加入到甲苯 (50 mL) 中, 氩气置换后加入 $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (292 mg, 0.4 mmol)。混合液氩气保护下升至 50°C 搅拌反应 20h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液柱层析纯化得产物 (740 mg, 收率: 62.8%)。

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

99-2 的合成:

将上述化合物 **99-1** (740 mg, 2.363 mmol)、4-氯-2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶 (648 mg, 2, 835 mmol) 和磷酸钾 (1.5 g, 7.09 mmol) 加入到 Diox (20 mL) / 水 (4 mL) 中, 氩气置换后加入 $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (270 mg, 0.37 mmol)。混合液氩气保护下升至 100°C 搅拌反应 16 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩, 残留物 Flash 纯化得产物 (435 mg, 收率: 48.5%)。

ESI-MS m/z : 380.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

99-3 的合成:

20 将上述化合物 **99-2** (430 mg, 1.133 mmol) 加入到 THF(10 mL)/水 (2 mL) 的混合液中, 加入 Oxone (2.8 g, 4.533 mmol), 室温搅拌反应 6 h。LC-MS 检测反应完全后, 体系加水 (20 mL), 再用 EA (20 mL) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤两

次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 得淡棕色固体粗品 (490 mg, 收率: >100%)。

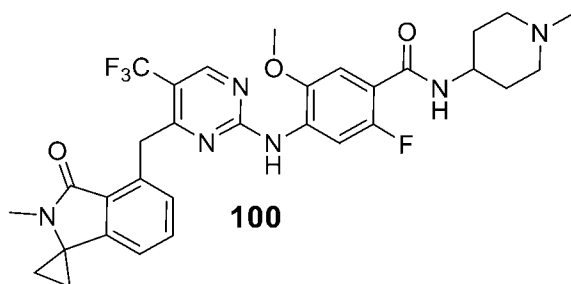
ESI-MS m/z : 412.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 99 的合成:

将上述化合物 **99-3** (53 mg, 0.13 mmol)、**3-1** (41 mg, 0.156 mmol) 加入到超干叔丁醇 (5 mL) 中, 室温下加入 TFA (23 mg, 0.2 mmol), 混合液氩气置换保护下升温至 80°C 搅拌反应 5 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合物浓缩, 残留物 Flash 纯化, 冻干, 得类白色固体产物 (11 mg, 收率: 14.2%)。

ESI-MS m/z : 595.2 $[M+H]^+$ 。

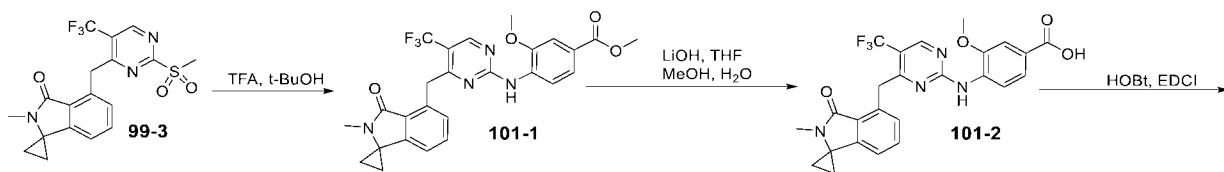
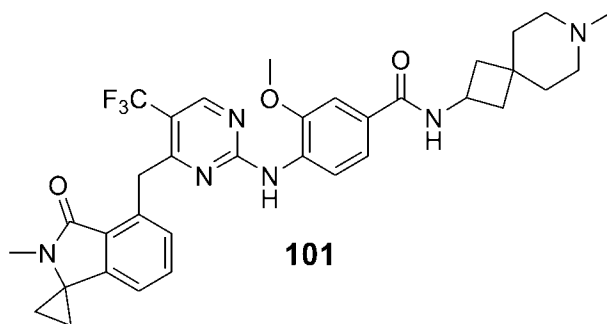
- 10 **实施例 11** 2-氟-5-甲氧基-4-((4-((2'-甲基-3'-氧螺[环丙烷-1,1'-异吡啶啉]-4'-基)甲基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺 (化合物 100) 的合成



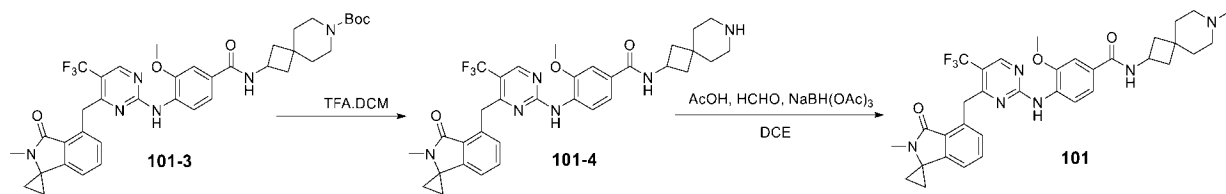
以 4-氨基-2-氟-5-甲氧基苯甲酸和化合物 **99-3** 为原料, 参考**实施例 99** 的方法得到化合物 **100**。

15

- 实施例 12** 3-甲氧基-4-((4-((2'-甲基-3'-氧螺[环丙烷-1,1'-异吡啶啉]-4'-基)甲基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-N-(7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬-2-基)苯甲酰胺 (化合物 101) 的合成



20



101-1 的合成:

将上述化合物 **99-3** (318 mg, 0.65 mmol)、**4-氨基-3-甲氧基苯甲酸甲酯** (141 mg, 0.78 mmol) 加入到超干叔丁醇 (10 mL) 中, 室温下加入 TFA (114 mg, 1.0 mmol), 混合液氩气置换保护下升温至 80°C 搅拌反应 5 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合物浓缩, 残留物 Flash 纯化, 冻干, 得类白色固体产物 (192 mg, 收率: 57.6%)。

ESI-MS m/z : 513.2 $[M+H]^+$ 。

101-2 的合成:

将上述化合物 **101-1** (180 mg, 0.351 mmol) 加入到 THF (5 mL) / MeOH (2 mL) / 水 (2 mL) 中, 室温下加入一水合氢氧化锂 (147 mg, 3.51 mmol), 混合液室温搅拌反应 6 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩至剩余少量, 后加入水 (10 mL), 用 2N HCl aq 调 pH 至 2~3, EA (20 mL * 3) 萃取三次, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (10 mL * 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 得淡棕色固体产物 (142 mg, 收率: 81.2%)。

ESI-MS m/z : 499.2 $[M+H]^+$ 。

101-3 的合成:

将上述化合物 **101-2** (50 mg, 0.10 mmol), **2-氨基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯** (24 mg, 0.10 mol), HOBt (21 mg, 0.155 mmol), EDCI (30 mg, 0.155 mg) 和 DIPEA (39 mg, 0.302 mmol) 加入到 DMF (5 mL) 中, 混合物氩气置换保护, 后室温下搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液加入水 (10 mL), EA (10 mL * 3) 萃取三次, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (10 mL * 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 得淡棕色固体产物 (80 mg, 收率: >100%, 粗品)。

ESI-MS m/z : 721.3 $[M+H]^+$ 。

101-4 的合成:

将上述化合物 **101-3** (80 mg, 粗品, 0.10 mmol) 加入到 DCM (5 mL) 中, 室温下加入 TFA (114 mg, 1 mmol), 混合液氩气保护下室温搅拌反应 5 h。LC-MS 检测反应基本完成后, 混合物加入饱和碳酸氢钠溶液 (5 mL) 淬灭, 分液, 水相再用 DCM (10 mL * 3) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干

得粗品 (63 mg, 收率: 100%)。

ESI-MS m/z : 621.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 101 的合成:

将上述化合物 **101-3** (63 mg, 0.1 mmol) 加入到 DCE (5 mL) 中, 室温下加入冰乙酸 (12 mg, 0.2 mmol) 和甲醛水溶液 (41 mg, 37%, 0.5 mmol), 混合液室温搅拌反应 30 min。后加入 $NaBH(OAc)_3$ (106 mg, 0.5 mmol), 混合液继续室温搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩, 残留物 HPLC 制备纯化, 冻干, 得类白色固体产物 (9 mg, 收率 14.2%)。

ESI-MS m/z : 635.3 $[M+H]^+$ 。

10

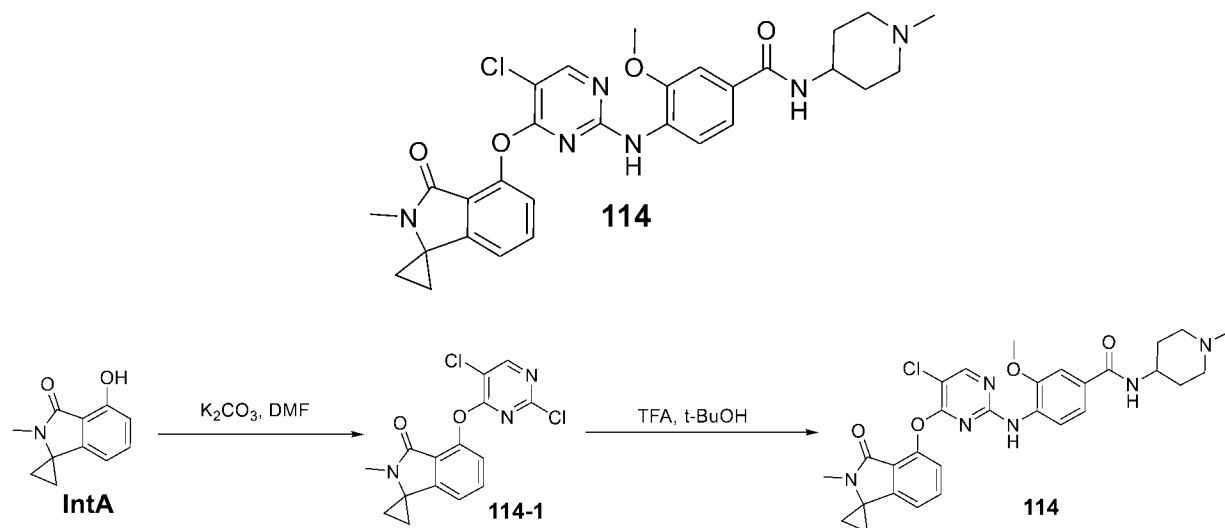
采用不同的原料, 参考实施例 12 中类似的合成方法, 得到表 6 中的目标化合物 **102-113**。

表 6

化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$	化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$
102		653.3	103		635.3
104		635.3	105		637.2
106		649.3	107		663.3

108		635.3	109		635.3
110		636.3	111		553.2
112		540.2	113		636.3

实施例 13 4-((5-氯-4-((2'-甲基-3'-氧螺[环丙烷-1,1'-异吡啶]-4'-基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺 (化合物 114) 的合成



114-1 的合成:

IntA (378 mg, 2.0 mmol), 2,4,5-三氯嘧啶 (403 mg, 2.2 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 并加入无水碳酸钾 (828 mg, 6.0 mmol), 混合液室温搅拌过夜。

10 LC-MS 监测反应完全后, 反应液倒入水 (20 mL) 中, 析出大量固体。室温搅拌 30 min,

过滤，滤饼用水洗涤，后真空干燥，得到白色固体产物粗品（544 mg，收率： 80.9%）。

ESI-MS m/z : 336.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 114 的合成：

上述粗品 **114-1**（50 mg，0.149 mmol）溶于 DCM（25 mL）中，室温下加入 m-CPBA（2.12 g，12.3 mmol）。混合液氩气保护下室温搅拌反应 1 h，后补加 m-CPBA（2.12 g，12.3 mmol）并继续室温搅拌反应 2 h。LC-MS 监测反应完全后，过滤。滤液加入 DCM（100 mL）、饱和硫代硫酸钠溶液（50 mL）室温搅拌 20 min，分液，有机相再用饱和硫代硫酸钠溶液（50 mL）、饱和碳酸氢钠溶液（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，残留物用 100-200 目硅胶柱纯化（洗脱梯度 PE/EA=2:1→DCM/EA=2: 1）得到白色固体产物（1.67 g，收率： 64.2%）

ESI-MS m/z : 414.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 114 的合成：

上述粗品 **114-1**（50 mg，0.149 mmol）、**3-1**（47 mg，0.18 mmol）溶于超干叔丁醇（5 mL）中，后加入 TFA（23 mg，0.2 mmol），混合液氩气保护下加热回流 24h。LC-MS 监测反应完全后，反应液加饱和碳酸氢钠溶液（5 mL）淬灭，减压浓缩，残留物 Flash 纯化，冻干，得到白色固体产物（12 mg，收率： 14.3%）

ESI-MS m/z : 563.0 $[M+H]^+$ 。

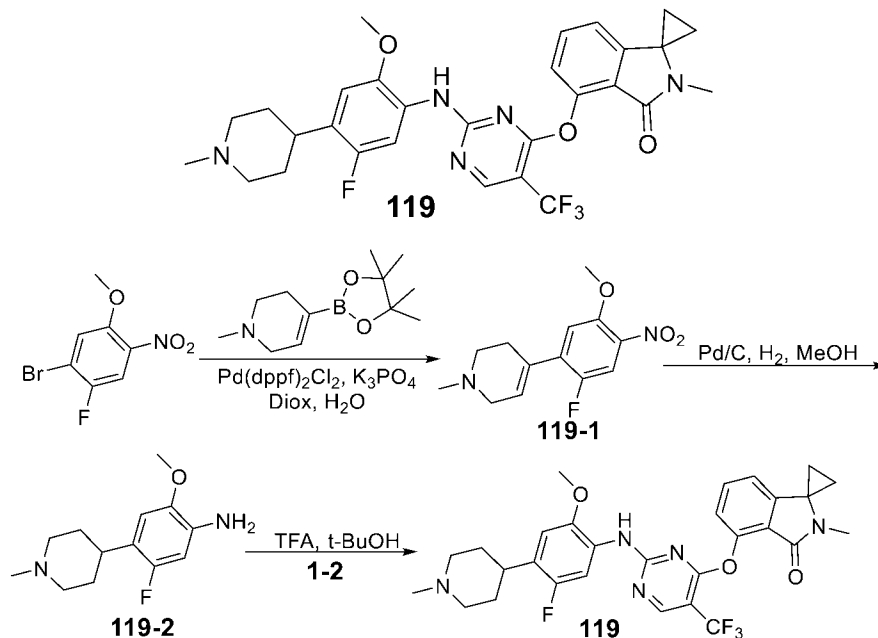
采用不同的原料，参考实施例 13 中类似的合成方法，得到表 7 中的目标化合物 **115-**

118。

表 7

化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$	化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$
115		543.2	116		607.1
117		581.0	118		578.0

实施例 14 4'-((2-((5-氟-2-甲氧基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)胺)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)-2'-甲基螺[环丙烷-1,1'-异吲哚啉]-3'-酮 (化合物 119) 的合成



5

119-1 的合成:

将上述化合物 **1-溴-2-氟-5-甲氧基-4-硝基苯** (375 mg, 1.5 mmol)、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯 (446 mg, 2.0 mmol)、K₃PO₄ (636 mg, 3.0 mmol) 加入到 Diox (10 mL) 和水 (4 mL) 中, 氩气置换后加入 Pd(dppf)₂Cl₂ (140 mg, 0.15 mmol)。混合液氩气保护下升至 80°C 搅拌反应 20h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液过滤。滤饼用 EA (40 mL) 洗涤, 滤液加入水 (20 mL), 搅拌, 分液, 水相再用 EA (20 mL) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 浓缩。残留物柱层析纯化得产物 (256 mg, 收率: 64%)。

ESI-MS m/z: 267.1 [M+H]⁺。

119-2 的合成:

将上述化合物 **119-2** (256 mg, 0.962 mmol) 和 10% Pd/C (54 mg) 加入到 MeOH (10 mL) 中, H₂ 置换 3 次后室温常压下搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液过滤, 滤液浓缩至干, 得紫色油状产物 (253 mg, 收率: 100%)。

ESI-MS m/z: 239.1 [M+H]⁺。

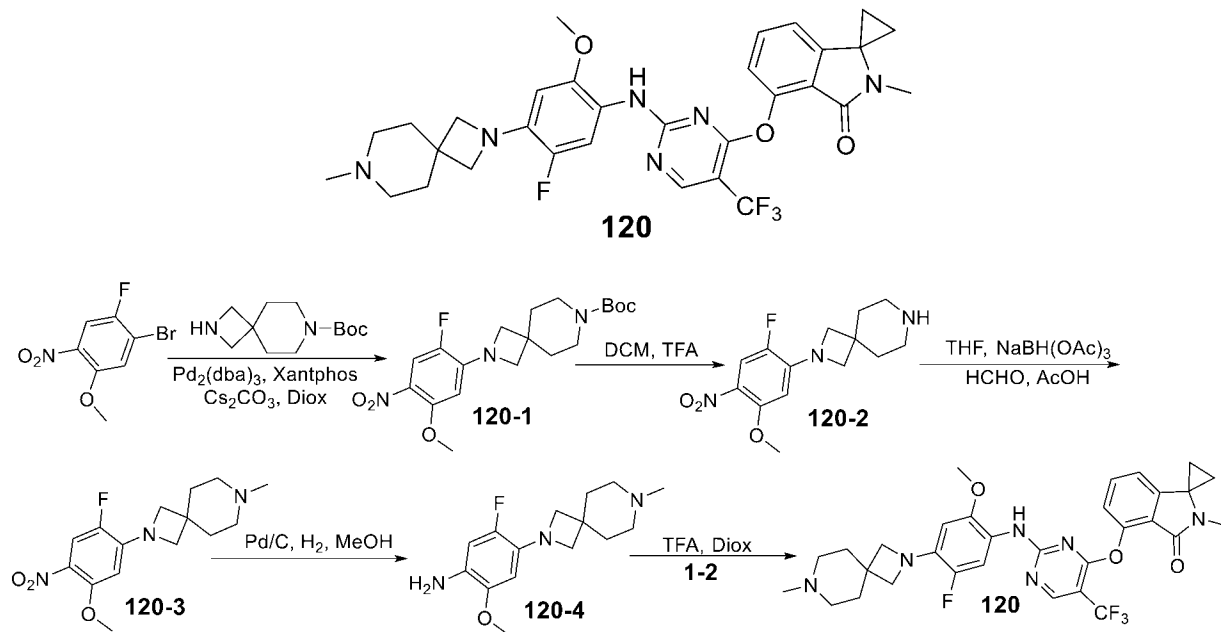
化合物 119 的合成:

将上述化合物 **119-2** (76 mg, 0.20 mmol)、**1-2** (82 mg, 0.20 mmol) 加入到 Diox (5 mL) 中, 室温下加入 TFA (25 mg, 0.22 mmol), 混合液氩气置换保护下升温至 90°C 搅拌反应 3 h。LC-MS 检测有产物, 混合物浓缩, 残留物 Flash 纯化, 冻干, 得灰白色固

体产物 (13 mg, 收率: 11.4%)。

ESI-MS m/z : 572.2 $[M+H]^+$ 。

5 实施例 15 4'-((2-((5-氟-2-甲氧基-4-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)-2'-甲基螺[环丙烷-1,1'-异吲哚啉]-3'-酮 (化合物 120) 的合成



120-1 的合成:

10 将上述化合物 **1-溴-2-氟-5-甲氧基-4-硝基苯** (770 mg, 3.079 mmol)、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯 (697 mg, 3.079 mmol)、Xantphos (178 mg, 0.308 mmol) 和碳酸铯 (2.0 g, 6.158 mmol) 加入到 Diox (10 mL) 中, 氩气置换后加入 $Pd_2(dba)_3$ (141 mg, 0.154 mmol)。混合液氩气保护下升至 100°C 搅拌反应 20h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液过滤。滤饼用 EA (40 mL) 洗涤, 滤液加入水 (20 mL), 搅拌, 分液, 水相再用 EA (20 mL) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 浓缩。残留物柱层析纯化得产物 (890 mg, 收率: 73.1%)。

ESI-MS m/z : 396.2 $[M+H]^+$ 。

120-2 的合成:

20 将上述化合物 **120-1** (400 mg, 1.012 mmol) 和 TFA (1 mL) 加入到 DCM (2 mL) 中, 氩气置换室温搅拌反应 2h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩得粗产物 (701 mg, 收率: >100%)。

ESI-MS m/z : 296.1 $[M+H]^+$ 。

120-3 的合成:

将上述化合物 **120-2** (701 mg, 粗品, 1.012 mmol) 和 DIPEA (404 mg, 3.135 mmol) 加入到 THF (10 mL)/MeOH (2 mL) 中, 室温下搅拌 10 min。后加入冰乙酸 (137 mg, 2.276 mmol) 和甲醛水溶液 (100 mg, 37%, 1.23 mmol), 混合液室温搅拌反应 20 min。后加入 NaBH(OAc)₃ (434 mg, 2.049 mmol), 混合液继续室温搅拌反应 1 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩, 残留物 Flash 纯化得黄色固体产物 (305 mg, 收率: 97.5%)。

ESI-MS m/z: 310.1 [M+H]⁺。

120-4 的合成:

将上述化合物 **120-3** (305 mg, 0.987 mmol) 和 10% Pd/C (34 mg) 加入到 MeOH (10 mL) 中, H₂ 置换 3 次后室温常压下搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液过滤, 滤液浓缩至干, 得紫黑色油状产物 (303 mg, 收率: 100%)。

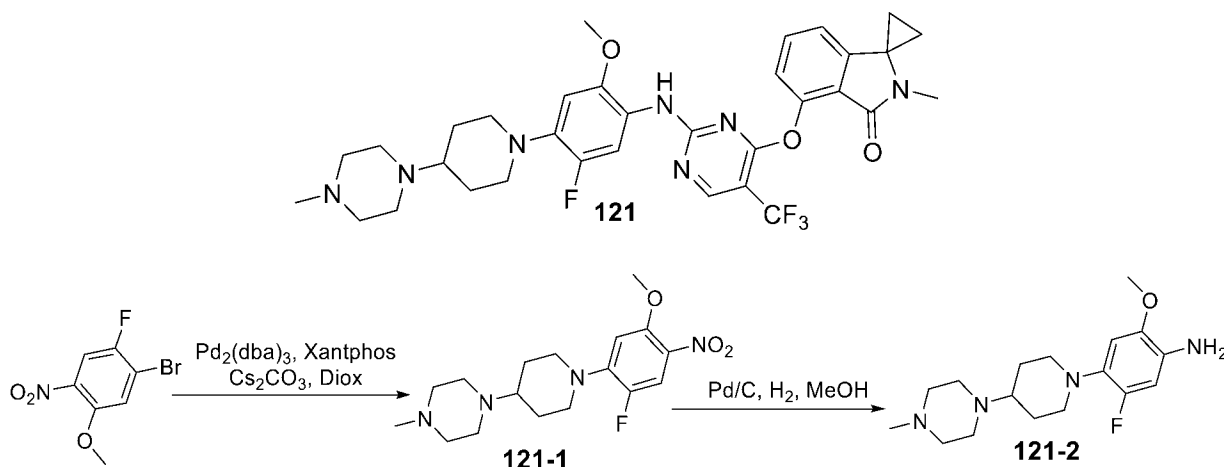
ESI-MS m/z: 280.1 [M+H]⁺。

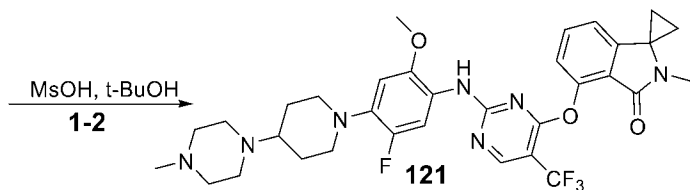
化合物 120 的合成:

将上述化合物 **120-4** (135 mg, 0.483 mmol)、**1-2** (200 mg, 0.483 mmol) 加入到 Diox (10 mL) 中, 室温下加入 TFA (66 mg, 0.58 mmol), 混合液氟气置换保护下升温至 90°C 搅拌反应 3 h。LC-MS 检测反应有产物, 混合物浓缩, 残留物 Flash 纯化, 冻干, 得灰白色固体产物 (35 mg, 收率: 11.8%)。

ESI-MS m/z: 613.2 [M+H]⁺。

实施例 16 4'-((2-((5-氟-2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)-2'-甲基螺[环丙烷-1,1'-异吡啶啉]-3'-酮 (化合物 121) 的合成



**121-1 的合成:**

将上述化合物 **1-溴-2-氟-5-甲氧基-4-硝基苯** (1.0 g, 4.0 mmol)、1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌啶 (733 mg, 4.0 mmol)、Xantphos (231 mg, 0.4 mmol) 和碳酸铯 (2.6 g, 8.0 mmol) 加入到 Diox (20 mL) 中, 氩气置换后加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (183 mg, 0.20 mmol)。混合液氩气保护下升至 100°C 搅拌反应 20h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液过滤。滤饼用 DCM (50 mL) 洗涤, 滤液加入水 (50 mL), 搅拌, 分液, 水相再用 DCM (50 mL) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 浓缩。残留物 Flash 纯化得黄色固体产物 (715 mg, 收率: 50.7%)。

ESI-MS m/z : 353.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

121-2 的合成:

将上述化合物 **121-1** (715 mg, 2.03 mmol) 和 10% Pd/C (70 mg) 加入到 MeOH (10 mL) 中, H_2 置换 3 次后室温常压下搅拌反应 4 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液过滤, 滤液浓缩至干, 得紫黑色固体产物 (641 mg, 收率: 98%)。

ESI-MS m/z : 323.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 121 的合成:

