

(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
2022年1月27日 (27.01.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/017533 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/14 (2006.01)	A61P 9/00 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)	A61P 31/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
C07F 9/6558 (2006.01)	A61P 35/02 (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01)	A61P 37/02 (2006.01)
C07F 9/6568 (2006.01)	A61K 31/675 (2006.01)
C07F 9/6574 (2006.01)	A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)	A61K 31/506 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/108429

(22) 国际申请日: 2021年7月26日 (26.07.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202010722999.6	2020年7月24日 (24.07.2020)	CN
202110129797.5	2021年1月29日 (29.01.2021)	CN

(71) 申请人: 浙江同源康医药股份有限公司 (TYK MEDICINES, INC.) [CN/CN]; 中国浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号长兴世贸大厦A座14层1403-2室, Zhejiang 313100 (CN)。

(72) 发明人: 李钧 (LI, Jun); 中国浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号长兴世贸大厦A座14层1403-2室, Zhejiang 313100 (CN)。 梁阿朋 (LIANG, Apeng); 中国浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号长兴世贸大厦A座14层1403-2室, Zhejiang 313100 (CN)。 吴豫生 (WU, Yusheng); 中国浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号长兴世贸大厦A座14层1403-2室, Zhejiang 313100 (CN)。 董胜利 (DONG, Shengli); 中国浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号长兴世贸大厦A座14层1403-2室, Zhejiang 313100 (CN)。 李美华 (LI, Meihua); 中国浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号长兴世贸大厦A座14层1403-2室, Zhejiang 313100 (CN)。 牛成山 (NIU, Chengshan); 中国浙江省湖州市长兴经济开发区明珠路1278号长兴世贸大厦A座14层1403-2室, Zhejiang 313100 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路958号天地科技广场1号楼106室, Shanghai 200333 (CN)。

(54) Title: COMPOUND USEFUL AS CDK7 KINASE INHIBITOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 用作CDK7激酶抑制剂的化合物及其应用

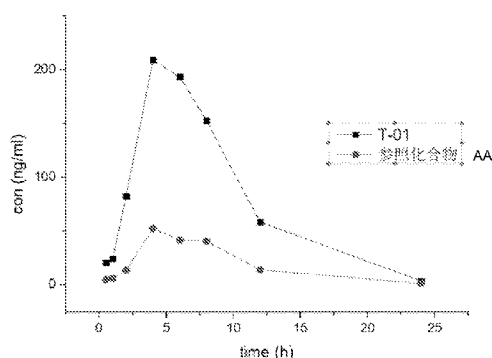
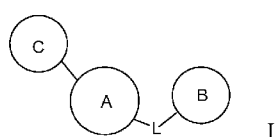


图 1

AA Reference compound

(57) Abstract: The present invention relates to a compound useful as a CDK7 kinase inhibitor and use thereof. Specifically, the compound of the present invention has a structure shown in formula I, wherein the definition of each group and substituent is as described in the description. The compound of the present invention can be used as an inhibitor of cyclin-dependent kinase 7 (CDK7) for the treatment or prevention of proliferative diseases (such as cancers), and in particular for the regulation and treatment of related diseases caused by abnormal activity of cyclin-dependent kinase 7 (CDK7).

(57) 摘要: 本发明涉及用作CDK7激酶抑制剂的化合物及其应用。具体地, 本发明化合物具有式I所示结构, 其中各基团和取代基的定义如说明书中所述。本发明的化合物可用作细胞周期蛋白依赖性激酶7 (CDK7) 的抑制剂, 用于增殖性疾病 (如癌症) 的治疗或预防, 尤其是用于调节和治疗与细胞周期蛋白依赖性激酶7 (CDK7) 的异常活性所导致的相关疾病。

WO 2022/017533 A1

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

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

用作 CDK7 激酶抑制剂的化合物及其应用

技术领域

5 本发明涉及医药技术领域，具体涉及用作 CDK7 激酶抑制剂的化合物，及其在调节 CDK7 激酶活性或治疗 CDK7 相关疾病，尤其癌症方面的应用。

背景技术

10 细胞周期蛋白依赖性激酶 CDKs (Cyclin-dependent kinases) 属于丝氨酸/苏氨酸激酶家族，其通过与相应的细胞周期蛋白 (Cyclins) 结合形成活性的二聚体复合物发挥生理功能，引起细胞的生长和增值。目前已发现 20 多种 CDKs，按照其功能分为两大类：调控细胞周期的 CDKs 和调控细胞转录的 CDKs，其中 CDKs 1-6 和 14-18 参与细胞周期的调控，CDKs 7-13 和 19-20 参与细胞的转录调控。

15 CDK7 是 CDKs 家族的重要成员，主要的生理功能是调控细胞周期和转录。在细胞液中，CDK7 与 cyclin H 和 Mat1 一起组成 CAK (CDKs activating kinase)，通过磷酸化 CDK1/