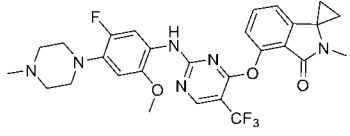
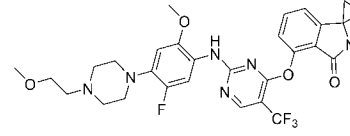
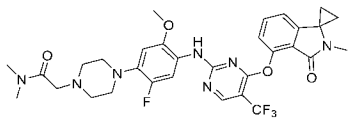
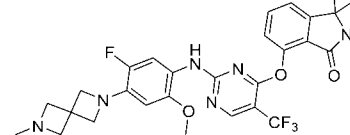
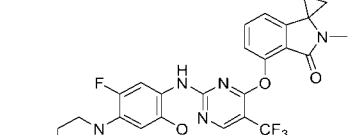
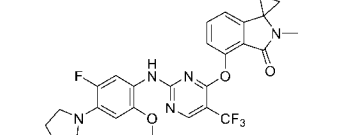
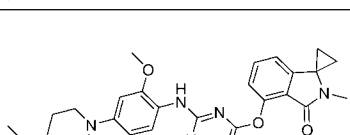
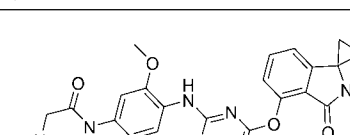
将上述化合物 **121-2** (510 mg, 1.582 mmol)、**1-2** (654 mg, 1.582 mmol) 加入到 t-BuOH (10 mL) 中, 室温下加入 MsOH (273 mg, 2.847 mmol), 混合液氩气置换保护下升温至 90°C 搅拌反应 6 h。LC-MS 检测反应有产物, 混合物浓缩。残留物 Flash 纯化, 不纯物再用 HPLC 制备纯化, 冻干, 得灰白色固体产物 (405 mg, 收率: 39%)。

ESI-MS m/z : 656.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

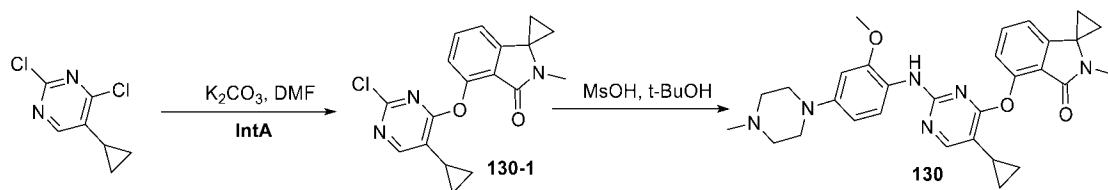
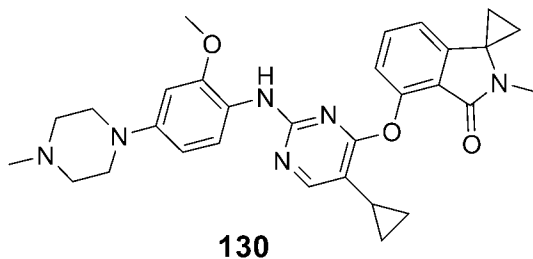
采用不同的原料, 参考实施例 7、8 和实施例 15、16 中类似的合成方法, 得到表 8 中的目标化合物 **122-129**。

表 8

化合物	结构式	MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$	化合物	结构式	MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$
-----	-----	--------------------------------	-----	-----	--------------------------------

122		573.2	123		617.2
124		644.2	125		585.2
126		613.2	127		613.2
128		601.2	129		587.2

实施例 17 4'-((5-环丙基-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)-2'-甲基螺[环丙烷-1,1'-异吲哚啉]-3'-酮 (化合物 130) 的合成



130-1 的合成:

将化合物 **2,4-二氯-5-环丙基嘧啶** (500 mg, 2.646 mmol)、**IntA** (500 mg, 2.646 mmol) 加入到 DMF (5 mL) 中, 氩气保护下冰浴降温至 0~5°C, 后加入碳酸钾 (750 mg, 5.435 mmol), 混合液 0~5°C 搅拌反应 30 分钟后升至室温, 继续搅拌反应 5 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液加入水 (10 mL), 搅拌 15 min 后过滤, 滤饼水洗, 后真空干燥得产物 (622 mg, 收率: 68.8%)。

10

ESI-MS m/z : 342.1 $[M+H]^+$ 。

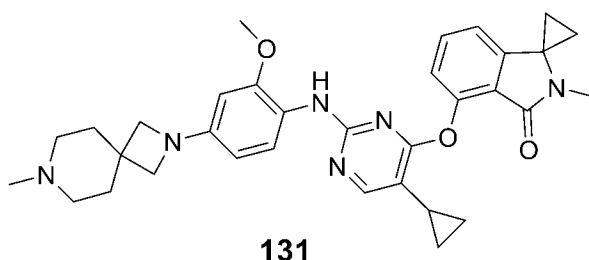
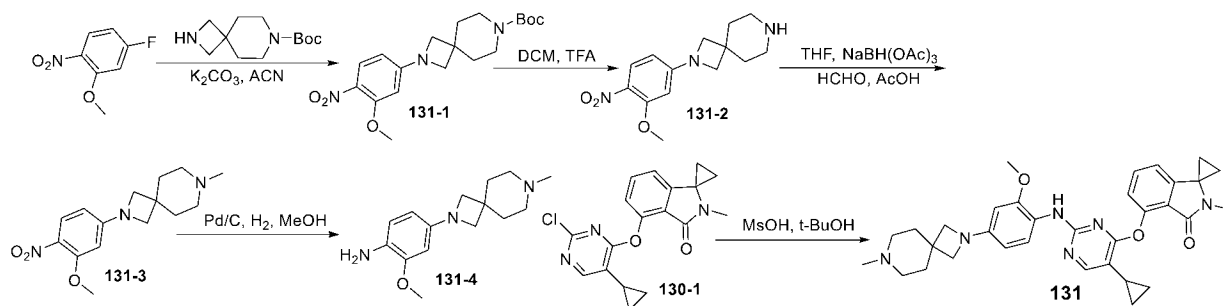
化合物 130 的合成:

将上述化合物 **130-1** (100 mg, 0.293 mmol)、**2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺** (78 mg, 0.352 mmol) 加入到 t-BuOH (5 mL) 中, 室温下加入 MsOH (51 mg, 0.531 mmol), 混合液氩气置换保护下升温至 90°C 搅拌反应 6 h。LC-MS 检测反应有产物, 混合物浓缩。

5 残留物 Flash 纯化, 不纯物再用 pre-TLC 纯化, 得灰白色固体产物 (15 mg, 收率: 9.72%)。

ESI-MS m/z: 527.2 [M+H]⁺。

实施例 18 4'-((5-环丙基-2-((2-甲氧基-4-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)-2'-甲基螺[环丙烷-1,1'-异吡啶啉]-3'-酮 (化合物 131) 的合成

**131****131-1 的合成:**

将上述化合物 **4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯** (794 mg, 4.64 mmol)、**2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯** (1 g, 4.42 mmol) 和无水碳酸钾 (1.3 g, 9.28 mmol) 加入到乙腈 (10 mL) 中, 氩气置换后升至 85°C 搅拌反应 40 h。LC-MS 检测反应基本完成后, 混合液浓缩。残留物加入 EA (20 mL), 水 (20 mL), 搅拌, 分液, 水相再用 EA (20 mL) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 浓缩。残留物柱层析纯化得产物 (1.5 g, 收率: 90%)。

ESI-MS m/z: 378.2 [M+H]⁺。

131-2 的合成:

将上述化合物 **131-1** (680 mg, 1.8 mmol) 和 TFA (2 mL) 加入到 DCM (4 mL) 中, 氩气置换室温搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩, 残留物加入 EA

(5 mL)、PE (5 mL)室温搅拌 30 min 后过滤，滤饼真空干燥，得黄色固体产物（730 mg，收率：>100%）。

ESI-MS m/z : 278.1 $[M+H]^+$ 。

131-3 的合成：

- 5 将上述化合物 **131-2**（730 mg，1.8 mmol）和 DIPEA (233 mg，1.8 mmol) 加入到 THF (20 mL)/MeOH (4 mL) 中，室温下搅拌 10 min。后加入冰乙酸（216 mg，3.6 mmol）和甲醛水溶液（175 mg，37%，2.16 mmol），混合液室温搅拌反应 20 min。后加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ （763 mg，3.6 mmol），混合液继续室温搅拌反应 1 h。LC-MS 检测反应完成后，混合液浓缩，残留物 Flash 纯化得黄色泡沫状固体产物（516 mg，收率：98%）。

- 10 ESI-MS m/z : 292.1 $[M+H]^+$ 。

131-4 的合成：

将上述化合物 **131-3**（512 mg，1.757 mmol）和 10% Pd/C (50 mg) 加入到 MeOH (10 mL) 中， H_2 置换 3 次后室温常压下搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完成后，混合液过滤，滤液浓缩至干，得紫黑色油状产物（460 mg，收率：100%）。

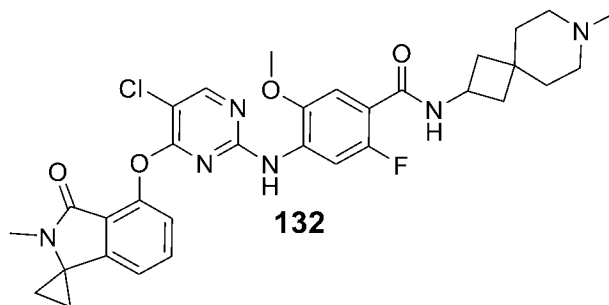
- 15 ESI-MS m/z : 262.1 $[M+H]^+$ 。

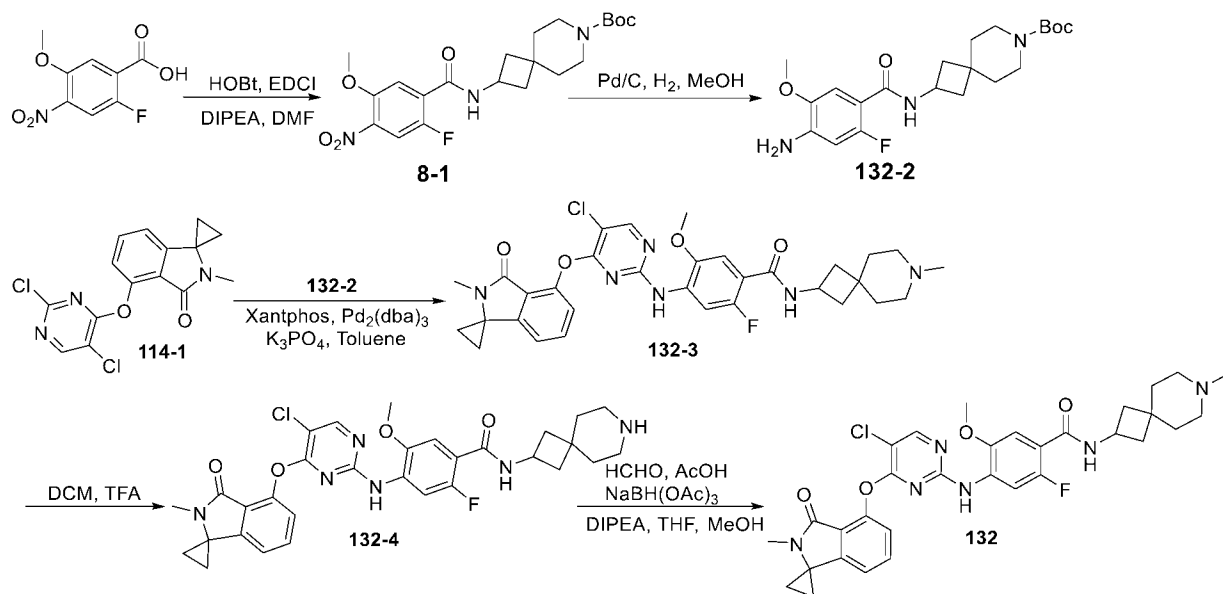
化合物 131 的合成：

- 将上述化合物 **130-1**（100 mg，0.293 mmol）、**131-4**（92 mg，0.352 mmol）加入到 *t*-BuOH（5 mL）中，室温下加入 MsOH (51 mg，0.531 mmol)，混合液氩气置换保护下升温至 90°C 搅拌反应 6 h。LC-MS 检测反应有产物，混合物浓缩。残留物 Flash 纯化，不
20 纯物再用 pre-HPLC 纯化，冻干，得灰白色固体产物（13 mg，收率：7.83%）。

ESI-MS m/z : 567.3 $[M+H]^+$ 。

实施例 19 4-((5-氯-4-((2'-甲基-3'-氧螺[环丙烷-1,1'-异吡啶啉]-4'-基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氟-5-甲氧基-N-(7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯甲酰胺（化合物 132）的合成





8-1 的合成:

将 2-氟-5-甲氧基-4-硝基苯甲酸 (1.22 g, 4.16 mmol), 2-氨基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯 (1.0 g, 4.16 mol), HOBt (840 mg, 6.2 mmol), EDCI (1.2 g, 6.2 mmol) 和 DIPEA (2.2 mL) 加入到 DMF (20 mL) 中, 混合物氩气置换保护, 后室温下搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液中加入水 (40 mL), 室温搅拌 30 min 后过滤, 滤饼水洗, 真空干燥, 得产物 (1.9 g, 收率: >100%)。

ESI-MS m/z : 438.2 $[M+H]^+$ 。

132-2 的合成:

上述化合物 8-1 (900 mg, 2.06 mmol) 和 10% Pd/C (90 mg) 加入到 MeOH/THF (10 mL/10 mL) 中, H₂ 置换 3 次后室温常压下搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液过滤, 滤液浓缩至干, 得浅灰色泡沫状固体产物 (880 mg, 收率: >100%)。

ESI-MS m/z : 408.2 $[M+H]^+$ 。

132-3 的合成:

将上述化合物 132-2 (315 mg, 0.773 mmol) 和化合物 114-1 (200 mg, 0.595 mmol)、Xantphos (69 mg, 0.119 mmol) 和无水磷酸钾 (379 mg, 1.785 mmol) 加入到甲苯 (10 mL) 中, 氩气置换后加入 Pd₂(dba)₃ (54 mg, 0.06 mmol)。混合液氩气保护下升温至 100°C 搅拌反应 8 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液直接上样, 经硅胶柱层析纯化得黄棕色固体产物 (95 mg, 收率: 22.6%)。

ESI-MS m/z : 707.3 $[M+H]^+$ 。

132-4 的合成:

将上述化合物 **132-3** (95 mg, 0.134 mmol) 和 TFA (0.3 mL) 加入到 DCM (5 mL) 中, 氩气置换室温搅拌反应 2h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩得粗产物 (172 mg, 收率: >100%)。

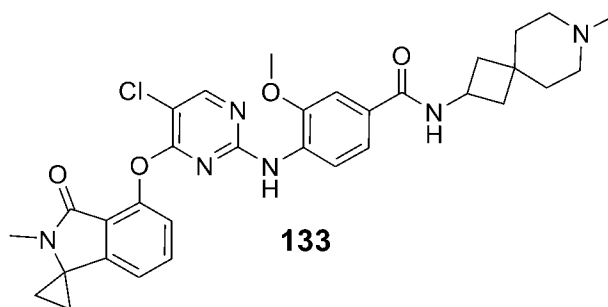
ESI-MS m/z : 607.2 $[M+H]^+$ 。

5 化合物 **132** 的合成:

将上述化合物 **132-4** (172 mg, 粗品, 0.134 mmol) 和 DIPEA (168 mg, 1.3 mmol) 加入到 THF (5 mL)/MeOH (1 mL) 中, 室温下搅拌 10 min。后加入冰乙酸 (16 mg, 0.27 mmol) 和甲醛水溶液 (17 mg, 37%, 0.204 mmol), 混合液室温搅拌反应 20 min。后加入 $NaBH(OAc)_3$ (57 mg, 0.27 mmol), 混合液继续室温搅拌反应 1 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩, 残留物 Flash 纯化得类白色固体产物 (32 mg, 收率: 38.4%)。

ESI-MS m/z : 621.2 $[M+H]^+$ 。

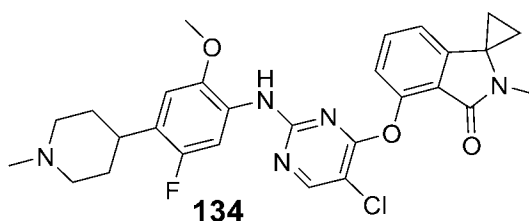
实施例 20 4'-((5-氯-4-((2'-甲基-3'-氧螺环[环丙烷-1,1'-异吡啶啉]-4'-基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)-3-甲氧基-N-(7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬-2-基)苯甲酰胺 (化合物 **133**) 的合成

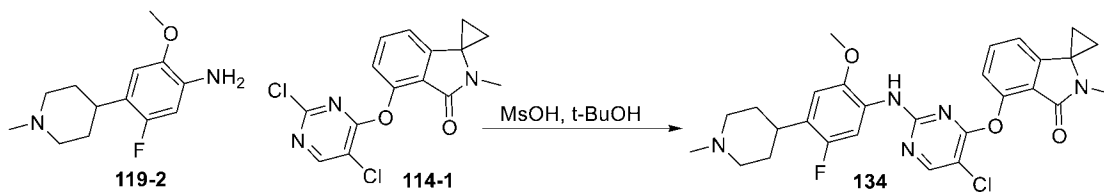


15

以 3-甲氧基-4-硝基苯甲酸为原料, 参考实施例 132 的类似合成方法, 得到目标化合物 **133**。

实施例 21 4'-((5-氯-2-((5-氟-2-甲氧基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)-2'-甲基螺[环丙烷-1,1'-异吡啶啉]-3'-酮 (化合物 **134**) 的合成



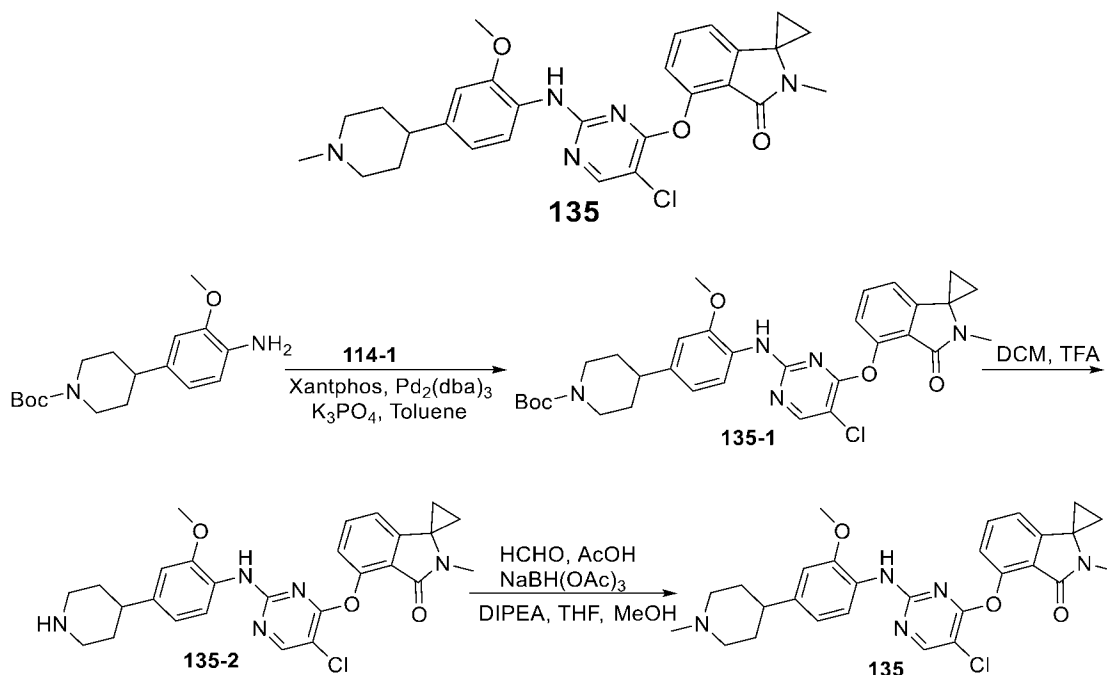


化合物 134 的合成:

将上述化合物 **114-1** (80 mg, 0.238 mmol)、**119-2** (68 mg, 0.286 mmol) 加入到 t-BuOH (5 mL) 中, 室温下加入 MsOH (34 mg, 0.354 mmol), 混合液氩气置换保护下升温至 90°C 搅拌反应 6 h。LC-MS 检测反应有产物, 混合物浓缩。残留物 Flash 纯化, 不纯物再用 pre-HPLC 纯化, 冻干, 得灰白色固体产物 (16 mg, 收率: 12.5%)。

ESI-MS m/z : 538.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 22 4'-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)-2'-甲基螺[环丙烷-1,1'-异吲哚啉]-3'-酮 (化合物 **135**) 的合成



135-1 的合成:

将 4-(4-氨基-3-甲氧基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (237 mg, 0.773 mmol) 和化合物 **114-1** (200 mg, 0.595 mmol)、Xantphos (69 mg, 0.119 mmol) 和无水磷酸钾 (379 mg, 1.785 mmol) 加入到甲苯 (10 mL) 中, 氩气置换后加入 $Pd_2(dba)_3$ (54 mg, 0.06 mmol)。混合液氩气保护下升温至 100°C 搅拌反应 8 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液直接上样, 经硅胶柱层析纯化得黄棕色固体产物 (198 mg, 收率: 54.9%)。

ESI-MS m/z : 606.2 $[M+H]^+$ 。

135-2 的合成:

将上述化合物 **135-1** (198 mg, 0.327 mmol) 和 TFA (0.5 mL) 加入到 DCM (10 mL) 中, 氩气置换室温搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩得粗产物 (271 mg, 收率: >100%)。

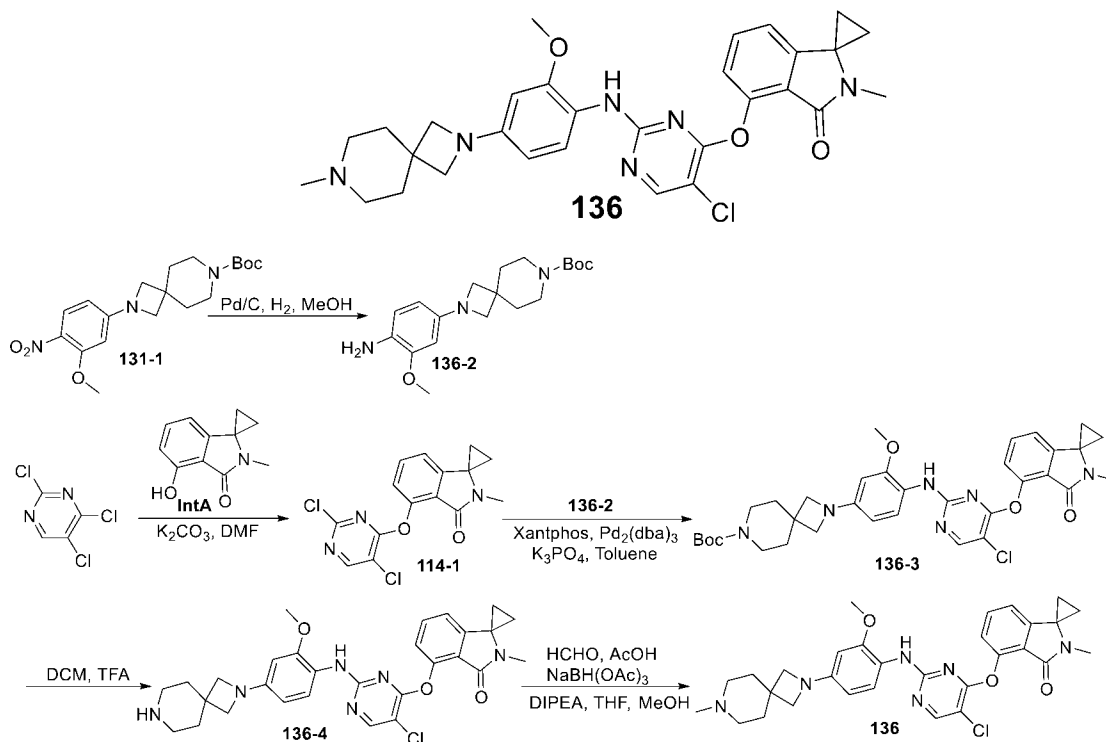
ESI-MS m/z : 506.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 135 的合成:

将上述化合物 **135-2** (141 mg, 粗品, 0.17 mmol) 和 DIPEA (168 mg, 1.3 mmol) 加入到 THF (5 mL)/MeOH (1 mL) 中, 室温下搅拌 10 min。后加入冰乙酸 (20 mg, 0.33 mmol) 和甲醛水溶液 (17 mg, 37%, 0.204 mmol), 混合液室温搅拌反应 20 min。后加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (72 mg, 0.34 mmol), 混合液继续室温搅拌反应 1 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩, 残留物 Flash 纯化得黄色固体产物 (47 mg, 收率: 53.2%)。

ESI-MS m/z : 520.2 $[M+H]^+$ 。

15 实施例 23 4'-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)-2'-甲基螺[环丙烷-1,1'-异吲哚啉]-3'-酮(化合物 136)的合成



136-2 的合成:

上述化合物 **131-1** (500 mg, 1.325 mmol) 和 10% Pd/C (50 mg) 加入到 MeOH/THF (10 mL / 4 mL) 中, H_2 置换 3 次后室温常压下搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应完成后, 混

合液过滤，滤液浓缩至干，得紫黑色泡沫状固体产物（450 mg，收率：96%）。

ESI-MS m/z : 348.1 $[M+H]^+$ 。

114-1 的合成：

5 将化合物 **2,4,5-三氯嘧啶**（500 mg，2.73 mmol）、**IntA**（516 mg，2.73 mmol）加入到 DMF（5 mL）中，氩气保护下冰浴降温至 0~5°C，后加入碳酸钾（755 mg，5.46 mmol），混合液 0~5°C 搅拌反应 1 h。LC-MS 检测反应完成后，混合液加入水（10 mL），搅拌 15 min 后过滤，滤饼水洗，后真空干燥得产物（836 mg，收率：91%）。

ESI-MS m/z : 336.0 $[M+H]^+$ 。

136-3 的合成：

10 将上述化合物 **136-2**（269 mg，0.773 mmol）和化合物 **114-1**（200 mg，0.595 mmol）、Xantphos（69 mg，0.119 mmol）和无水磷酸钾（379 mg，1.785 mmol）加入到甲苯（10 mL）中，氩气置换后加入 $Pd_2(dba)_3$ （54 mg，0.06 mmol）。混合液氩气保护下升温至 100°C 搅拌反应 8 h。LC-MS 检测反应完成后，混合液直接上样，经硅胶柱层析纯化得黄棕色固体产物（110 mg，收率：28%）。

15 ESI-MS m/z : 647.3 $[M+H]^+$ 。

136-4 的合成：

将上述化合物 **136-3**（110 mg，0.17 mmol）和 TFA（0.3 mL）加入到 DCM（5 mL）中，氩气置换室温搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应完成后，混合液浓缩得粗产物（241 mg，收率：>100%）。

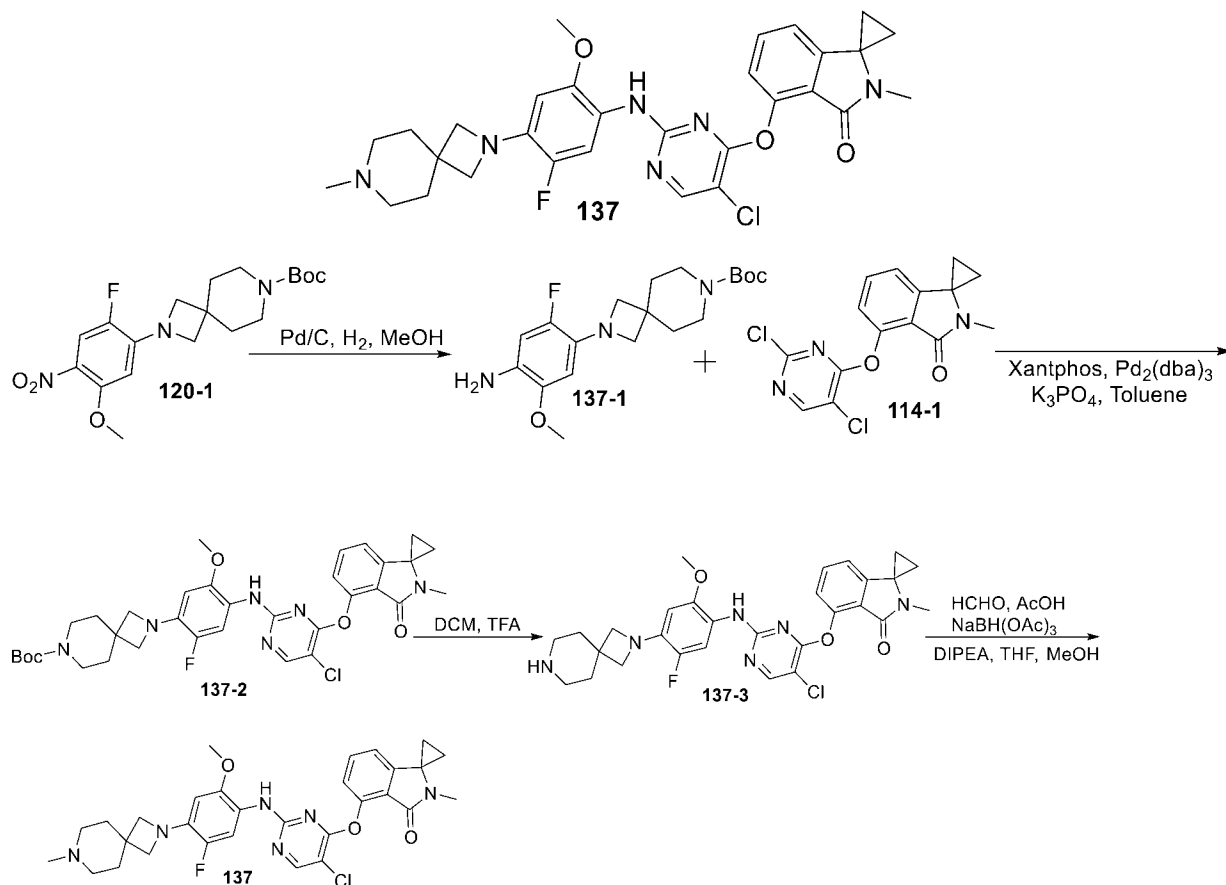
20 ESI-MS m/z : 547.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 136 的合成：

将上述化合物 **136-4**（241 mg，粗品，0.17 mmol）和 DIPEA（168 mg，1.3 mmol）加入到 THF（5 mL）/MeOH（1 mL）中，室温下搅拌 10 min。后加入冰乙酸（20 mg，0.33 mmol）和甲醛水溶液（17 mg，37%，0.204 mmol），混合液室温搅拌反应 20 min。后加入
25 $NaBH(OAc)_3$ （72 mg，0.34 mmol），混合液继续室温搅拌反应 1 h。LC-MS 检测反应完成后，混合液浓缩，残留物 Flash 纯化得黄色固体产物（79 mg，收率：82.8%）。

ESI-MS m/z : 561.3 $[M+H]^+$ 。

30 实施例 24 4'-((5-氯-2-((5-氟-2-甲氧基-4-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)-2'-甲基螺[环丙烷-1,1'-异吲哚啉]-3'-酮（化合物 137）的合成



5 137-1 的合成:

上述化合物 **120-1** (1.2 g, 3.0 mmol) 和 10% Pd/C (120 mg) 加入到 MeOH/ THF (10 mL/ 10 mL) 中, H₂ 置换 3 次后室温常压下搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液过滤, 滤液浓缩至干, 得紫黑色泡沫状固体产物 (1.1 g, 收率: 98%)。

ESI-MS *m/z*: 366.2 [M+H]⁺。

10 137-2 的合成:

将上述化合物 **137-1** (283 mg, 0.774 mmol) 和化合物 **114-1** (200 mg, 0.595 mmol)、Xantphos (69 mg, 0.119 mmol) 和无水磷酸钾 (379 mg, 1.785 mmol) 加入到甲苯 (10 mL) 中, 氩气置换后加入 Pd₂(dba)₃ (54 mg, 0.06 mmol)。混合液氩气保护下升温至 100°C 搅拌反应 8 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液直接上样, 经硅胶柱层析纯化得黄棕色胶状产物 (213 mg, 收率: 46%)。

ESI-MS *m/z*: 665.4 [M+H]⁺。

15 137-3 的合成:

将上述化合物 **137-2** (213 mg, 0.32 mmol) 和 TFA (0.5 mL) 加入到 DCM (5 mL) 中, 氩气置换室温搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩得粗产物 (361 mg, 收率: >100%)。

ESI-MS m/z : 565.3 $[M+H]^+$ 。

化合物 137 的合成:

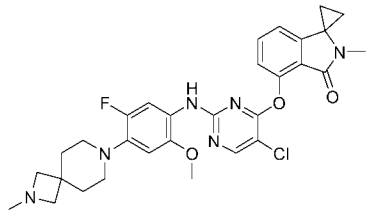
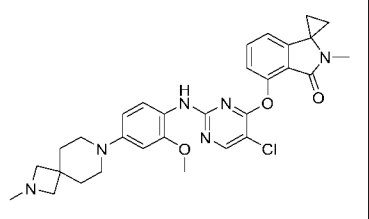
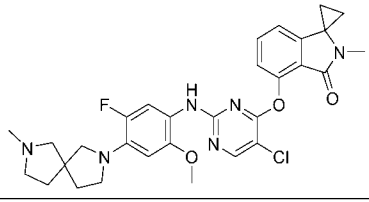
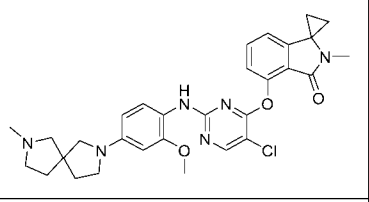
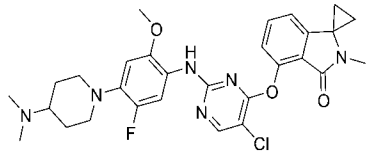
将上述化合物 **137-3** (361 mg, 粗品, 0.32 mmol) 和 DIPEA (223 mg, 1.73 mmol) 加入到 THF (5 mL)/MeOH (1 mL) 中, 室温下搅拌 10 min。后加入冰乙酸 (40 mg, 0.67 mmol) 和 5 和甲醛水溶液 (32 mg, 37%, 0.384 mmol), 混合液室温搅拌反应 20 min。后加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (136 mg, 0.64 mmol), 混合液继续室温搅拌反应 1 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩, 残留物 Flash 纯化得黄色固体产物 (143 mg, 收率: 77.1%)。

ESI-MS m/z : 579.3 $[M+H]^+$ 。

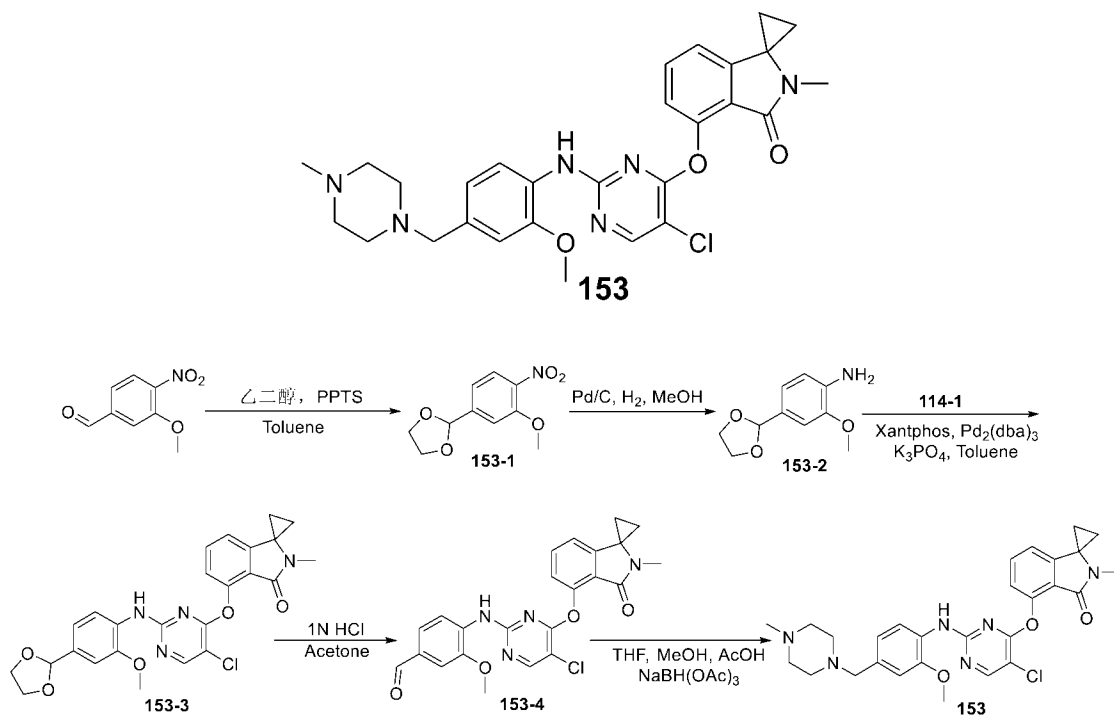
10 采用不同的原料, 参考实施例 23 和实施例 24 中类似的合成方法, 得到表 9 中的目标化合物 **138-152**。

表 9

化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$	化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$
138		622.3	139		604.3
140		539.2	141		521.2
142		565.2	143		583.2
144		592.2	145		551.2
146		533.2	147		589.3

148		579.2	149		561.2
150		579.2	151		561.2
152		567.2			

实施例 25 4'-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)-2'-甲基螺[环丙烷-1,1'-异吡啶啉]-3'-酮 (化合物 153) 的合成



153-1 的合成:

100 mL 单口瓶中加入 3-甲氧基-4-硝基苯甲醛 (1.81 g, 10.0 mmol), 乙二醇 (5 mL), PPTS (1.26 g, 5.0 mmol) 和甲苯 (50 mL), 混合液氩气置换后升温至 130°C 回流分水, 搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液冷却, 加水 (50 mL) 洗涤, 水相再用甲苯

(50 mL) 萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 得棕色油状产物 (1.78 g, 收率: 79%)。

ESI-MS m/z : 226.1 $[M+H]^+$ 。

153-2 的合成:

- 5 上述化合物 **152-1** (1.78 g, 7.90 mmol) 和 10% Pd/C (200 mg) 加入到 MeOH (100 mL) 中, H_2 置换 3 次后室温常压下搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液过滤, 滤液浓缩至干, 残留物柱层析纯化, 得浅棕色油状产物 (1.33 g, 收率: 86.2%)。

ESI-MS m/z : 196.1 $[M+H]^+$ 。

153-3 的合成:

- 10 将上述化合物 **153-2** (174 mg, 0.893 mmol) 和化合物 **114-1** (200 mg, 0.595 mmol)、Xantphos (69 mg, 0.119 mmol) 和无水磷酸钾 (379 mg, 1.785 mmol) 加入到甲苯 (10 mL) 中, 氩气置换后加入 $Pd_2(dba)_3$ (54 mg, 0.06 mmol)。混合液氩气保护下升温至 100°C 搅拌反应 8 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液直接上样, 经硅胶柱层析纯化得黄棕色胶状产物 (232 mg, 收率: 78.7%)。

- 15 ESI-MS m/z : 495.1 $[M+H]^+$ 。

153-4 的合成:

- 将上述化合物 **153-3** (232 mg, 0.469 mmol) 和 1 N HCl (1.0 mL) 加入到丙酮/ 水 (10 mL/ 3 mL) 中, 氩气置换升温至 60°C 搅拌反应 5 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液中加入 EA (10 mL) 和水 (20 mL), 搅拌, 分液, 水相再用 EA (10 mL) 萃取, 合并有机相用饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL)、饱和氯化钠溶液 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗产物 (198 mg, 收率: 93.6%)。

ESI-MS m/z : 451.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 153 的合成:

- 25 将上述化合物 **153-4** (45 mg, 0.10 mmol)、N-甲基哌嗪 (20 mg, 0.2 mmol) 和冰乙酸 (24 mg, 0.4 mmol) 加入到 THF (5 mL) 中, 室温下搅拌 15 min。后加入 $NaBH(OAc)_3$ (85 mg, 0.4 mmol), 混合液继续室温搅拌反应 1 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩, 残留物 Flash 纯化, 得类白色固体产物 (11 mg, 收率: 20.6%)。

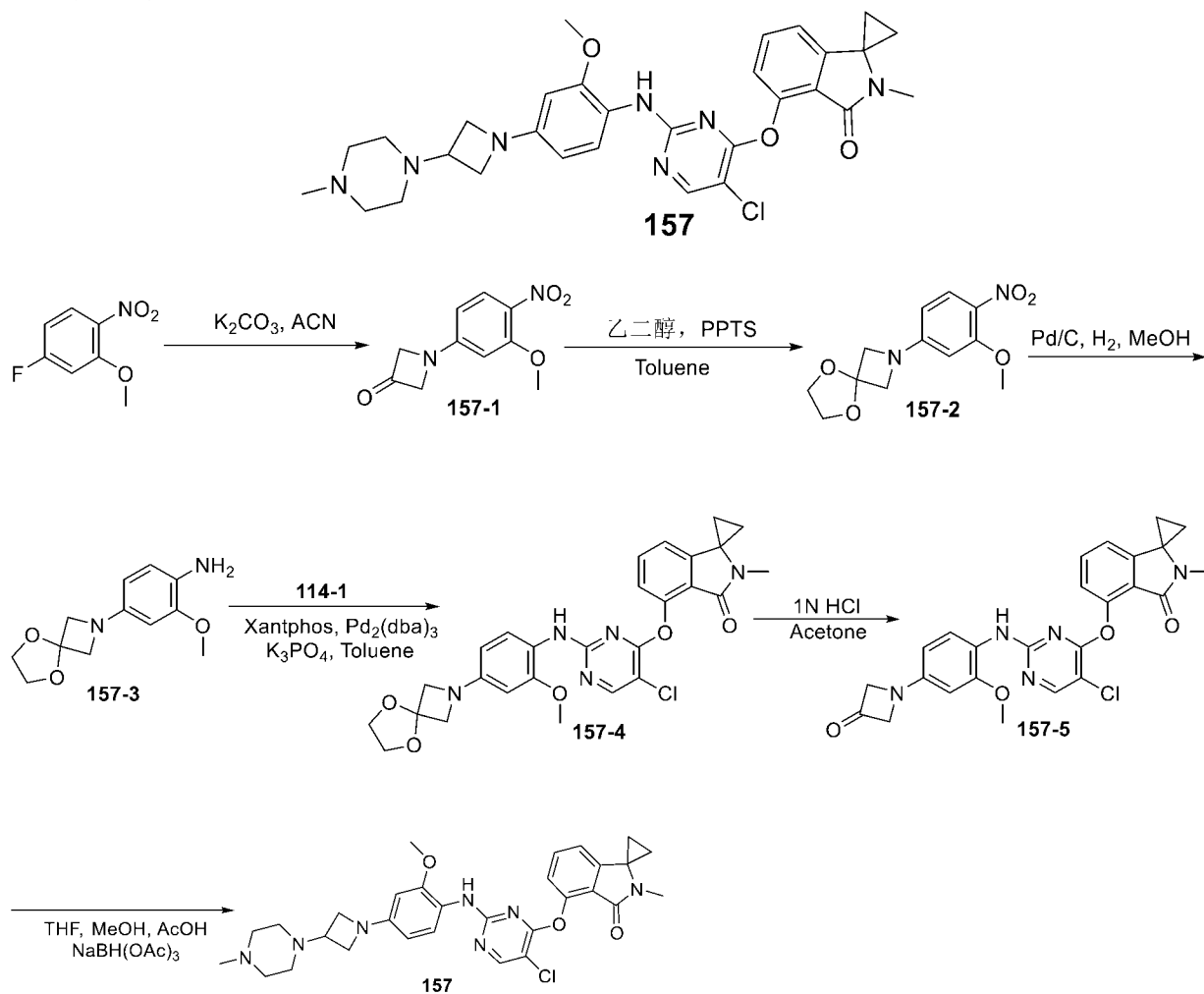
ESI-MS m/z : 535.2 $[M+H]^+$ 。

- 30 采用不同的原料, 参考实施例 25 中类似的合成方法, 得到表 10 中的目标化合物 **154-156**。

表 10

化合物	结构式	MS: [M+H] ⁺	化合物	结构式	MS: [M+H] ⁺
154		563.2	155		549.2
156		581.2			

实施例 26 4'-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)-2'-甲基螺[环丙烷-1,1'-异吲哚啉]-3'-酮 (化合物 157) 的合成



157-1 的合成:

将上述化合物 4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯 (855 mg, 5.0 mmol)、氮杂环丁烷-3-醇 (730

mg, 10.0 mmol) 和无水碳酸钾 (2.07 g, 15 mmol) 加入到乙腈 (50 mL) 中, 氩气置换后升至 85°C 搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应基本完成后, 混合液浓缩。残留物加入 EA (20 mL), 水 (20 mL), 搅拌, 分液, 水相再用 EA (20 mL) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 浓缩。残留物柱层析纯化得产物 (793 mg, 收率: 71.4%)。

5 ESI-MS m/z : 223.0 $[M+H]^+$ 。

157-2 的合成:

100 mL 单口瓶中加入上述化合物 **157-1** (793 mg, 3.569 mmol), 乙二醇 (2 mL), PPTS (448 mg, 1.784 mmol) 和甲苯 (30 mL), 混合液氩气置换后升温至 130°C 回流分水, 搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液冷却, 加水 (50 mL) 洗涤, 水相再用甲苯 (50 mL) 萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 得棕色固体产物 (685 mg, 收率: 72.1%)。

ESI-MS m/z : 267.1 $[M+H]^+$ 。

157-3 的合成:

上述化合物 **157-2** (685 mg, 2.573 mmol) 和 10% Pd/C (100 mg) 加入到 MeOH (30 mL) 中, H₂ 置换 3 次后室温常压下搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液过滤, 滤液浓缩至干, 得紫黑色固体产物 (715 mg, 收率: >100%)。

ESI-MS m/z : 237.1 $[M+H]^+$ 。

157-4 的合成:

将上述化合物 **157-3** (715 mg, 2.573 mmol) 和化合物 **114-1** (672 mg, 2.0 mmol)、Xantphos (116 mg, 0.2 mmol) 和无水磷酸钾 (1.272 g, 6.0 mmol) 加入到甲苯 (50 mL) 中, 氩气置换后加入 Pd₂(dba)₃ (93 mg, 0.1 mmol)。混合液氩气保护下升温至 100°C 搅拌反应 8 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液直接上样, 经硅胶柱层析纯化得黄棕色胶状产物 (546 mg, 收率: 50.9%)。

ESI-MS m/z : 536.2 $[M+H]^+$ 。

157-5 的合成:

将上述化合物 **157-4** (546 mg, 1.019 mmol) 和 1 N HCl (2.0 mL) 加入到丙酮/ 水 (30 mL/ 10 mL) 中, 氩气置换升温至 60°C 搅拌反应 5 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩至约一半体积, 残留物中加入 EA (30 mL) 和水 (20 mL), 搅拌, 分液, 水相再用 EA (30 mL) 萃取, 合并有机相用饱和碳酸氢钠溶液 (30 mL)、饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗产物 (387 mg, 收率: 77.2%)。

ESI-MS m/z : 492.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 157 的合成:

将上述化合物 **157-5** (49 mg, 0.10 mmol)、N-甲基哌嗪 (20 mg, 0.2 mmol)和冰乙酸 (24 mg, 0.4 mmol) 加入到 THF (5 mL)中, 室温下搅拌 15 min。后加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (85 mg, 0.4 mmol), 混合液继续室温搅拌反应 1 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩, 残留物 Flash 纯化, 得类白色固体产物 (16 mg, 收率: 27.8%)。

5 ESI-MS m/z : 576.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

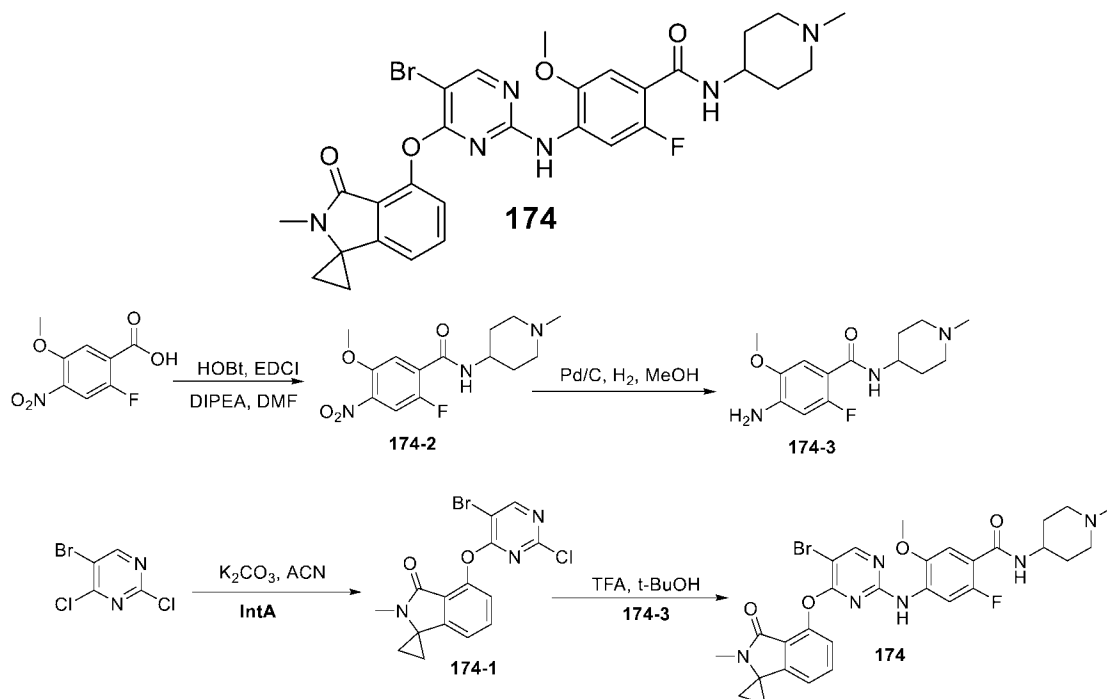
采用不同的原料, 参考实施例 23、26 中类似的合成方法, 得到表 11 中的目标化合物 **158-173**。

表 11

化合物	结构式	MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$	化合物	结构式	MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$
158		576.2	159		521.2
160		590.3	161		602.3
162		614.3	163		616.3
164		533.2	165		533.2
166		547.2	167		561.2
168		561.2	169		547.2
170		547.2	171		547.2

172		547.2	173		561.2
-----	--	-------	-----	--	-------

实施例 274-((5-溴-4-((2'-甲基-3'-氧螺[环丙烷-1,1'-异吡啶啉]-4'-基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氟-5-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺 (化合物 174) 的合成



5

174-2 的合成:

将 2-氟-5-甲氧基-4-硝基苯甲酸 (610 mg, 2.08 mmol), 1-甲基哌啶-4-胺 (260 mg, 2.29 mmol), HOBT (420 mg, 3.1 mmol), EDCI (598 mg, 3.1 mmol) 和 DIPEA (1.1 mL) 加入到 DMF (10 mL) 中, 混合物氩气置换保护, 后室温下搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液中加入水 (20 mL), EA (30 mL), 搅拌, 分液, 水相再用 EA (30 mL) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干得棕色油状产物 (530 mg, 收率: 81.9%)。

ESI-MS m/z : 312.1 $[M+H]^+$ 。

174-3 的合成:

将上述 174-2 (530 mg, 粗品, 1.703 mmol)、10% Pd/C (50 mg, 含 50%~55% 的水分) 加入到 MeOH (20 mL) 中, 氢气置换三次后, 混合液在常温常压下剧烈搅拌反应 20h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液经硅藻土过滤, 滤饼 MeOH 淋洗, 滤液浓缩至干, 得浅灰色固体产物 (483 mg, 收率: 100%)。

ESI-MS m/z : 282.1 $[M+H]^+$ 。

174-1 的合成:

将化合物 **2,4-二氯-5-溴嘧啶** (455 mg, 2.0 mmol)、**IntA** (378 mg, 2.0 mmol) 加入到 DMF (5 mL) 中, 氩气保护下冰浴降温至 0~5°C, 后加入碳酸钾 (553 mg, 4.0 mmol), 混合液 0~5°C 搅拌反应 1 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液加入水 (10 mL), 搅拌 15 min 后过滤, 滤饼水洗, 后真空干燥得产物 (667 mg, 收率: 87.6%)。

ESI-MS m/z : 380.0 $[M+H]^+$ 。

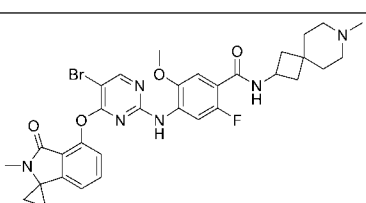
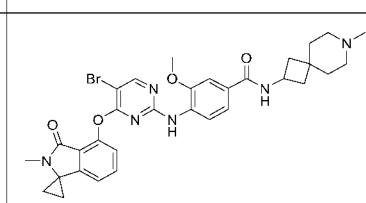
化合物 174 的合成:

将上述化合物 **174-1** (50 mg, 0.131 mmol)、**174-3** (42 mg, 0.148 mmol) 加入到叔丁醇 (3 mL) 中, 室温下加入 TFA (19 mg, 0.169 mmol), 混合液氩气置换保护下升温至 95°C 搅拌反应 8 h。LC-MS 检测反应有产物, 混合物浓缩, 残留物 Flash 纯化, 再经 HPLC 制备, 冻干, 得类白色固体产物 (5 mg, 收率: 6.1%)。

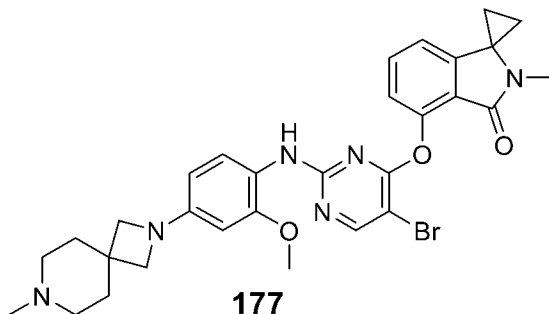
ESI-MS m/z : 625.1 $[M+H]^+$ 。

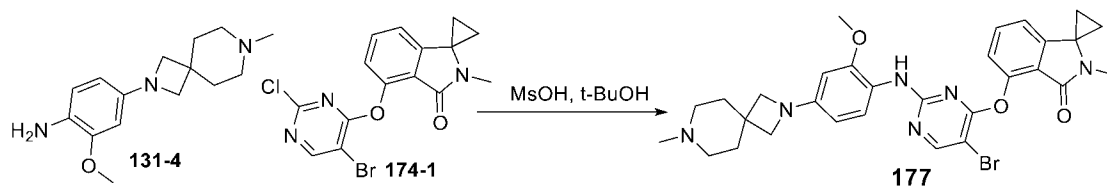
15 采用不同的原料, 参考实施例 27 中类似的合成方法, 得到表 12 中的目标化合物 **175-176**。

表 12

化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$	化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$
175		665.2	176		647.2

20 实施例 28 4'-((5-溴-2-((2-甲氧基-4-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)-2'-甲基螺[环丙烷-1,1'-异吡啶啉]-3'-酮 (化合物 177) 的合成





化合物 177 的合成:

将上述化合物 **174-1** (50 mg, 0.131 mmol)、**131-4** (41 mg, 0.157 mmol) 加入到 t-BuOH (5 mL) 中, 室温下加入 MsOH (25 mg, 0.260 mmol), 混合液氩气置换保护下升温至 90°C 搅拌反应 6 h。LC-MS 检测反应有产物, 混合物浓缩。残留物 Flash 纯化, 不纯物再用 pre-HPLC 纯化, 冻干, 得灰白色固体产物 (9 mg, 收率: 11.3%)。

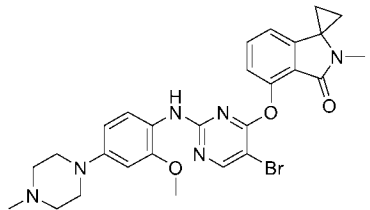
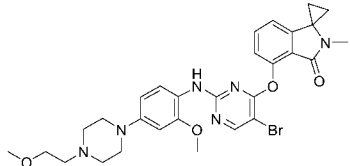
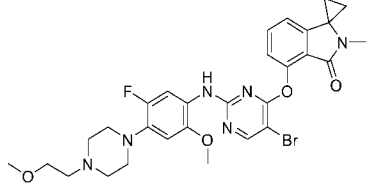
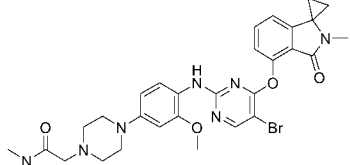
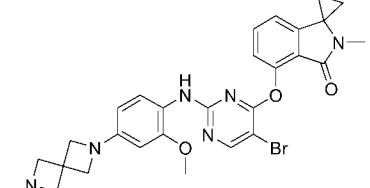
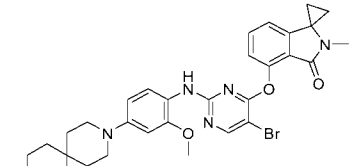
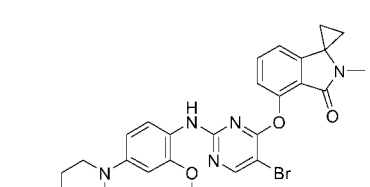
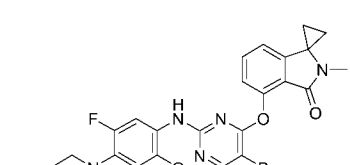
ESI-MS m/z: 605.2 [M+H]⁺。

采用不同的原料, 参考实施例 28 中类似的合成方法, 得到表 13 中的目标化合物 **178-**

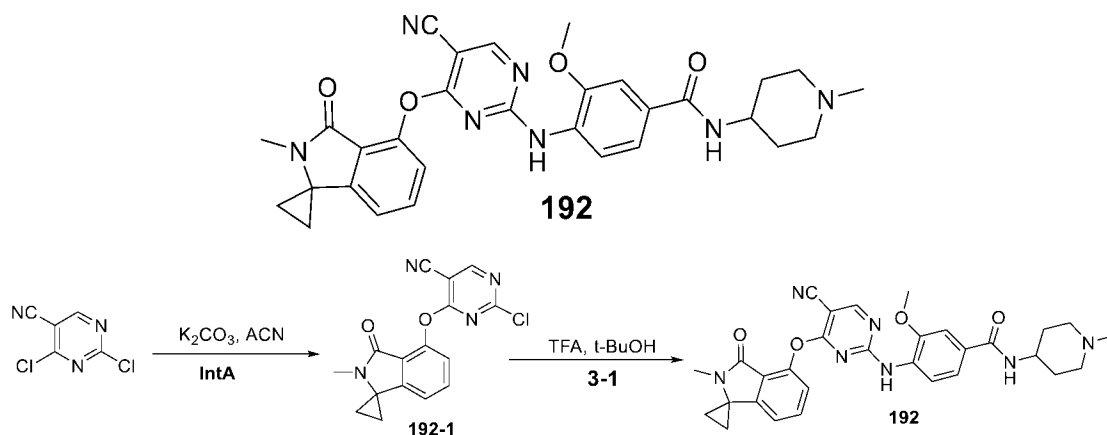
10 **191**。

表 13

化合物	结构式	MS: [M+H] ⁺	化合物	结构式	MS: [M+H] ⁺
178		623.2	179		564.1
180		582.1	181		666.2
182		648.2	183		583.1

184		565.1	185		609.2
186		627.2	187		636.2
188		577.1	189		633.2
190		605.2	191		611.2

实施例 29 4-((5-氰基-4-((2'-甲基-3'-氧螺[环丙烷-1,1'-异吡啶啉]-4'-基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺 (化合物 192) 的合成



5

192-1 的合成:

将化合物 **2,4-二氯-5-氰基嘧啶** (696mg, 4.0 mmol)、**IntA** (756 mg, 4.0 mmol) 加入到 DMF (10 mL) 中, 氩气保护下冰浴降温至 0~5°C, 后加入碳酸钾 (1.11 g, 8.0 mmol), 混合液 0~5°C 搅拌反应 1 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液加入水 (20 mL), 搅拌 15

min 后过滤, 滤饼水洗, 后经柱层析纯化, 得类白色固体产物 (747 mg, 收率: 57.2%)。

ESI-MS m/z : 327.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 192 的合成:

将上述化合物 **192-1** (50 mg, 0.153 mmol)、**3-1** (48 mg, 0.184 mmol) 加入到叔丁醇 (3 mL) 中, 室温下加入 TFA (35 mg, 0.306 mmol), 混合液氩气置换保护下升温至 95°C 搅拌反应 8 h。LC-MS 检测反应有产物, 混合物浓缩, 残留物 HPLC 制备, 冻干, 得类白色固体产物 (16 mg, 收率: 18.9%)。

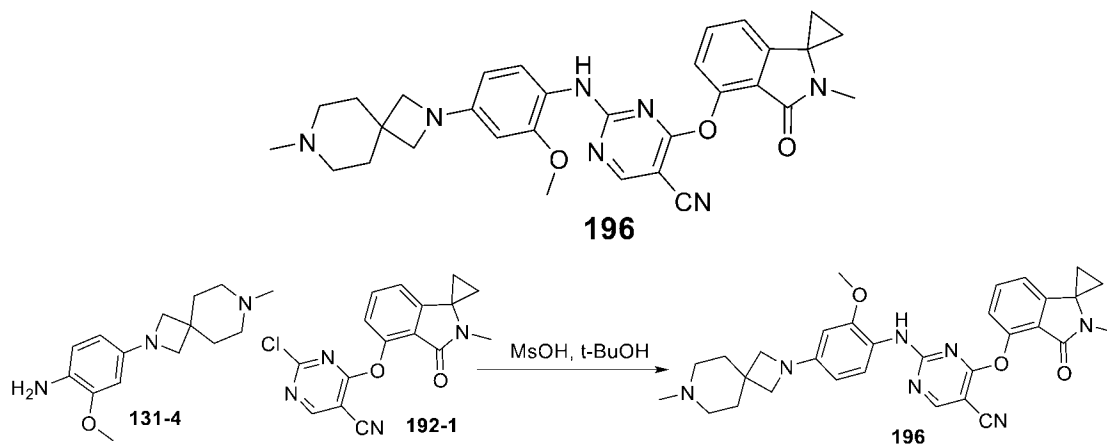
ESI-MS m/z : 554.3 $[M+H]^+$ 。

10 采用不同的原料, 参考实施例 29 中类似的合成方法, 得到表 14 中的目标化合物 **193-195**。

表 14

化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$	化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$
193		572.2	194		612.3
195		594.3			

实施例 30 2-((2-甲氧基-4-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯基)氨基)-4-((2'-甲基-3'-氧螺[环丙烷-1,1'-异吡啶啉]-4'-基)氧基)嘧啶-5-腈 (化合物 196) 的合成



化合物 196 的合成:

将上述化合物 **192-1** (50 mg, 0.153 mmol)、**131-4** (41 mg, 0.157 mmol) 加入到 t-BuOH (5 mL) 中, 室温下加入 MsOH (25 mg, 0.260 mmol), 混合液氩气置换保护下升温至 90°C 搅拌反应 6 h。LC-MS 检测反应有产物, 混合物浓缩。残留物用 pre-HPLC 纯化, 冻干, 得灰白色固体产物 (14 mg, 收率: 16.6%)。

5 ESI-MS m/z: 552.3 [M+H]⁺。

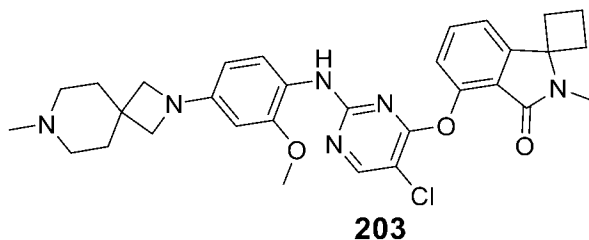
采用不同的原料, 参考实施例 30 中类似的合成方法, 得到表 15 中的目标化合物 **197-202**。

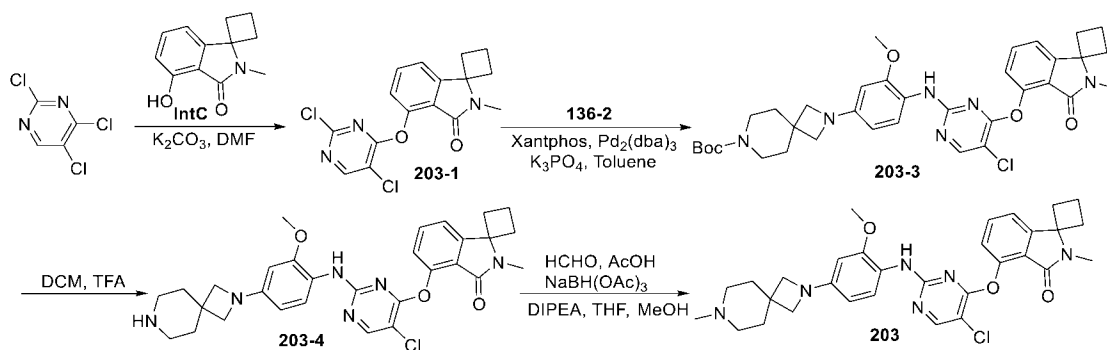
表 15

化合物	结构式	MS: [M+H] ⁺	化合物	结构式	MS: [M+H] ⁺
197		570.3	198		511.2
199		529.2	200		595.3
201		530.2	202		552.2

10

实施例 31 4'-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)-2'-甲基螺[环丁烷-1,1'-异吲哚啉]-3'-酮 (化合物 **203**) 的合成





203-1 的合成:

将化合物 **2,4,5-三氯嘧啶** (500 mg, 2.73 mmol)、**IntC** (555 mg, 2.73 mmol) 加入到 DMF (5 mL) 中, 氩气保护下冰浴降温至 $0\sim 5^{\circ}C$, 后加入碳酸钾 (755 mg, 5.46 mmol), 混合液 $0\sim 5^{\circ}C$ 搅拌反应 1 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液加入水 (10 mL), 搅拌 15 min 后过滤, 滤饼水洗, 后真空干燥得产物 (767 mg, 收率: 80.4%)。

ESI-MS m/z : 350.0 $[M+H]^+$ 。

203-3 的合成:

将上述化合物 **136-2** (269 mg, 0.773 mmol) 和化合物 **203-1** (208 mg, 0.595 mmol)、Xantphos (69 mg, 0.119 mmol) 和无水磷酸钾 (379 mg, 1.785 mmol) 加入到甲苯 (10 mL) 中, 氩气置换后加入 $Pd_2(dba)_3$ (54 mg, 0.06 mmol)。混合液氩气保护下升温至 $100^{\circ}C$ 搅拌反应 8 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液直接上样, 经硅胶柱层析纯化得黄棕色固体产物 (136 mg, 收率: 34.6%)。

ESI-MS m/z : 661.3 $[M+H]^+$ 。

203-4 的合成:

将上述化合物 **203-3** (130 mg, 0.197 mmol) 和 TFA (0.3 mL) 加入到 DCM (5 mL) 中, 氩气置换室温搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩得粗产物 (211 mg, 收率: $>100\%$)。

ESI-MS m/z : 560.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 203 的合成:

将上述化合物 **203-4** (50 mg, 粗品, 0.047 mmol) 和 DIPEA (46 mg, 0.36 mmol) 加入到 THF (5 mL)/MeOH (1 mL) 中, 室温下搅拌 10 min。后加入冰乙酸 (6 mg, 0.10 mmol) 和甲醛水溶液 (8 mg, 37%, 0.10 mmol), 混合液室温搅拌反应 20 min。后加入 $NaBH(OAc)_3$ (36 mg, 0.17 mmol), 混合液继续室温搅拌反应 1 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩, 残留物 Flash 纯化得黄色固体产物 (7 mg, 收率: 25.9%)。

ESI-MS m/z : 575.2 $[M+H]^+$ 。

采用不同的原料,参考实施例 31 中类似的合成方法,得到表 16 中的目标化合物 204-218。

表 16

化合物	结构式	MS: [M+H] ⁺	化合物	结构式	MS: [M+H] ⁺
204		635.3	205		595.2
206		593.2	207		589.2
208		649.3	209		608.2
210		603.3	211		621.3
212		623.3	213		605.3
214		623.3	215		625.2
216		577.2	217		595.2
218		597.2			

5 本专利部分化合物的核磁数据如下表 17 所示。

表 17

化合物	NMR 数据
-----	--------

编号	
3	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.30 – 6.21 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.17 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.08 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.88 (q, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.60 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J = 4.1$ Hz, 2H).
4	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.59 – 2.29 (m, 5H), 2.09 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.61 – 1.54 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H).
27	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 7.96 – 7.85 (m, 1H), 7.63 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 7.7, 3.5$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.04 (ddd, $J = 24.3, 9.7, 5.7$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (ddd, $J = 16.0, 9.6, 3.3$ Hz, 1H), 2.80 (tt, $J = 11.7, 8.1$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.60 – 2.52 (m, 1H), 2.51 – 2.39 (m, 2H), 2.38 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H), 2.11 (ddd, $J = 23.4, 12.0, 6.1$ Hz, 2H), 2.01 – 1.86 (m, 2H), 1.60 (q, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.41 (hept, $J = 2.0$ Hz, 2H).
71	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.92 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 12.8$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 43.5$ Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.31 (s, 2H), 1.72 (s, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.22 (s, 2H).
73	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.35 – 6.89 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.08 (s, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.57 (s, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.74 – 1.30 (m, 4H).
77	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 7.60 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.85 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.04 (d, $J = 5.7$ Hz, 4H), 2.73 (s, 3H), 1.64 – 1.56 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H).
78	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 1H), 7.60 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.55 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.70 – 2.41 (m, 9H), 2.32 (s, 3H), 1.93 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.75 – 1.63 (m, 4H), 1.63 – 1.56 (m, 2H), 1.42 – 1.36 (m, 2H).
79	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (s, 1H), 7.58 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.52

	(s, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.51 – 2.30 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.85 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 1.61 – 1.58 (m, 2H), 1.42 – 1.36 (m, 2H).
87	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.69 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 32.9$ Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.63 (m, 3H), 2.50 (d, $J = 10.6$ Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.72 (q, $J = 5.5$ Hz, 3H), 1.41 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 0.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 0.35 (s, 2H).
89	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.01 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 41.4$ Hz, 2H), 4.26 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.02 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.86 (t, $J = 13.1$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.85 – 1.65 (m, 4H), 1.52 – 1.26 (m, 4H).
114	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.88 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.05 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.66 – 1.59 (m, 2H), 1.45 – 1.38 (m, 2H).
117	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 15.2$, 7.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.80 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.03 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.61 – 1.54 (m, 2H), 1.42 – 1.35 (m, 2H).
120	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.60 (s, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.37 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.85 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 1.60 – 1.54 (m, 2H), 1.43 – 1.38 (m, 2H).
136	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 7.58 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.51 (s, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.39 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.84 (m, 4H), 1.62 – 1.57 (m, 2H), 1.43 – 1.36 (m, 2H).
137	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59 (s, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.53 – 2.32 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.90 – 1.83 (m, 4H), 1.56 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H).

154	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.29 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.93 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.42 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.95 (t, <i>J</i> = 12 Hz, 2H), 1.76 (t, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 1.68 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 1.61 – 1.56 (m, 2H), 1.43 – 1.37 (m, 2H).
196	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.49 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.36 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.52 (s, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.91 (m, 4H), 1.65 – 1.59 (m, 2H), 1.43 – 1.38 (m, 2H).
197	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.50 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 5.88 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (s, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.56 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.98 (m, 4H), 1.58 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.41 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H).

生物实施例 1 本发明化合物对 FAK 酶抑制活性测定

用 DMSO 梯度稀释的化合物和 FAK 重组蛋白混合，室温放置 10 分钟后，加入 biotin 标记的 TK 底物（TK）和 ATP。室温反应 40 分钟后，加入 Sa-XL 665 和 Crytate 标记的 TK 抗体，室温孵育 1 小时后检测 615 和 665 nm 处荧光强度。计算 665nm 和 615 nm 荧光强度的比值。与 DMSO 对照组相比，计算化合物抑制百分比和 IC₅₀。结果见下列表 18。

表 18 本发明化合物对 FAK 酶抑制活性（IC₅₀, nM）

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
1	A	46	A	91	A	136	A	181	A
2	A	47	A	92	A	137	A	182	A
3	A	48	A	93	A	138	A	183	A
4	A	49	A	94	A	139	A	184	A
5	A	50	A	95	A	140	A	185	A
6	A	51	A	96	A	141	A	186	A
7	A	52	A	97	A	142	A	187	A
8	A	53	A	98	A	143	A	188	A
9	A	54	A	99	A	144	A	189	A

10	A	55	A	100	A	145	A	190	A
11	A	56	A	101	A	146	A	191	A
12	A	57	A	102	A	147	A	192	A
13	A	58	A	103	A	148	A	193	A
14	A	59	A	104	A	149	A	194	A
15	A	60	A	105	A	150	A	195	A
16	A	61	A	106	A	151	A	196	A
17	A	62	A	107	A	152	A	197	A
18	A	63	A	108	A	153	A	198	A
19	A	64	A	109	A	154	A	199	A
20	A	65	A	110	A	155	A	200	A
21	A	66	A	111	A	156	A	201	A
22	A	67	A	112	A	157	A	202	A
23	A	68	A	113	A	158	A	203	A
24	A	69	A	114	A	159	A	204	A
25	A	70	A	115	A	160	A	205	A
26	A	71	A	116	A	161	A	206	A
27	A	72	A	117	A	162	A	207	A
28	A	73	A	118	A	163	A	208	A
29	A	74	A	119	A	164	A	209	A
30	A	75	A	120	A	165	A	210	A
31	A	76	A	121	A	166	A	211	A
32	A	77	A	122	A	167	A	212	A
33	A	78	A	123	A	168	A	213	A
34	A	79	A	124	A	169	A	214	A
35	A	80	A	125	A	170	A	215	A
36	A	81	A	126	A	171	A	216	A
37	A	82	A	127	A	172	A	217	A
38	A	83	A	128	A	173	A	218	A
39	A	84	A	129	A	174	A	BI853520	A
40	A	85	A	130	A	175	A	化合物 A	A

41	A	86	A	131	A	176	A	化合物 B	A
42	A	87	A	132	A	177	A		
43	A	88	A	133	A	178	A		
44	A	89	A	134	A	179	A		
45	A	90	A	135	A	180	A		

A 表示 $IC_{50} < 20 \text{ nM}$

B 表示 $20 \text{ nM} \leq IC_{50} \leq 100 \text{ nM}$

C 表示 $IC_{50} > 100 \text{ nM}$

5 生物实施例 2 本发明化合物对 PC3 细胞增殖抑制活性实验

2D 活性检测：1200 个 PC3 细胞种植于 96 孔板，过夜贴壁后，加入梯度稀释的化合物，加入化合物 72h 后，加入 Cell Titer-Lumi (碧云天 C0068XL) 测量细胞中 ATP 的含量，评价细胞生长的情况，计算化合物抑制细胞生长的 IC_{50} 。

3D 活性检测：1200 个每孔的 PC3 细胞种植于 96 孔板，进行 3D 培养，加入梯度稀
10 释的化合物 14 天后，测定细胞生长，与 DMSO 对照组相比，计算抑制百分率和 IC_{50} 。

本发明化合物对 PC3 细胞 2D/3D 抑制活性结果见下表 19。

表 19 本发明化合物对 PC3 细胞 2D/3D 抑制活性 (IC_{50} , nM)

化合物	2D	3D	化合物	2D	3D	化合物	2D	3D	化合物	2D	3D
1	+	10.79	57	+	B	113	+	B	169	+	A
2	+	B	58	+	B	114	+	1.09	170	+	B
3	+	0.45	59	+	B	115	+	C	171	+	B
4	+	2.01	60	+	B	116	+	B	172	+	B
5	+	A	61	+	B	117	+	B	173	+	A
6	+	A	62	+	B	118	+	B	174	+	A
7	+	A	63	+	A	119	+	A	175	+	A
8	+	0.96	64	+	B	120	+	0.46	176	+	A
9	+	A	65	+	A	121	+	A	177	+	0.38
10	+	B	66	+	C	122	+	A	178	+	0.38
11	+	B	67	+	B	123	+	A	179	+	B
12	+	A	68	+	C	124	+	A	180	+	B

13	+	A	69	+	8.52	125	+	A	181	+	A
14	+	A	70	+	C	126	+	A	182	+	A
15	+	A	71	+	5.18	127	+	A	183	+	B
16	+	A	72	+	A	128	+	A	184	+	B
17	+	A	73	>10000	1.99	129	+	B	185	+	A
18	+	B	74	+	B	130	+	B	186	+	A
19	+	B	75	+	A	131	+	B	187	+	A
20	+	A	76	+	A	132	+	B	188	+	B
21	+	A	77	>10000	4.88	133	+	B	189	+	A
22	+	B	78	>10000	0.78	134	+	A	190	+	A
23	+	B	79	>10000	0.32	135	+	A	191	+	B
24	+	B	80	+	B	136	>10000	0.60	192	+	A
25	+	A	81	+	B	137	>10000	1.40	193	+	A
26	+	A	82	+	B	138	+	A	194	+	A
27	+	A	83	+	C	139	+	1.70	195	+	A
28	+	B	84	+	A	140	+	B	196	+	0.33
29	+	A	85	+	B	141	+	B	197	+	2.42
30	+	B	86	+	B	142	+	A	198	+	B
31	+	B	87	>10000	5.36	143	+	A	199	+	B
32	+	B	88	>10000	1.78	144	+	A	200	+	A
33	+	A	89	>10000	B	145	+	B	201	+	A
34	+	A	90	+	B	146	+	B	202	+	A
35	+	A	91	+	B	147	+	A	203	+	A
36	+	A	92	+	B	148	+	A	204	+	A
37	+	A	93	+	B	149	+	A	205	+	A
38	+	B	94	+	A	150	+	A	206	+	A
39	+	A	95	+	B	151	+	A	207	+	B
40	+	A	96	+	A	152	+	B	208	+	C
41	+	A	97	+	B	153	+	A	209	+	C
42	+	A	98	+	B	154	+	B	210	+	C
43	+	A	99	+	B	155	+	B	211	+	C

44	+	B	100	+	B	156	+	B	212	+	C
45	+	A	101	+	B	157	+	A	213	+	C
46	+	B	102	+	B	158	+	B	214	+	C
47	+	A	103	+	B	159	+	B	215	+	C
48	+	B	104	+	B	160	+	A	216	+	B
49	+	B	105	+	B	161	+	A	217	+	B
50	+	B	106	+	B	162	+	A	218	+	C
51	+	B	107	+	C	163	+	B	BI853520	>10000	6.49
52	+	A	108	+	B	164	+	B	化合物 A	>10000	10.45
53	+	B	109	+	B	165	+	B	化合物 B	>10000	6.85
54	+	A	110	+	C	166	+	B			
55	+	B	111	+	B	167	+	B			
56	+	C	112	+	B	168	+	A			

A 表示 $IC_{50} < 5 \text{ nM}$

B 表示 $5 \text{ nM} \leq IC_{50} \leq 50 \text{ nM}$

C 表示 $IC_{50} > 50 \text{ nM}$

+表示 $IC_{50} > 2000 \text{ nM}$

- 5 从上表数据可知，本发明化合物对 PC3 2D 细胞基本无抑制活性，但对 PC3 3D 细胞具有很强的抑制活性，大部分化合物的活性与对照化合物 BI853520 相当，或明显强于对照化合物 BI853520。

生物实施例 3 本发明化合物对 PC3 细胞低吸附抑制试验

- 10 8000/孔 PC3 细胞，加入化合物处理 4 小时后，计数贴壁细胞数。与 DMSO 组相比，计算化合物抑制百分比和 IC_{50} 。结果见下表 20。

表 20 本发明化合物对 PC3 细胞低吸附抑制活性 (IC_{50} , nM)

化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}
BI853520	10.78	69	13.36	89	36.2	139	5.20
化合物 A	16.84	71	16.45	91	36.4	141	13.92
化合物 B	12.50	73	5.01	92	62.0	154	6.90
1	21.1	77	27.24	114	2.85	177	1.86
3	3.14	78	5.83	117	4.60	178	6.22

4	6.87	79	1.09	120	1.46	196	1.60
6	2.67	82	6.29	121	7.2	197	1.67
8	7.54	87	8.77	136	1.16		
27	11.7	88	42.4	137	1.71		

从上表数据可知，本发明部分化合物对 PC3 细胞低吸附抑制明显优于对照化合物。

生物实施例 4 本发明化合物对 Y397 磷酸化抑制实验

8000/孔 PC3 细胞，加入化合物处理 3 小时后，运用特异性识别 FAK397 位点磷酸化的抗体，ELISA 检测细胞内 FAK 397 位磷酸化的水平。与 DMSO 组相比，计算化合物抑制百分比和 IC₅₀。结果见下表 21。

表 21 本发明化合物对 Y397 磷酸化抑制活性（IC₅₀, nM）

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
BI853520	0.80	78	<0.01	120	<0.01	139	0.56
4	0.025	114	0.39	136	0.22	177	0.02
73	0.028	117	0.70	137	0.08	196	0.05

生物实施例 5 本发明化合物的体内药代动力学实验

选取 7 至 10 周龄的 CD-1 雌性小鼠，静脉和口服给药的剂量分别为 2 mg/kg 和 10 mg/kg。小鼠在给药前禁食至少 12 小时，给药 4 小时后恢复供食，整个实验期间自由饮水。

实验当天静脉组动物通过尾静脉单次注射给予相应化合物，给药体积为 10 mL/kg；口服组动物通过灌胃单次注射给予相应化合物，给药体积为 10mL/kg。在给药前称量动物体重，根据体重计算给药体积。样品采集时间为:0.083、0.167、0.5、1、2、4、8 和 24h。每个时间点通过眼眶静脉丛采集大约 200uL 全血以及用于制备血浆，供高效液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)进行浓度测定。采用 Winnolin 药动力学软件的非房室模型处理血浆浓度，使用线性对数梯形法计算药动力学参数。

表 22 化合物的体内药代动力学评价结果

给药途径	药代动力学参数	化合物 3	化合物 4	化合物 79*
注射 (1 mg/kg)	Vdss (L/Kg)	6.14	4.35	5.14
	T _{1/2} (h)	2.14	1.78	3.48
	Cl (mL/min/Kg)	67.14	34.05	18.88

	AUC _{0-last} (h*ng/mL)	248.25	489.47	882.68
口服 (10 mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	57.25	360.67	201.33
	T _{max} (h)	4	4	4
	T _{1/2} (h)	--	--	3.06
	AUC _{0-last} (h*ng/mL)	190.41	2087.58	1762.53
	F%	7.94%	42.65%	39.99%
给药途径	药代动力学参数	化合物 73	化合物 136	化合物 137
注射 (1 mg/kg)	Vdss (L/Kg)	5.67	4.15	3.71
	T _{1/2} (h)	1.93	3.31	3.67
	Cl (mL/min/Kg)	40.24	15.0	12.0
	AUC _{0-last} (h*ng/mL)	414.21	1110.75	1388.44
口服 (10 mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	624.33	906.67	810.33
	T _{max} (h)	0.5	2	4
	T _{1/2} (h)	3.32	2.20	4.19
	AUC _{0-last} (h*ng/mL)	2892.24	8908.0	12411.35
	F%	59.3%	80.20%	89.39%
给药途径	药代动力学参数	化合物 117	化合物 120	化合物 177
注射 (1 mg/kg)	Vdss (L/Kg)	3.47	6.15	7.51
	T _{1/2} (h)	1.81	4.69	5.89
	Cl (mL/min/Kg)	26.05	19.61	14.98
	AUC _{0-last} (h*ng/mL)	639.86	849.91	1112.59
口服 (10 mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	822.0	522.33	815.0
	T _{max} (h)	2	4	2
	T _{1/2} (h)	2.22	5.26	3.37
	AUC _{0-last} (h*ng/mL)	7849.0	6120.40	7450.02
	F%	122.7%	72.0%	67.0%

*备注：化合物 79 的口服组剂量为 5mg/kg

生物实施例 6 本发明化合物的体内药效试验

人胰腺癌 Mia PaCa-2 细胞用含 10%胎牛血清的 1640 于 37℃、5%CO2 培养箱中常规
5 培养，传代后，待细胞达到所需量时，收集细胞。将 1×10⁷ 个 Mia PaCa-2 细胞注射入每

只裸小鼠左侧背部，待肿瘤生长至 100-200mm³ 后，将动物随机分组开始给药。分别为 1) 溶剂对照组，8 只；2) 对照化合物组和受试化合物组，每组 8 只。溶剂对照组每天两次灌胃 0.5%CMC-Na；化合物组每天一次灌胃化合物 0.5% MC-Tween-80 悬浮液。每周二、四测定肿瘤体积，测量小鼠体重，于给药第 21 天处死裸小鼠。按照肿瘤生长抑制率(TGI)

5 = 1- (给药组第 28 天肿瘤体积-给药组第一天肿瘤体积) / (对照组第 28 天给药体积-对照组第一天肿瘤体积)，评价化合物抑制肿瘤生长能力。根据小鼠体重评价化合物的毒性。

Miapaca-2 体内实验

分组如下：

1) 溶剂对照组；2) 对照化合物 BI853520 组；3) 对照化合物 B 组；4) 化合物 4

10 组；5) 化合物 79 组；6) 化合物 136 组；7) 化合物 137 组；8) 化合物 117 组；9) 化合物 178 组。结果如下表 23 所示。

表 23 本发明部分化合物在 MiaPaCa-2 模型的体内药效

组别	化合物	剂量	给药周期	给药途径	TGI(%)	体重变化
1	溶剂对照组	--	QD(21 天)	PO	--	+18.9%
2	BI853520	25mg/kg	QD(21 天)	PO	73.51%	+6.48%
3	化合物 B	25mg/kg	QD(21 天)	PO	75.24%	+5.05%
4	化合物 4	25mg/kg	QD(21 天)	PO	69.02%	+4.69%
5	化合物 79	25mg/kg	QD(21 天)	PO	89.35%	+3.72%
6	化合物 136	25mg/kg	QD(21 天)	PO	89.46%	+0.76%
7	化合物 137	25mg/kg	QD(21 天)	PO	87.68%	+6.08%
8	化合物 117	25mg/kg	QD(21 天)	PO	62.86%	+6.28%
9	化合物 178	25mg/kg	QD(21 天)	PO	82.41%	+5.41%

由上述体内实验结果可知，本发明的化合物对人胰腺癌 MiaPaCa-2 模型的肿瘤生长具有明显的抑制作用，与对照化合物比较也有明显的优势。且所有化合物都表现出良好的

15 毒性耐受性。

生物实施例 7 本发明化合物的体内药效试验

人前列腺癌 PC3 细胞用含 10%胎牛血清的 1640 于 37℃、5%CO₂ 培养箱中常规培养，传代后，待细胞达到所需量时，收集细胞。将 1×10⁷ 个 PC3 细胞注射入每只裸小鼠

20 左侧背部，待肿瘤生长至 100-200mm³ 后，将动物随机分组开始给药。分别为 1) 溶剂对照组，8 只；2) 对照化合物组和受试化合物组，每组 8 只。溶剂对照组每天两次灌胃

0.5%CMC-Na；化合物组每天一次灌胃化合物 0.5% MC-Tween-80 悬浮液。每周二、四测定肿瘤体积，测量小鼠体重，于给药第 21 天处死裸小鼠。按照肿瘤生长抑制率（TGI）= 1-（给药组第 28 天肿瘤体积-给药组第一天肿瘤体积）/（对照组第 28 天给药体积-对照组第一天肿瘤体积），评价化合物抑制肿瘤生长能力。根据小鼠体重评价化合物的毒性。

5 PC3 体内实验

分组如下：

1) 溶剂对照组；2) 对照化合物 BI853520 组；3) 化合物 4 组；4) 化合物 73 组；5) 化合物 79 组；6) 化合物 120 组；7) 化合物 136 组；8) 化合物 137 组。结果如下表 24 所示。

10 表 24 本发明部分化合物在 PC-3 模型的体内药效

组别	化合物	剂量	给药周期	给药途径	TGI(%)	体重变化
1	溶剂对照组	--	QD(21 天)	PO	--	-0.2%
2	BI853520	25mg/kg	QD(21 天)	PO	74.48%	-2.3%
3	化合物 4	25mg/kg	QD(21 天)	PO	61.48%	-2.0%
4	化合物 73	25mg/kg	QD(21 天)	PO	74.07%	-1.4%
5	化合物 79	25mg/kg	QD(21 天)	PO	88.33%	-2.9%
6	化合物 120	25mg/kg	QD(21 天)	PO	90.83%	-6.3%
7	化合物 136	25mg/kg	QD(21 天)	PO	76.67%	-6.6%
8	化合物 137	25mg/kg	QD(21 天)	PO	76.39%	-3.7%

由上述体内实验结果可知，本发明的化合物对人前列腺癌 PC-3 模型的肿瘤生长具有明显的抑制作用，与对照化合物比较也有明显的优势。且所有化合物都表现出良好的毒性耐受性。

15 生物实施例 8 本发明化合物的体内药效实验

雌性 BALB/c 小鼠(6 周，18-22 g)由中国维通利华公司提供，并在检疫和适应一周后使用。所有动物饲养在 23±2℃，相对湿度 50±5%的房间里，每天 08:00 - 20:00 人工照明，每小时换气 13-18 次。他们可以自由地获得标准的实验室饮食和水。

小鼠结肠癌 MC38 细胞用含 10%胎牛血清的 1640 于 37℃、5%CO2 培养箱中常规培养，传代后，待细胞达到所需量时，收集细胞。在 BALB/c 小鼠右侧皮下注射 1× 10⁶ 个 MC38 细胞成瘤，待肿瘤生长至 100mm³ 左右后，将动物随机分为溶剂对照组、受试化合物单药组、受试化合物+PD-1 联用组、PD-1 单药组（Bio xCELL）后开始给药。在给药

后第 3, 7, 10, 14, 17 和 21 天用卡尺测量肿瘤体积。

按照肿瘤生长抑制率 (TGI) = 1 - (给药组第 28 天肿瘤体积 - 给药组第一天肿瘤体积) / (对照组第 28 天给药体积 - 对照组第一天肿瘤体积), 评价化合物抑制肿瘤生长能力。根据小鼠体重和状态评价化合物的毒性。

5 MC38 体内实验

分组如下:

- 1) 溶剂对照组; 2) 对照化合物 BI853520 组; 3) PD-1 单抗组; 4) 化合物 79 组; 5) 化合物 136 组; 6) 化合物 120 组; 7) 化合物 79 组+PD-1 单抗组; 8) 化合物 136 组+PD-1 单抗组; 9) 化合物 120 组+PD-1 单抗组; 10) 对照化合物 BI853520+PD-1 单抗

10 组。结果如下表 25 所示。

表 25 本发明部分化合物在 MC-38 模型的体内药效

组别	化合物	剂量	给药周期	给药途径	TGI(%)	体重变化
1	溶剂对照组	--	QD(21 天)	PO	--	+30.81%
2	BI853520	50mg/kg	QD(21 天)	PO	52.64%	+18.74%
3	PD-1 单抗	1.5mg/kg	QW (21 天)	IV	65.49%	+20.53%
4	化合物 79	50mg/kg	QD(21 天)	PO	69.21%	+14.99%
5	化合物 136	50mg/kg	QD(21 天)	PO	32.53%	+6.55%
6	化合物 120	50mg/kg	QD(21 天)	PO	66.33%	+13.2%
7	化合物 79 +PD-1 单抗	50mg/kg +1.5mg	QD(21 天) +QW(21 天)	PO +IV	80.55%	+9.03%
8	化合物 136 +PD-1 单抗	50mg/kg +1.5mg	QD(21 天) +QW(21 天)	PO +IV	88.89%	+6.12%
9	化合物 120 +PD-1 单抗	50mg/kg +1.5mg	QD(21 天) +QW(21 天)	PO +IV	83.94%	+17.06%
10	BI853520 +PD-1 单抗	50mg/kg +1.5mg	QD(21 天) +QW(21 天)	PO +IV	70.50%	+18.66%

由上述体内实验结果可知, 本发明的化合物与 PD-1 单抗联用对小鼠结肠癌 MC-38 模型的肿瘤生长具有较好的抑制作用, 而对照化合物在该模型上基本未起到联用效果。且所有化合物都表现出良好的毒性耐受性。

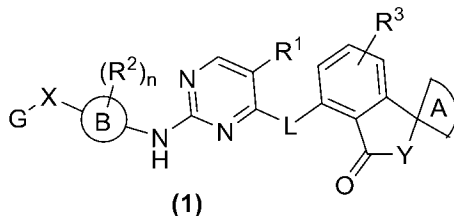
15

虽然以上描述了本发明的具体实施方式, 但是本领域的技术人员应当理解, 这些仅

是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

1. 一种如通式(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:



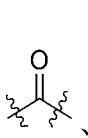
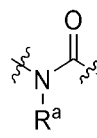
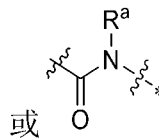
通式(1)中:

环 A 为(C3-C6)环烷基或(3-6 元)杂环烷基, 其中所述的(C3-C6)环烷基或(3-6 元)杂环烷基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个 R^a 取代;

Y 为-O-、-NR^a-、或-CR^aR^b-;

L 为-CH₂-、-O-或-S-;

环 B 选自(3-18 元)杂环烷基、(C3-C18)环烷基、(C6-C18)芳基或(5-18 元)杂芳基, 其中所述(3-18 元)杂环烷基、(C3-C18)环烷基、(C6-C18)芳基或(5-18 元)杂芳基可各自独立任选被 n 个 R^2 取代;

X 为化学键、、 或 , *表示与环 B 相连;

G 为-H、-D、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、-OR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C15)环烷基、(3-15 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基或(5-14 元)杂芳基, 其中所述(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基或(5-14 元)杂芳基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个 R^c 取代;

R^1 为-H、-D、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、-OR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基或(5-14 元)杂芳基, 其中所述(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基或(5-14 元)杂芳基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个 R^c 取代;

R^2 为-H、-D、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、-OR^a、-NR^aR^b、(C1-C8)烷基、(C1-

C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基, (C2-C8)炔基, (C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基或(5-14 元)杂芳基, 其中所述(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基, (C2-C8)炔基, (C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基或(5-14 元)杂芳基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个 R^c 取代; 或当 2 个 R^2 连接在同一个原子上时, 2 个 R^2 可以形成一个氧代基;

R^3 为-H、-D、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $-OR^{3a}$ 、 $-NR^{3a}R^{3b}$ 、 $-C(O)R^{3a}$ 、 $-CO_2R^{3a}$ 、 $-S(O)_pR^{3a}$ 、 $-S(O)_pNR^{3a}R^{3b}$ 、 $-CONR^{3a}R^{3b}$ 、 $-C(=NR^{3a})-NR^{3b}R^{3c}$ 、 $-NR^{3a}COR^{3b}$ 、 $-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}$ 、 $-NR^{3a}CO_2R^{3b}$ 、 $-NR^{3a}S(O)_pNR^{3b}R^{3c}$ 、 $-NR^{3a}S(O)_pR^{3b}$ 、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基, (C2-C8)炔基, (C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基、 $-(C1-C8)$ 亚烷基- $-(C1-C8)$ 烷氧基、 $-(C1-C8)$ 亚烷基- $-(C3-C14)$ 环烷基、 $-(C1-C8)$ 亚烷基-(3-14 元)杂环烷基、 $-(C1-C8)$ 亚烷基-(C6-C14)芳基、 $-(C1-C8)$ 亚烷基-(5-14 元)杂芳基;

R^a 和 R^b 各自独立为-H、-D、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基, (C2-C8)炔基, (C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基、 $-(C1-C8)$ 亚烷基- $-(C3-C14)$ 环烷基、 $-(C1-C8)$ 亚烷基-(3-14 元)杂环烷基、 $-(C1-C8)$ 亚烷基-(C6-C14)芳基、 $-(C1-C8)$ 亚烷基-(5-14 元)杂芳基, 其中所述(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基, (C2-C8)炔基, (C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基、 $-(C1-C8)$ 亚烷基- $-(C3-C14)$ 环烷基、 $-(C1-C8)$ 亚烷基-(3-14 元)杂环烷基、 $-(C1-C8)$ 亚烷基-(C6-C14)芳基、 $-(C1-C8)$ 亚烷基-(5-14 元)杂芳基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个 R^c 取代; 或 R^a 和 R^b 与其所共同连接的原子形成一个(C3-C6)环烷基、(3-6 元)杂环烷基, 所述的(C3-C6)环烷基、(3-6 元)杂环烷基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个 R^c 取代;

R^c 为-H、-D、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $-OR^{xa}$ 、 $-NR^{xa}R^{xb}$ 、 $-(CH_2)_mOR^{xa}$ 、 $-(CH_2)_mNR^{xa}R^{xb}$ 、 $-C(O)R^{xa}$ 、 $-CO_2R^{xa}$ 、 $-(CH_2)_mS(O)_pR^{xa}$ 、 $-S(O)_pNR^{xa}R^{xb}$ 、 $-(CH_2)_mCONR^{xa}R^{xb}$ 、 $-C(=NR^{xa})-NR^{xb}R^{xc}$ 、 $-NR^{xa}COR^{xb}$ 、 $-NR^{xa}CONR^{xb}R^{xc}$ 、 $-NR^{xa}CO_2R^{xb}$ 、 $-NR^{xa}S(O)_pNR^{xb}R^{xc}$ 、 $-NR^{xa}S(O)_pR^{xb}$ 、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基, (C2-C8)炔基, (C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基、 $-(C1-C8)$ 亚烷基- $-(C1-C8)$ 烷氧基、 $-(C1-C8)$ 亚烷基- $-(C3-C14)$ 环烷基、 $-(C1-C8)$ 亚烷基-(3-14 元)杂环烷基、 $-(C1-C8)$ 亚烷基-(C6-C14)芳基、 $-(C1-C8)$ 亚烷基-(5-14 元)杂芳基, 其中所述的(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基, (C2-C8)炔基, (C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个 R^{3c} 取代; 或当 2 个 R^c 连接在同一个原子上时, 2 个 R^c 可以形成一个氧代基;

R^{xa} 、 R^{xb} 和 R^{xc} 各自独立为-H、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基、-(C1-C8)亚烷基-(C3-C14)环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(3-14 元)杂环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(C6-C14)芳基、-(C1-C8)亚烷基-(5-14 元)杂芳基；

- 5 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自独立地为-H、-D、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基、-(C1-C8)亚烷基-(C3-C14)环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(3-14 元)杂环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(C6-C14)芳基、-(C1-C8)亚烷基-(5-14 元)杂芳基；

p 为 0、1 或 2 的整数；

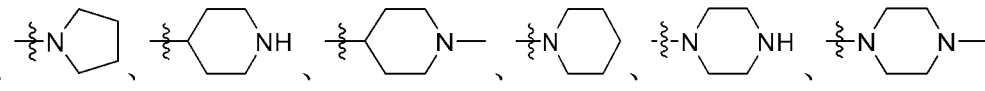
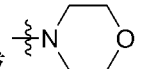
- 10 m 为 0、1、2 或 3 的整数；

n 为 0、1、2 或 3 的整数。

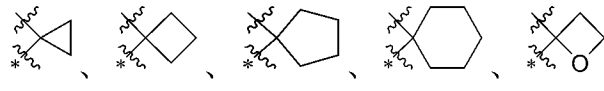
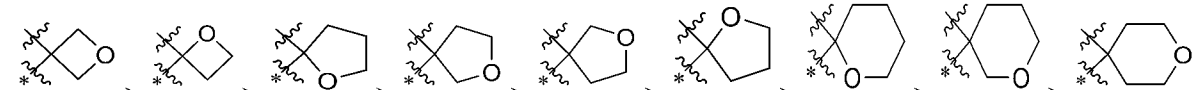
2. 如权利要求 1 所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，L 为-CH₂-或-O-。

15

3. 如权利要求 1 或 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，环 A 为(C3-C6)环烷基或(3-6 元)杂环烷基，其中所述的(C3-C6)环烷基或(3-6 元)杂环烷基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个以下基团取代：-H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCF₃、

- 20 -CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-(CH₂)₂OCH₃、-CH₂SO₂CH₃、-CH₂CONH₂、
-CH₂CON(CH₃)₂、
或 .

4. 如权利要求 3 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

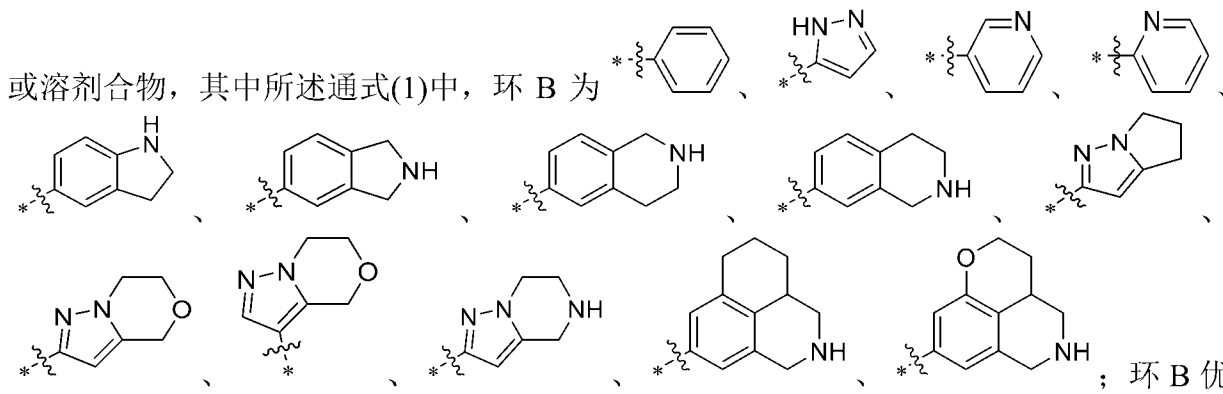
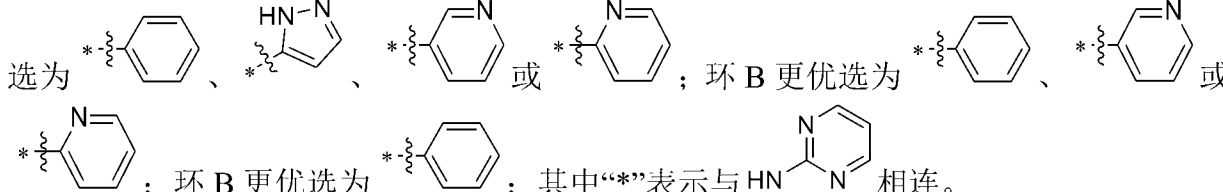
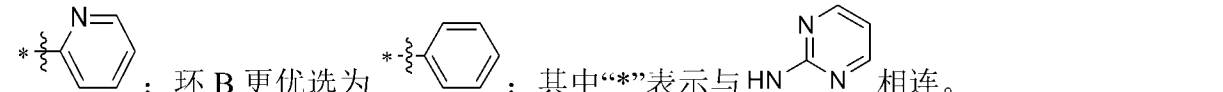
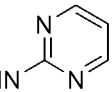
- 25 或溶剂合物，其中所述通式(1)中，环 A 为 


或 
，其中*表示与 Y 相连。

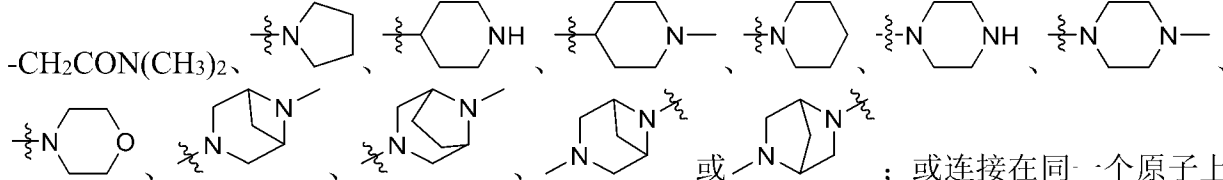
5. 如权利要求 1-4 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中所述通式(1)中, 环 B 选自 (C6-C12)芳基或(5-14 元)杂芳基, 其中所述 (C6-C12)芳基或(5-14 元)杂芳基可任选被 n 个 R^2 取代。

5

6. 如权利要求 5 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, 环 B 为 ; 环 B 优选为 ; 环 B 更优选为 ; 其中“*”表示与  相连。

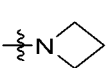
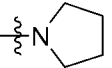
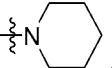
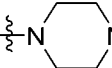
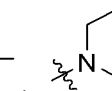
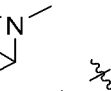
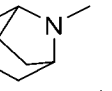
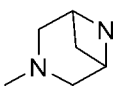
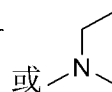
10

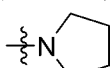
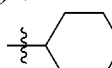
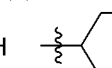
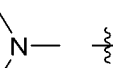
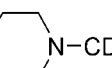
7. 如权利要求 1-6 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中所述通式(1)中, G 为-H、-D、(C1-C6)烷基、(C1-C6)烷氧基、(C1-C6)卤代烷基或(5-15 元)杂环烷基, 其中所述(C1-C6)烷基、(C1-C6)烷氧基、(C1-C6)卤代烷基或(5-15 元)杂环烷基可任选被 1, 2, 3 或 4 个以下基团取代: -H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-OCH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-(CH₂)₂OCH₃、-CH₂SO₂CH₃、-CH₂CONH₂、-CH₂CON(CH₃)₂、; 或连接在同一个原子上的两个取代基可以形成一个氧代基。

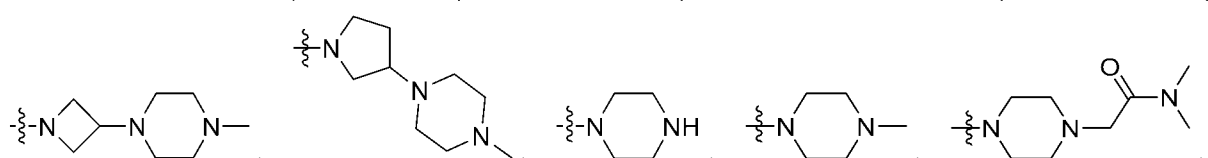
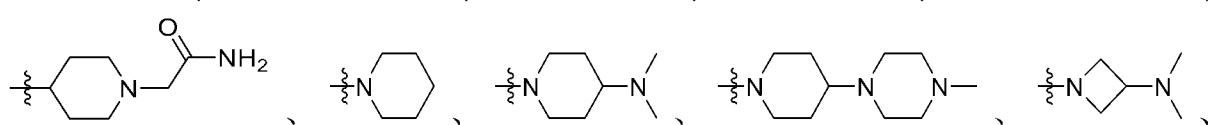
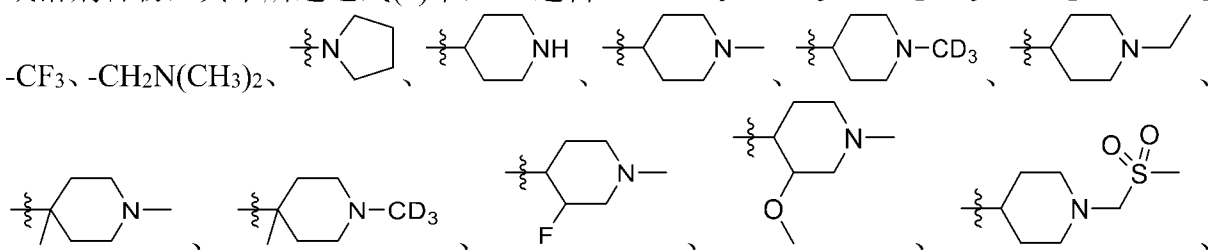
20

8. 如权利要求 7 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, G 为-H、(C1-C3)烷基或(6-12 元)杂环烷基, 其中所述(C1-C3)烷基或(6-12 元)杂环烷基可任选被 1, 2, 3 或 4 个以下基团取代: -H、-D、-F、-

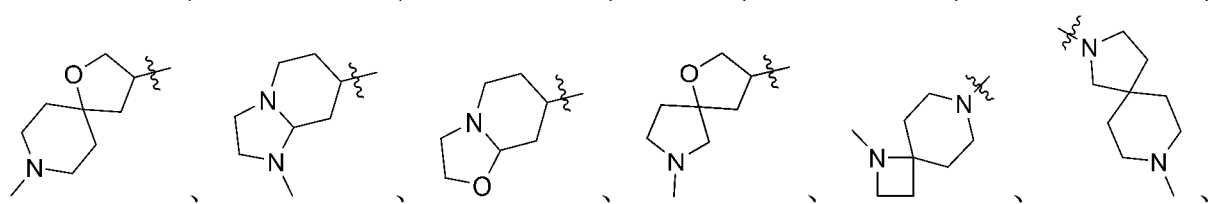
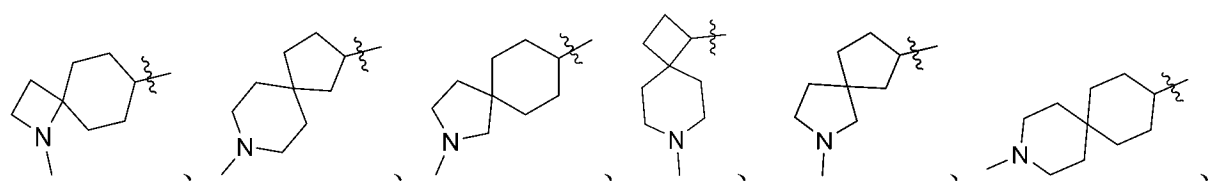
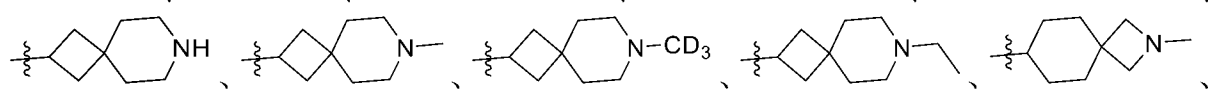
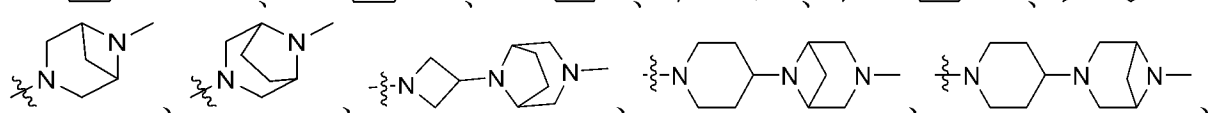
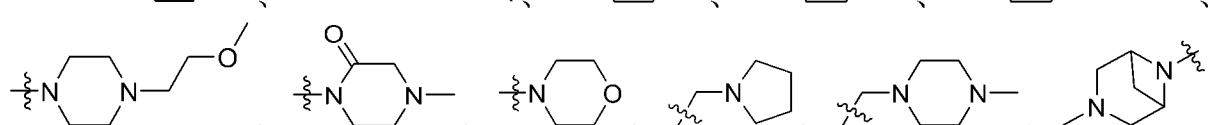
25

CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-N(CH₃)₂、-(CH₂)₂OCH₃、-CH₂SO₂CH₃、-CH₂CONH₂、-CH₂CON(CH₃)₂、、、、、、、、 或  ；或连接在同一个原子上的两个取代基可以形成一个氧代基。

5 9. 如权利要求 8 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，G 选自-H、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂N(CH₃)₂、、、、、、

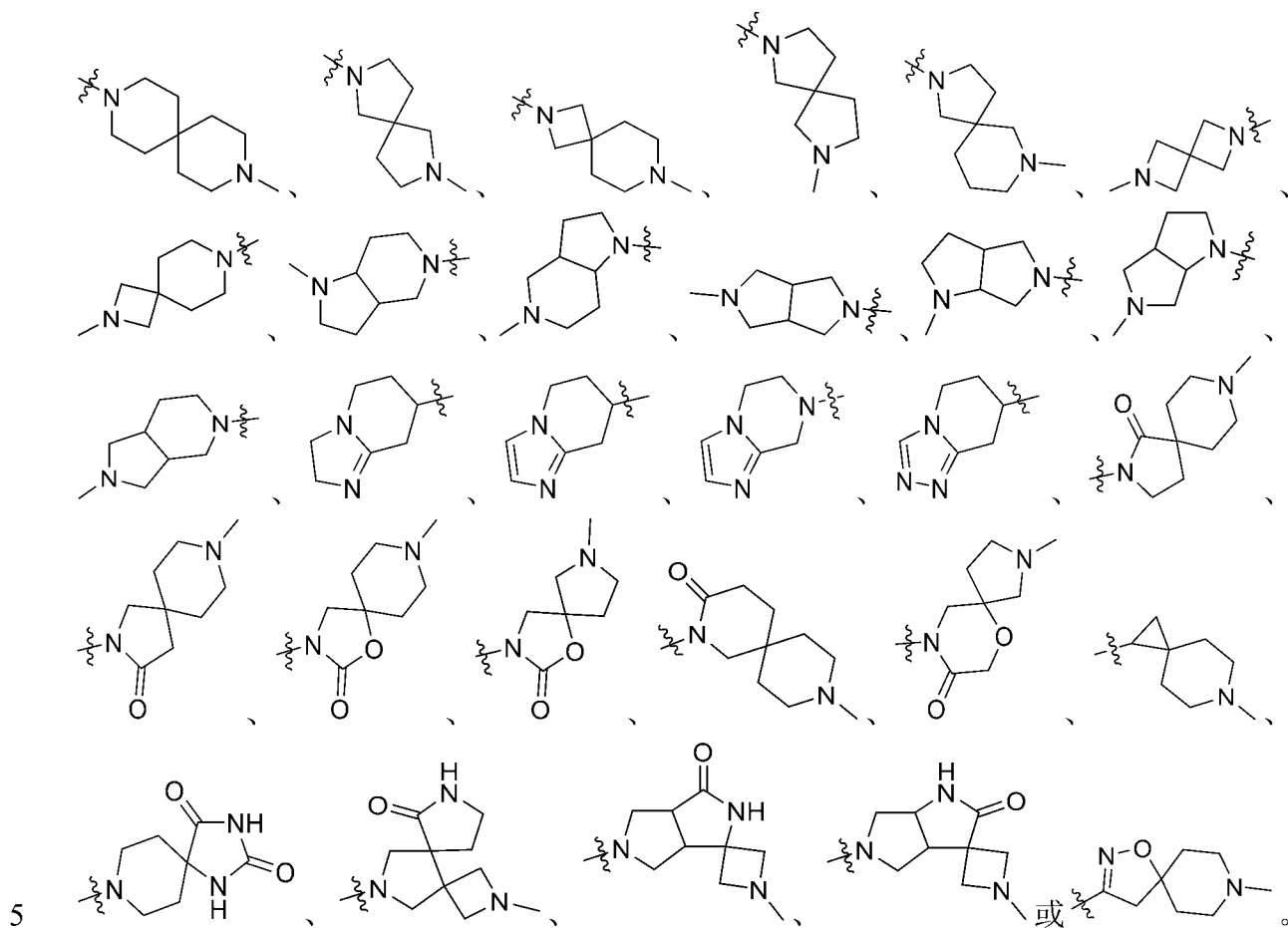


10

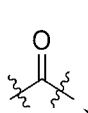
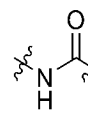
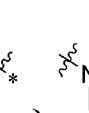
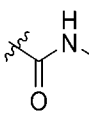
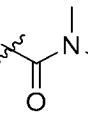
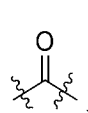
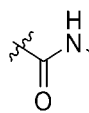
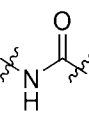


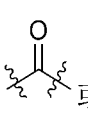
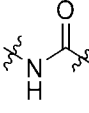
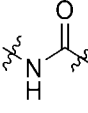
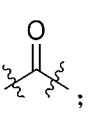
15





10. 如权利要求 1-9 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

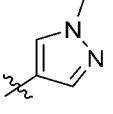
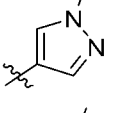
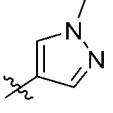
盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，X 选自化学键、、、、 或 ；X 优选为化学键、、 或 ；X 更优选为化

10 学键、 或 ；X 更优选为 ；X 更优选为 ；X 更优选为化学键；其中*表示与环 B 相连。

11. 如权利要求 1-10 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，R¹ 选自-H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、
15 -NH₂、-CN、-NO₂、-OCH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂ 或 -CF₃；R¹ 优选为 -F、-Cl、-Br、-CN、-NO₂、-CF₃ 或 -C(O)NH₂；R¹ 优选为 -F、-Cl、-Br、-CN 或 -CF₃；R¹ 更优选为 -F；R¹ 更优选为 -Cl；R¹ 更

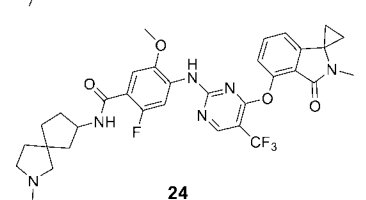
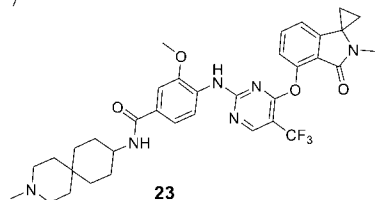
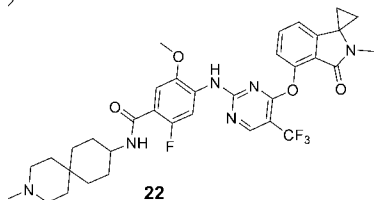
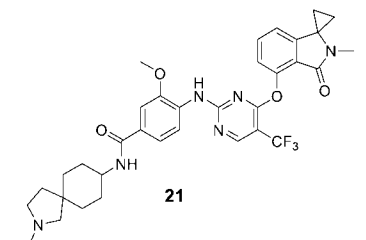
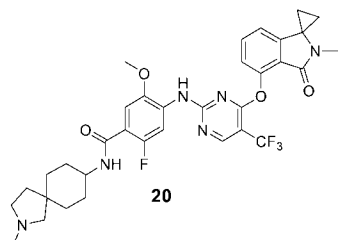
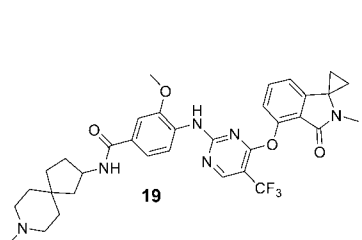
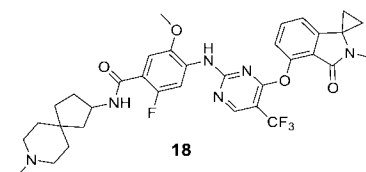
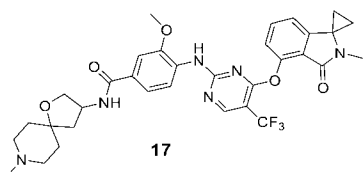
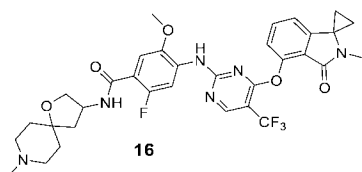
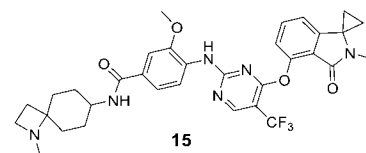
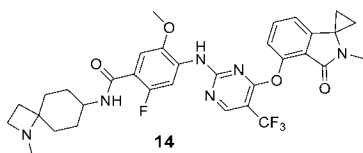
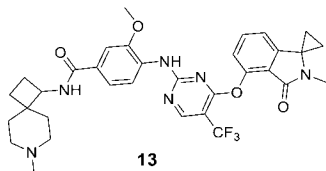
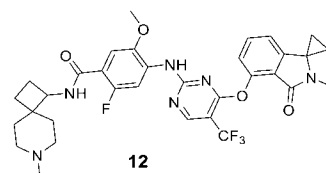
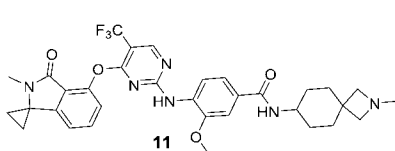
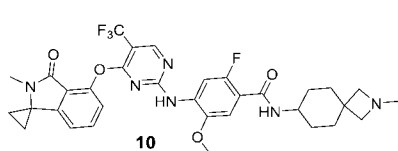
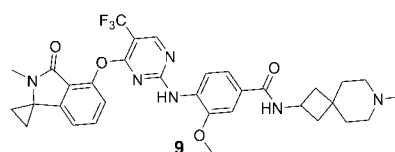
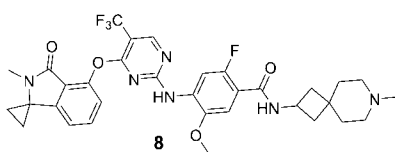
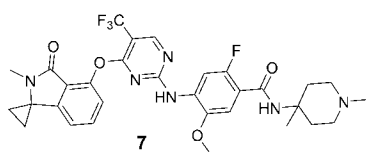
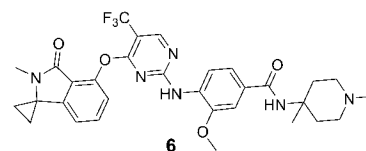
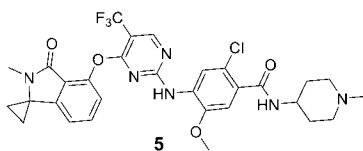
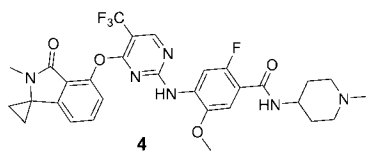
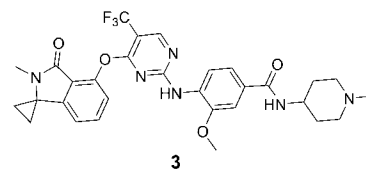
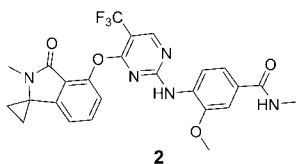
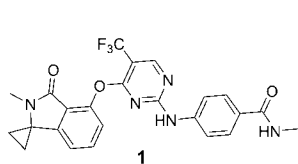
优选为-Br; R¹更优选为-CN; R¹更优选为-CF₃。

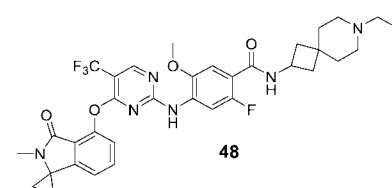
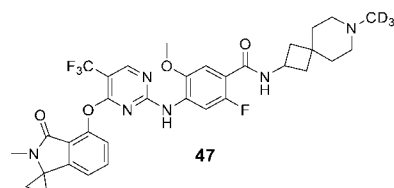
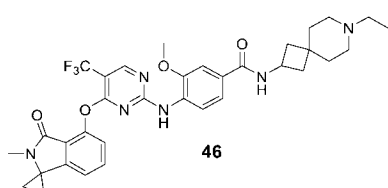
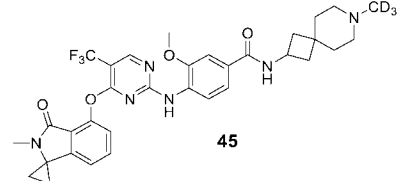
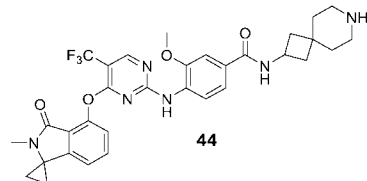
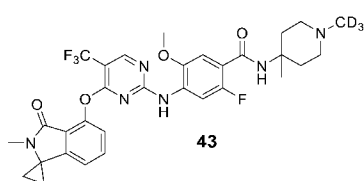
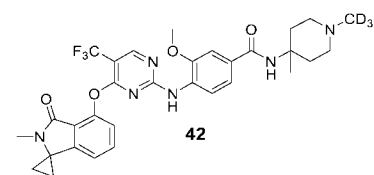
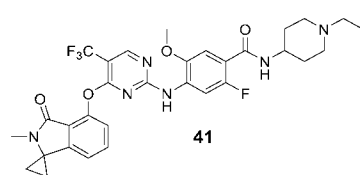
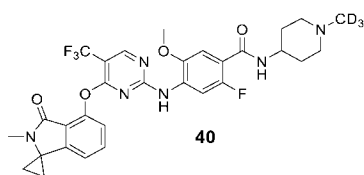
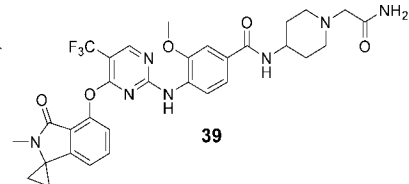
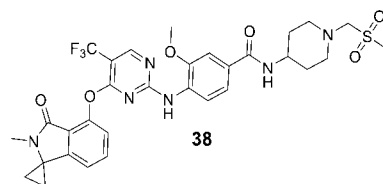
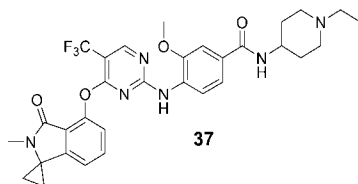
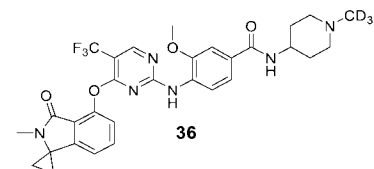
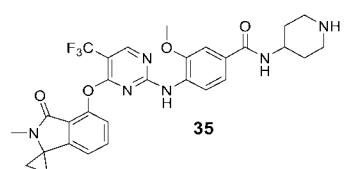
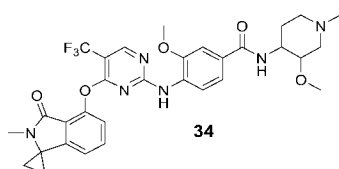
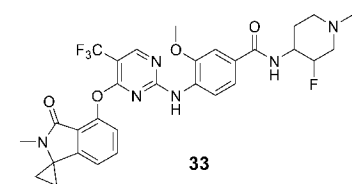
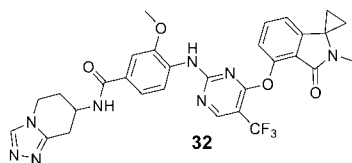
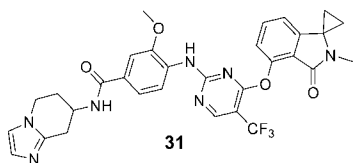
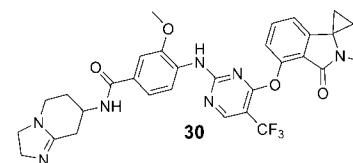
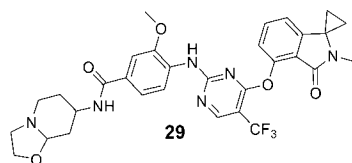
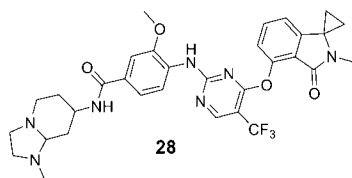
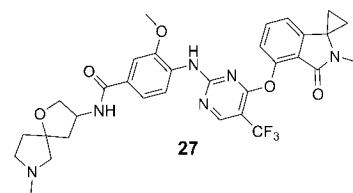
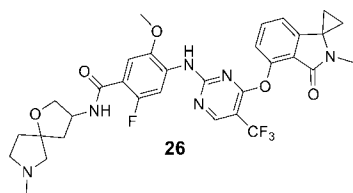
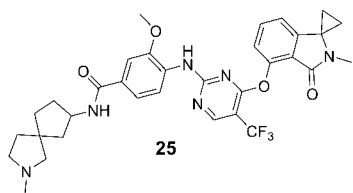
12. 如权利要求 1-11 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中所述通式(1)中, R² 为-H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、
5 -NH₂、-CN、-NO₂、-OCF₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)₂、(C1-C3)烷基、(C1-C3)烷氧基、(C1-C3)卤代烷基、(C2-C4)烯基, (C2-C4)炔基, (C3-C6)环烷基、(3-6 元)杂环烷基、(C6-C10)芳基或(5-10 元)杂芳基, 其中所述(C1-C3)烷基、(C1-C3)烷氧基、
(C1-C3)卤代烷基、(C2-C4)烯基, (C2-C4)炔基, (C3-C6)环烷基、(3-6 元)杂环烷基、(C6-
10 C10)芳基或(5-10 元)杂芳基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个以下基团取代: -H、-D、-
F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-OCH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-
OCH₂CH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂ 或-CF₃。

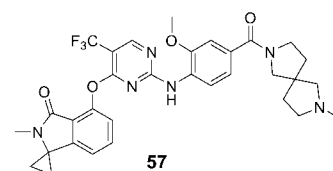
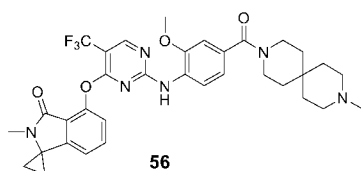
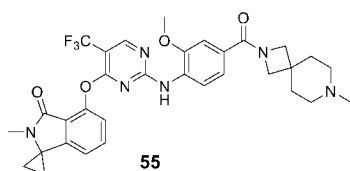
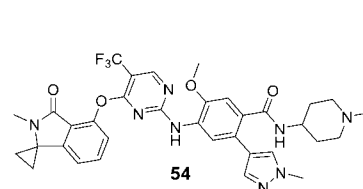
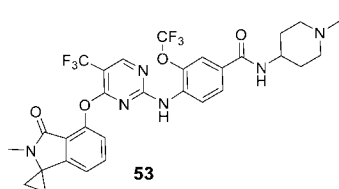
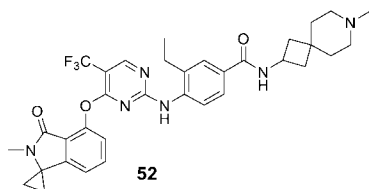
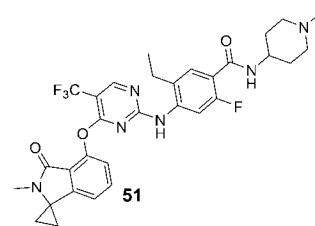
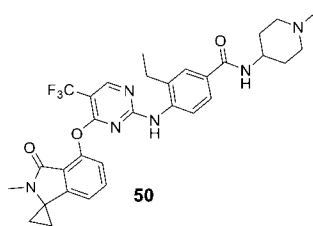
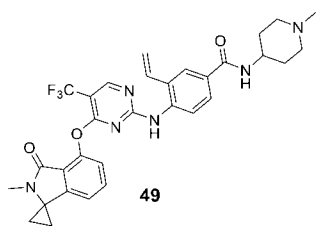
13. 如权利要求 12 所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中所述通式(1)中, R² 选自-H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、
15 -NO₂、-OCH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、
-CH(CH₃)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、、或; R² 优选为-H、-D、-F、-Cl、
-OH、-OCH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CF₃、、或;
R² 更优选为-H、-F、-Cl、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、或。

14. 如权利要求 1-13 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, R³ 选自-H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、
-NH₂、-CN、-NO₂、-OCH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-CH₃、
-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂ 或-CF₃; R³ 优选为-H、-D、-F、-CH₃、-CD₃ 或-CF₃; R³
更优选为-H、-D 或-F; R³ 更优选为-H; R³ 更优选为-D; R³ 更优选为-F。

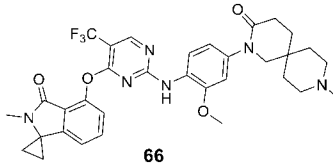
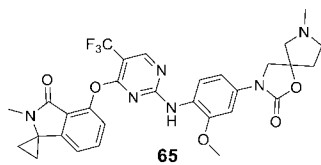
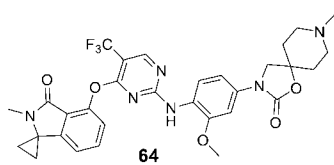
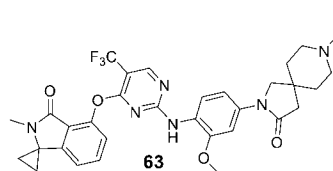
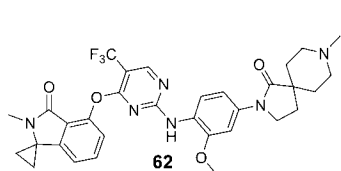
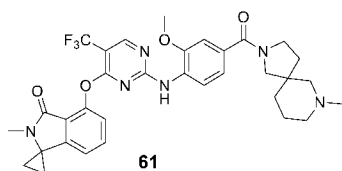
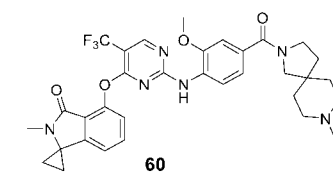
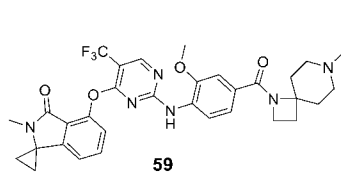
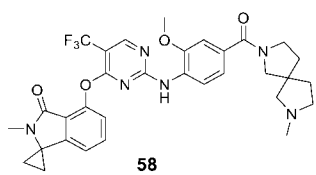
15. 如权利要求 1-14 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中所述化合物具有以下结构之一:



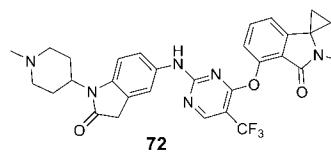
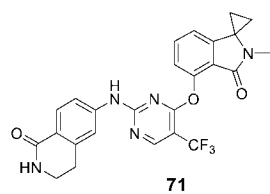
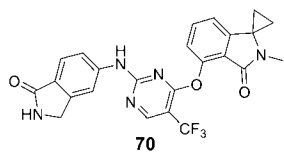
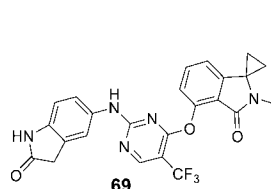
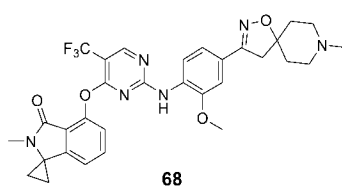
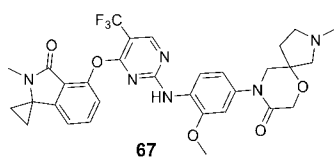


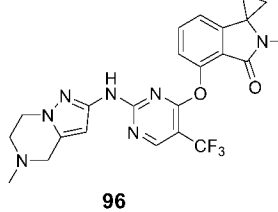
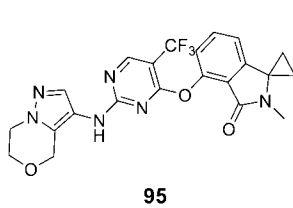
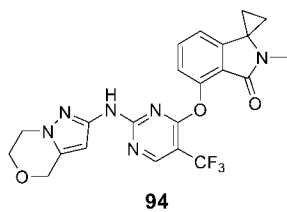
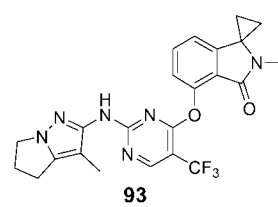
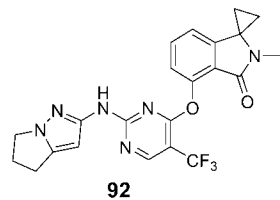
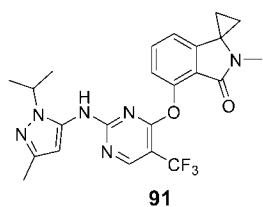
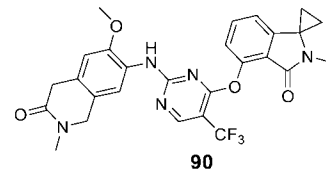
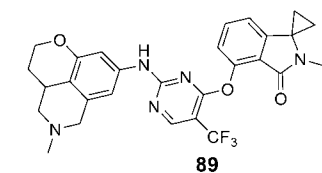
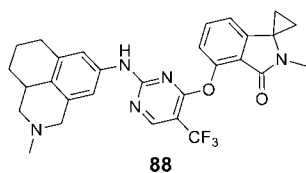
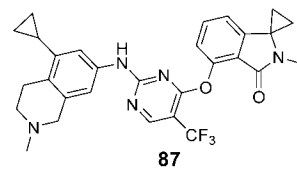
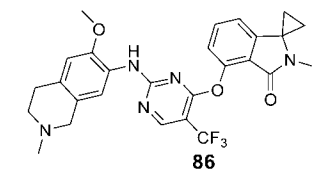
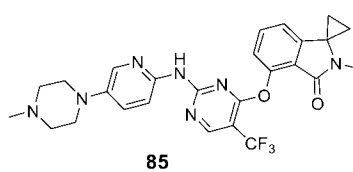
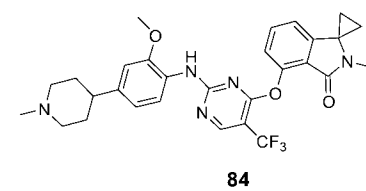
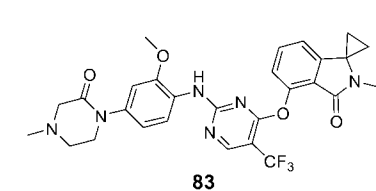
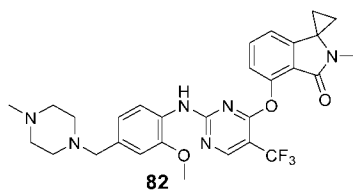
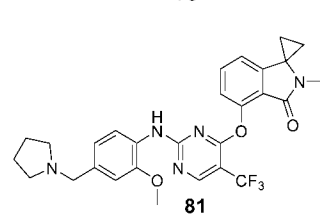
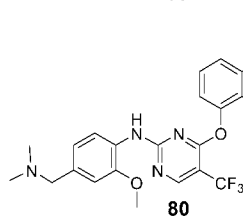
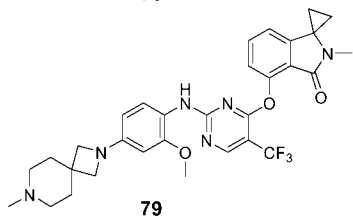
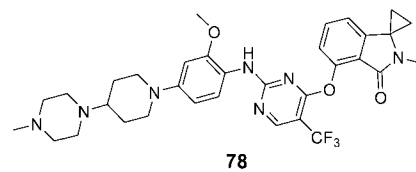
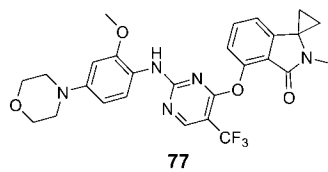
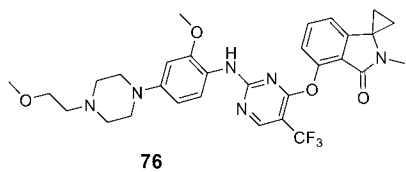
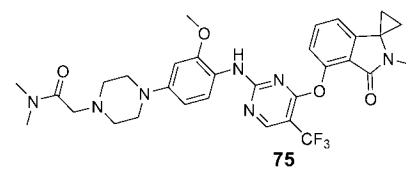
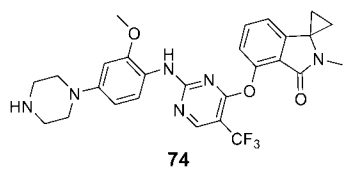
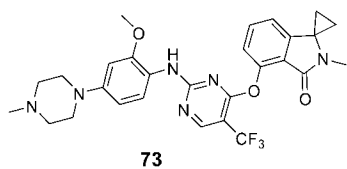


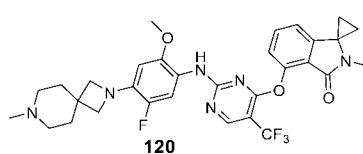
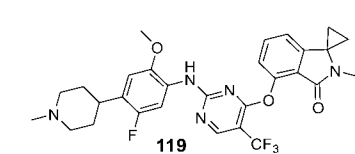
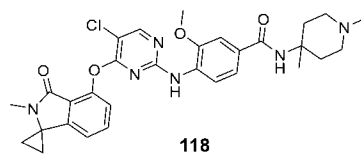
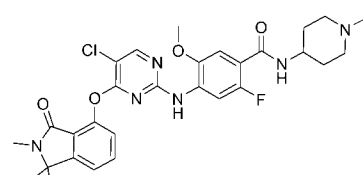
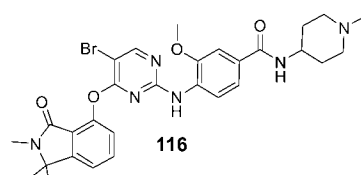
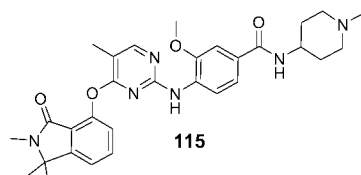
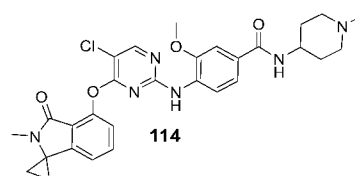
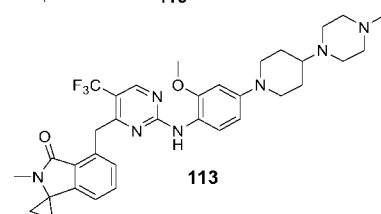
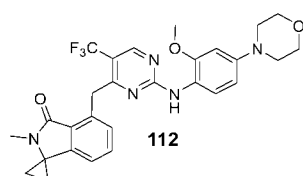
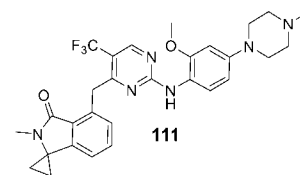
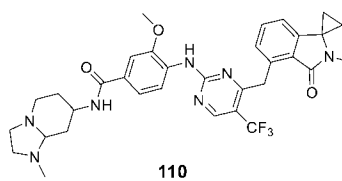
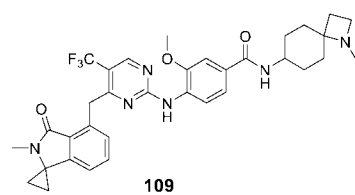
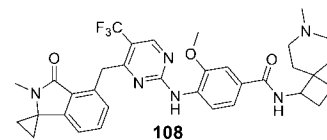
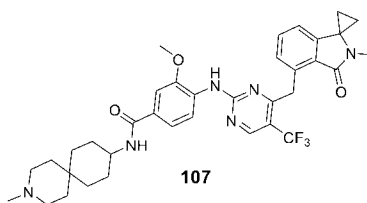
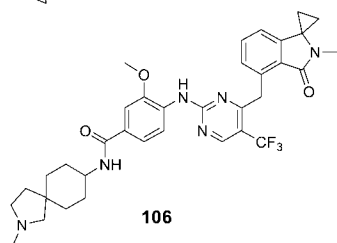
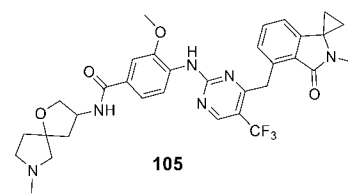
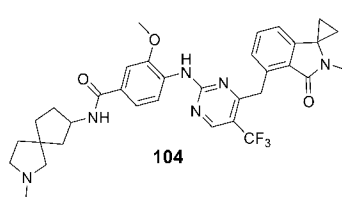
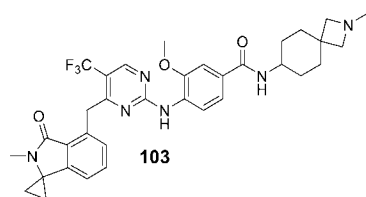
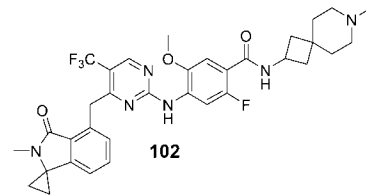
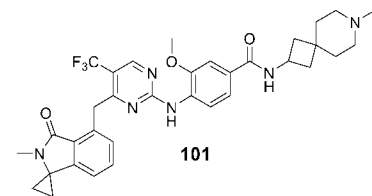
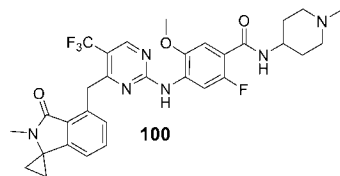
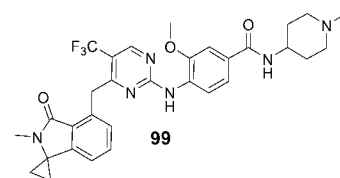
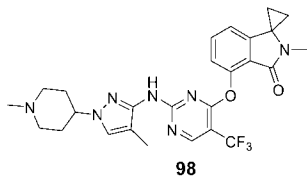
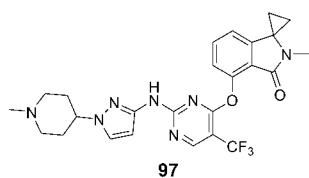
5

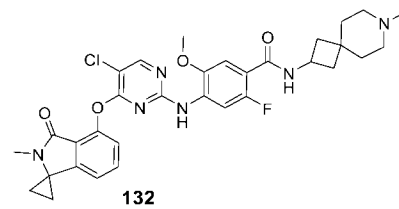
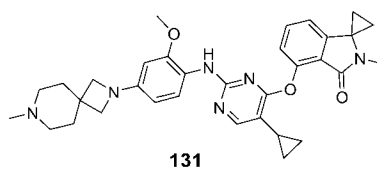
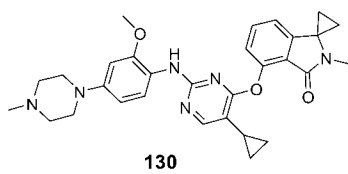
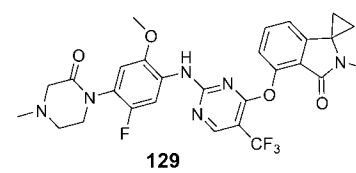
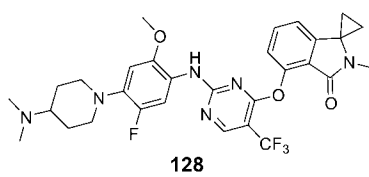
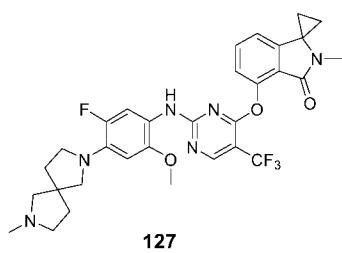
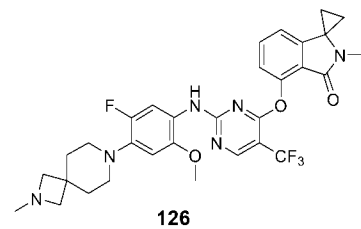
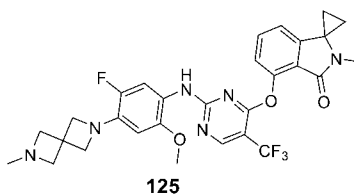
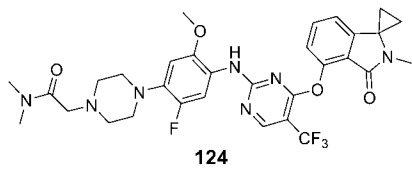
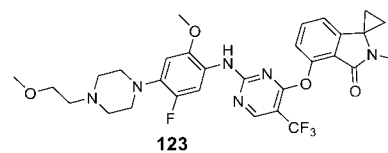
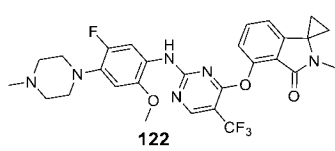
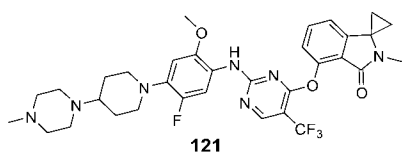


10

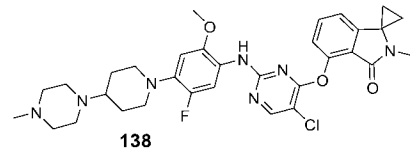
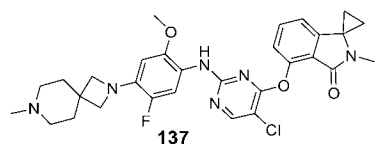
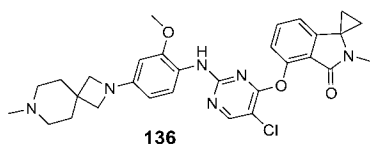
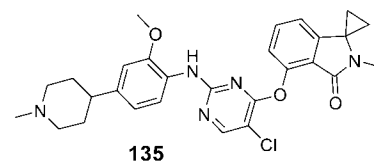
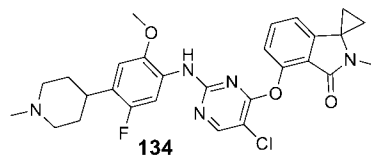
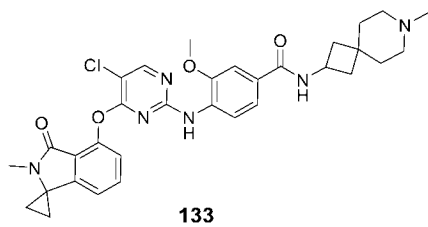




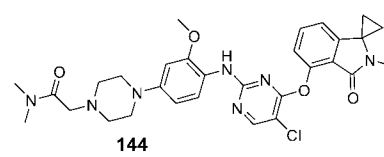
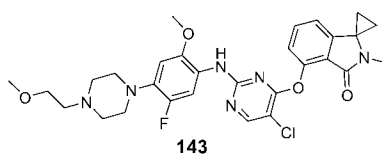
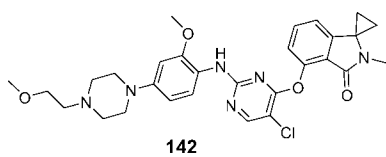
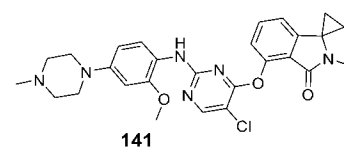
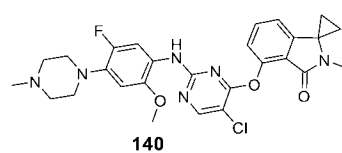
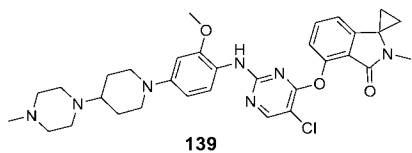


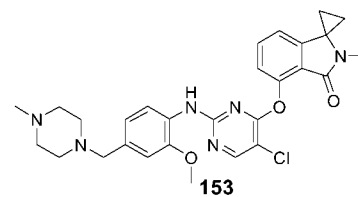
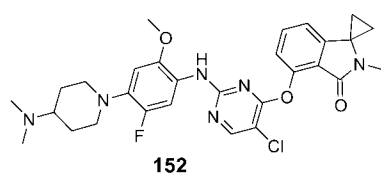
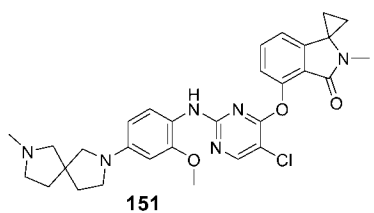
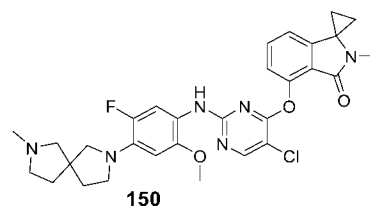
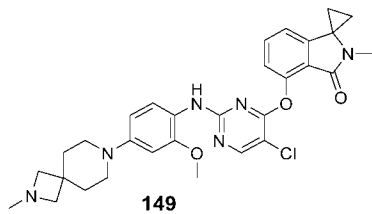
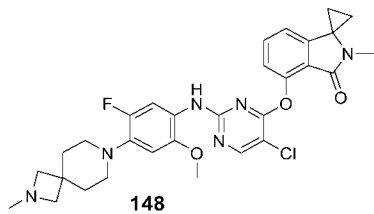
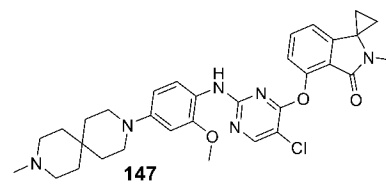
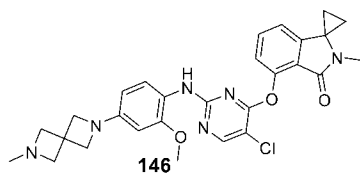
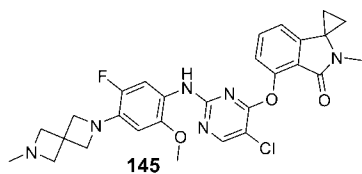


5

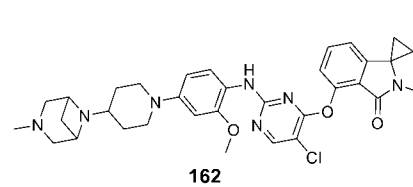
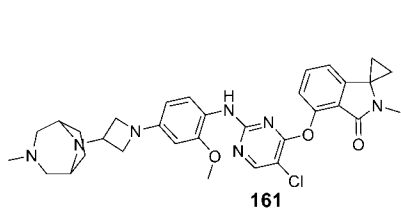
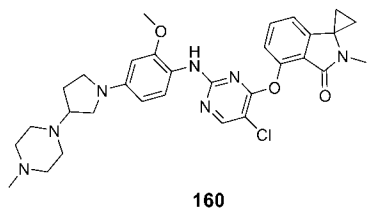
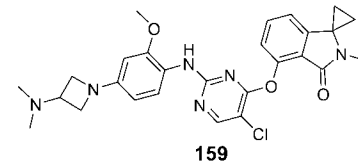
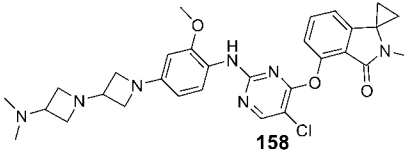
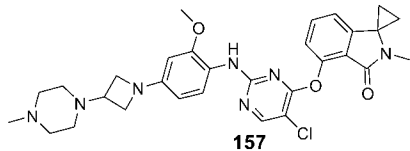
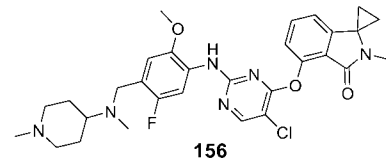
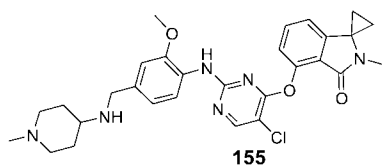
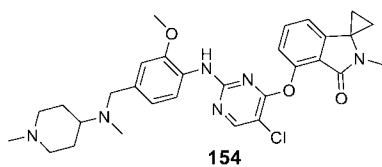


10

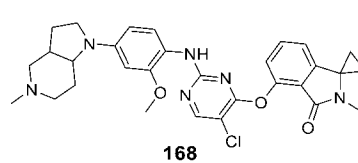
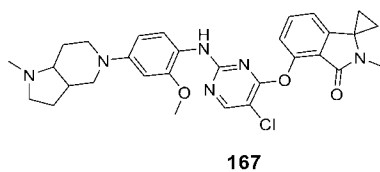
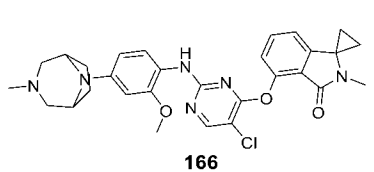
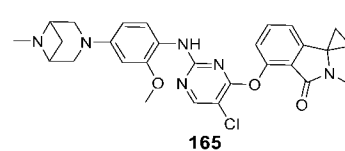
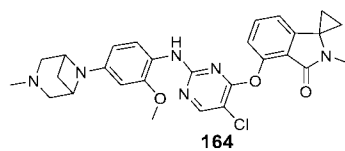
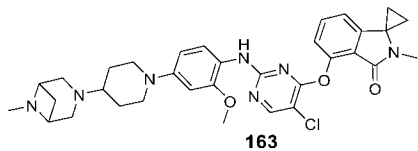


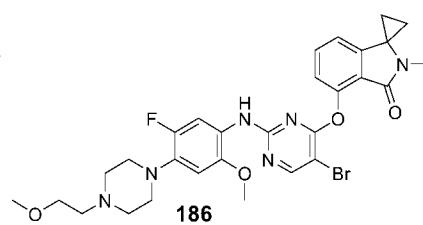
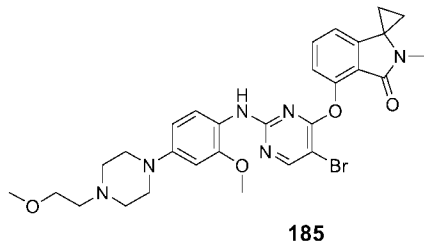
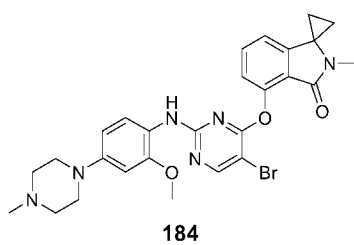
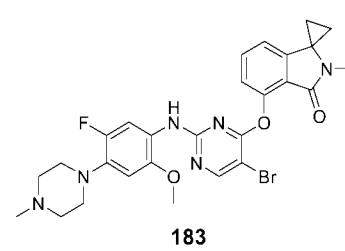
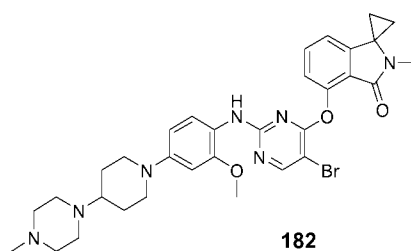
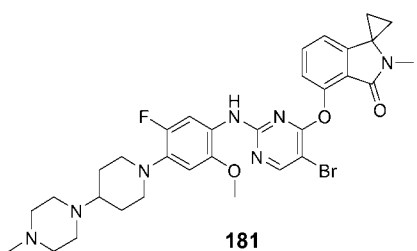
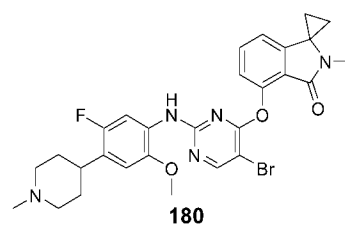
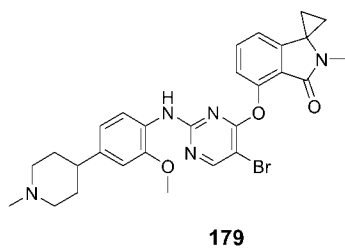
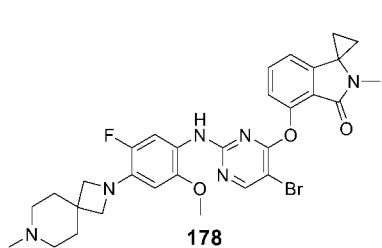
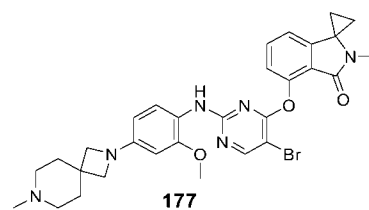
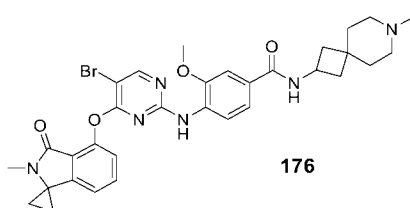
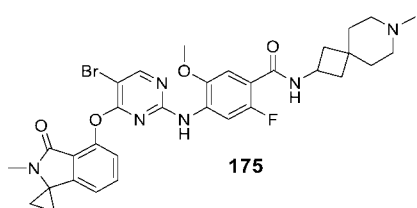
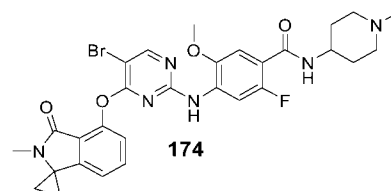
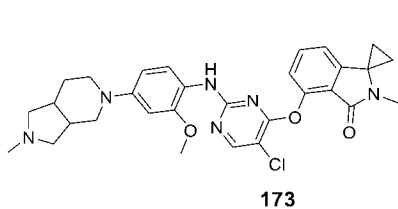
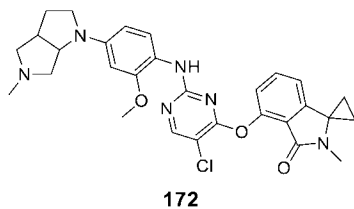
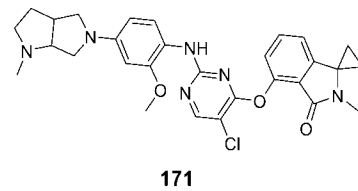
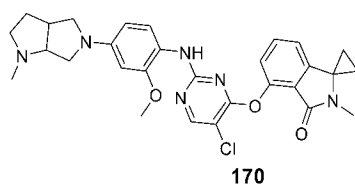
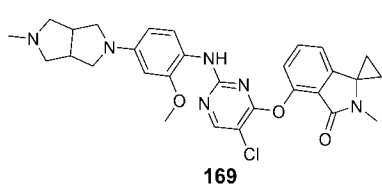


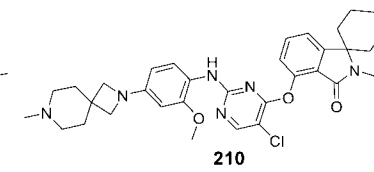
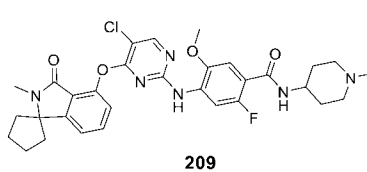
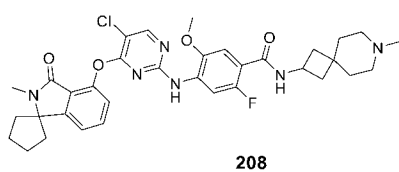
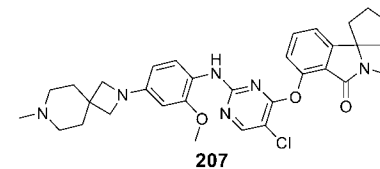
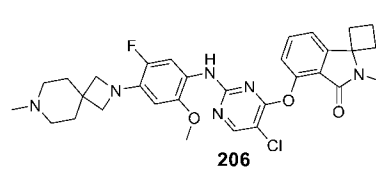
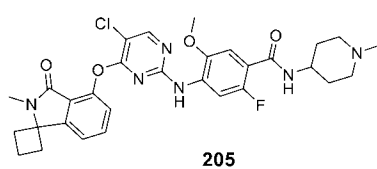
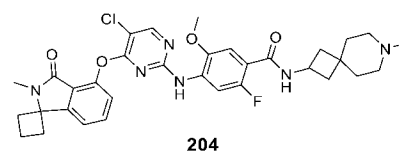
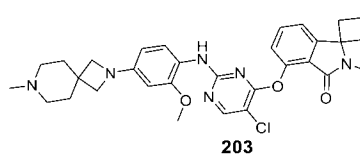
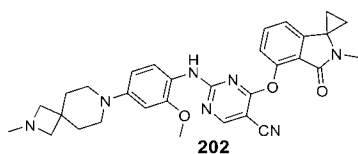
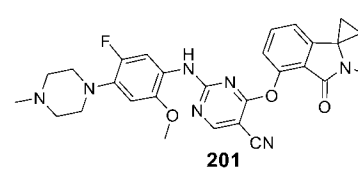
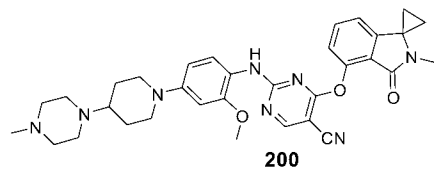
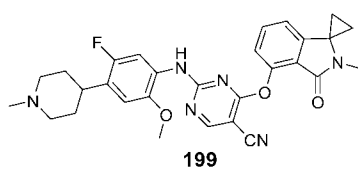
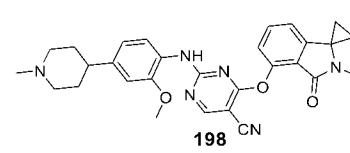
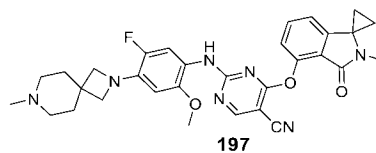
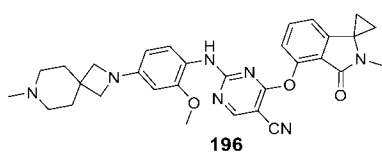
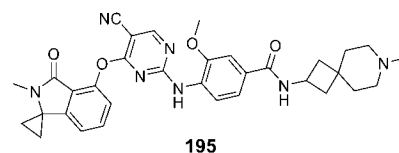
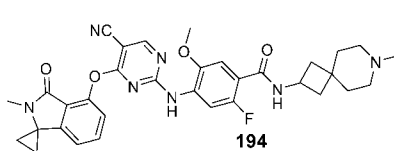
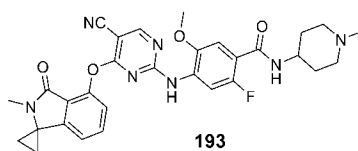
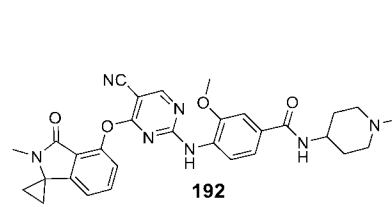
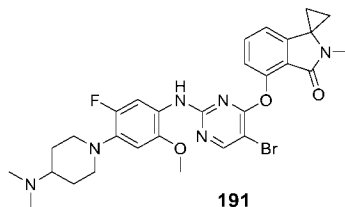
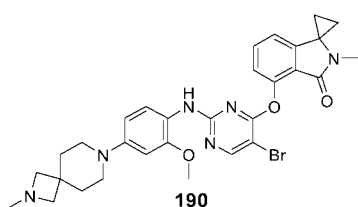
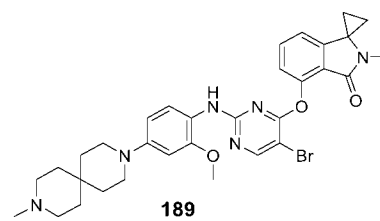
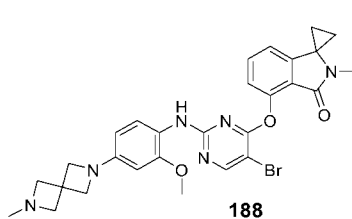
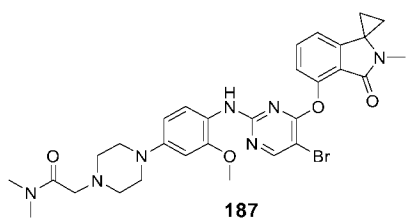
5

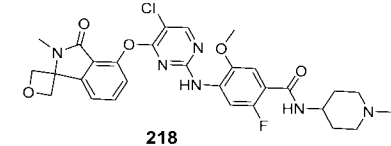
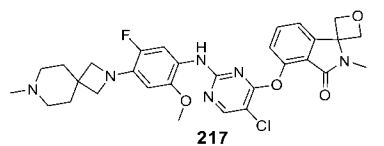
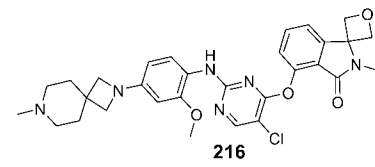
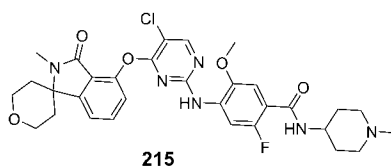
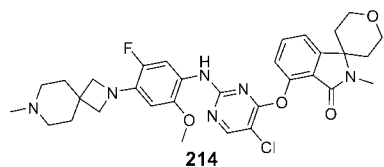
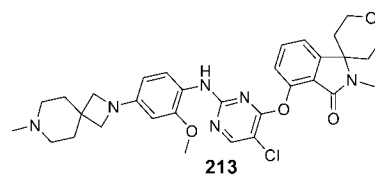
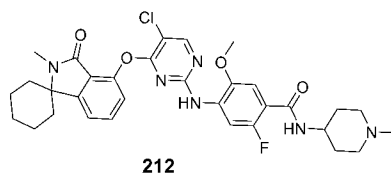
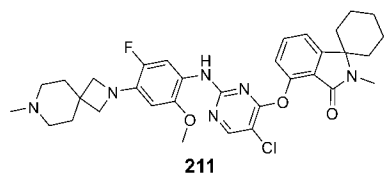


10









5

16. 一种药物组合物，其特征在于，其含有药学上可接受的赋形剂或载体，以及如权利要求 1-15 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。

10 17. 一种如权利要求 1-15 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 16 所述的药物组合物在制备治疗 FAK 激酶相关疾病药物中的用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/077893

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D403/12(2006.01)i; C07D401/12(2006.01)i; C07D401/14(2006.01)i; C07D407/14(2006.01)i; C07D487/00(2006.01)i; A61K31/397(2006.01)i; A61K31/4035(2006.01)i; A61K31/506(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i; A61P35/02(2006.01)i; A61P35/04(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D403/-,C07D401/-,C07D407/-,C07D487/-,A61K31/-,A61P35/- 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) CNKI, DWPI, VEN, CNTXT, ENTXTC, STN(REG, CAPLUS): 微境生物, 谢雨礼, 刘文中, 钱立晖, FAK, 激酶, 粘着斑激酶, 粘着斑激酶, 癌症, 肿瘤, kinase, focal w adhesion w kianse, caner, tumour, tumor.																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 102292322 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 21 December 2011 (2011-12-21) claims 1-14</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104478865 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 01 April 2015 (2015-04-01) claims 1-14</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 108948019 A (GUANGDONG HEC PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 07 December 2018 (2018-12-07) entire document</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2021154929 A1 (VERASTEM, INC.) 05 August 2021 (2021-08-05) entire document</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2021222278 A1 (VERASTEM, INC.) 04 November 2021 (2021-11-04) entire document</td> <td>1-17</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	CN 102292322 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 21 December 2011 (2011-12-21) claims 1-14	1-17	A	CN 104478865 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 01 April 2015 (2015-04-01) claims 1-14	1-17	A	CN 108948019 A (GUANGDONG HEC PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 07 December 2018 (2018-12-07) entire document	1-17	A	WO 2021154929 A1 (VERASTEM, INC.) 05 August 2021 (2021-08-05) entire document	1-17	A	WO 2021222278 A1 (VERASTEM, INC.) 04 November 2021 (2021-11-04) entire document	1-17
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
A	CN 102292322 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 21 December 2011 (2011-12-21) claims 1-14	1-17																		
A	CN 104478865 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 01 April 2015 (2015-04-01) claims 1-14	1-17																		
A	CN 108948019 A (GUANGDONG HEC PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 07 December 2018 (2018-12-07) entire document	1-17																		
A	WO 2021154929 A1 (VERASTEM, INC.) 05 August 2021 (2021-08-05) entire document	1-17																		
A	WO 2021222278 A1 (VERASTEM, INC.) 04 November 2021 (2021-11-04) entire document	1-17																		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.																				
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “D” document cited by the applicant in the international application “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family																				
Date of the actual completion of the international search 30 May 2023		Date of mailing of the international search report 06 June 2023																		
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Authorized officer Telephone No.																		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/077893

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2022028367 A1 (INXMED (NANJING) CO., LTD.) 10 February 2022 (2022-02-10) entire document	1-17
A	ZHANG, Baoyuan et al. "Focal Adhesion Kinase (FAK) Inhibition Synergizes with KRAS G12C Inhibitors in Treating Cancer through the Regulation of the FAK-YAP Signaling" <i>Advanced Science</i> , Vol. 8, 31 December 2021 (2021-12-31), pages 1-15	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/077893

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	102292322	A	21 December 2011	AR	074210	A1	29 December 2010
				MX	2011005420	A	16 June 2011
				MX	337116	B	12 February 2016
				AU	2009317170	A1	27 May 2010
				AU	2009317170	B2	28 May 2015
				AP	201105706	A0	30 June 2011
				AP	2011005706	A0	31 August 2014
				ES	2664499	T3	19 April 2018
				ES	2664499	T9	03 January 2022
				HK	1160841	A1	17 August 2012
				AP	201105706	D0	30 June 2011
				ECSP	11011079	A	30 June 2011
				CO	6511283	A2	31 August 2012
				NZ	592925	A	26 April 2013
				CL	2011001215	A1	30 September 2011
				EA	201100794	A1	30 January 2012
				EA	021997	B1	30 October 2015
				PE	20120034	A1	19 February 2012
				WO	2010058032	A2	27 May 2010
				WO	2010058032	A3	15 July 2010
				IL	212814	A0	31 July 2011
				IL	212814	B	31 May 2018
				US	2016362404	A1	15 December 2016
				US	9676762	B2	13 June 2017
				US	2011288071	A1	24 November 2011
				US	8846689	B2	30 September 2014
				MA	32811	B1	01 November 2011
				US	2015376141	A1	31 December 2015
				KR	20110084551	A	25 July 2011
				KR	101710058	B1	24 February 2017
				UY	32259	A	30 June 2010
				TW	201026682	A	16 July 2010
				TWI	491605	B	11 July 2015
				GEP	20146072	B	10 April 2014
				BRPI	0922801	A2	04 August 2020
				TN	2011000259	A1	17 December 2012
				EP	2367800	A2	28 September 2011
				EP	2367800	B1	28 February 2018
				EP	2367800	B9	20 October 2021
				MY	176944	A	27 August 2020
				CA	2744351	A1	27 May 2010
				CA	2744351	C	04 July 2017
				JP	2012509864	A	26 April 2012
				JP	5622740	B2	12 November 2014
				US	2014371205	A1	18 December 2014
CN	104478865	A	01 April 2015	None			
CN	108948019	A	07 December 2018	None			
WO	2021154929	A1	05 August 2021	None			
WO	2021222278	A1	04 November 2021	None			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/077893

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022028367	A1	10 February 2022	KR	20230048089	A	10 April 2023
				CA	3188244	A1	10 February 2022
				AU	2021323235	A1	02 March 2023
				TW	202206425	A	16 February 2022
				BR	112023001962	A2	11 April 2023

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2023/077893

A. 主题的分类 C07D403/12(2006.01)i; C07D401/12(2006.01)i; C07D401/14(2006.01)i; C07D407/14(2006.01)i; C07D487/00(2006.01)i; A61K31/397(2006.01)i; A61K31/4035(2006.01)i; A61K31/506(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i; A61P35/02(2006.01)i; A61P35/04(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D403/-, C07D401/-, C07D407/-, C07D487/-, A61K31/-, A61P35/- 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)) CNKI, DWPI, VEN, CNTXT, ENTXTC, STN(REG, CAPLUS):微境生物, 谢雨礼, 刘文中, 钱立晖, FAK, 激酶, 粘着斑激酶, 黏着斑激酶, 癌症, 肿瘤, kinase, focal w adhesion w kianse, caner, tumour, tumor.		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 102292322 A (贝林格尔·英格海姆国际有限公司) 2011年12月21日 (2011 - 12 - 21) 权利要求1-14	1-17
A	CN 104478865 A (贝林格尔·英格海姆国际有限公司) 2015年4月1日 (2015 - 04 - 01) 权利要求1-14	1-17
A	CN 108948019 A (广东东阳光药业有限公司) 2018年12月7日 (2018 - 12 - 07) 全文	1-17
A	WO 2021154929 A1 (VERASTEM INC) 2021年8月5日 (2021 - 08 - 05) 全文	1-17
A	WO 2021222278 A1 (VERASTEM INC) 2021年11月4日 (2021 - 11 - 04) 全文	1-17
A	WO 2022028367 A1 (INXMED NANJING CO LTD) 2022年2月10日 (2022 - 02 - 10) 全文	1-17
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “D” 申请人在国际申请中引证的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2023年5月30日		国际检索报告邮寄日期 2023年6月6日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		授权官员 马良晓 电话号码 (+86) 010-62086312

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	Baoyuan Zhang等. "Focal Adhesion Kinase (FAK) Inhibition Synergizes with KRAS G12C Inhibitors in Treating Cancer through the Regulation of the FAK-YAP Signaling" Adv. Sci., 第8卷, 2021年12月31日 (2021 - 12 - 31), 第1-15页	1-17

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/077893

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	102292322	A	2011年12月21日	AR	074210	A1	2010年12月29日
				MX	2011005420	A	2011年6月16日
				MX	337116	B	2016年2月12日
				AU	2009317170	A1	2010年5月27日
				AU	2009317170	B2	2015年5月28日
				AP	201105706	A0	2011年6月30日
				AP	2011005706	A0	2014年8月31日
				ES	2664499	T3	2018年4月19日
				ES	2664499	T9	2022年1月3日
				HK	1160841	A1	2012年8月17日
				AP	201105706	D0	2011年6月30日
				ECSP	11011079	A	2011年6月30日
				CO	6511283	A2	2012年8月31日
				NZ	592925	A	2013年4月26日
				CL	2011001215	A1	2011年9月30日
				EA	201100794	A1	2012年1月30日
				EA	021997	B1	2015年10月30日
				PE	20120034	A1	2012年2月19日
				WO	2010058032	A2	2010年5月27日
				WO	2010058032	A3	2010年7月15日
				IL	212814	A0	2011年7月31日
				IL	212814	B	2018年5月31日
				US	2016362404	A1	2016年12月15日
				US	9676762	B2	2017年6月13日
				US	2011288071	A1	2011年11月24日
				US	8846689	B2	2014年9月30日
				MA	32811	B1	2011年11月1日
				US	2015376141	A1	2015年12月31日
				KR	20110084551	A	2011年7月25日
				KR	101710058	B1	2017年2月24日
				UY	32259	A	2010年6月30日
				TW	201026682	A	2010年7月16日
				TWI	491605	B	2015年7月11日
				GEP	20146072	B	2014年4月10日
				BR-PI	0922801	A2	2020年8月4日
				TN	2011000259	A1	2012年12月17日
				EP	2367800	A2	2011年9月28日
				EP	2367800	B1	2018年2月28日
				EP	2367800	B9	2021年10月20日
				MY	176944	A	2020年8月27日
				CA	2744351	A1	2010年5月27日
				CA	2744351	C	2017年7月4日
				JP	2012509864	A	2012年4月26日
				JP	5622740	B2	2014年11月12日
				US	2014371205	A1	2014年12月18日
CN	104478865	A	2015年4月1日	无			
CN	108948019	A	2018年12月7日	无			
WO	2021154929	A1	2021年8月5日	无			
WO	2021222278	A1	2021年11月4日	无			

国际申请号
PCT/CN2023/077893

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2022028367	A1	2022年2月10日	KR	20230048089	A	2023年4月10日
				CA	3188244	A1	2022年2月10日
				AU	2021323235	A1	2023年3月2日
				TW	202206425	A	2022年2月16日
				BR	112023001962	A2	2023年4月11日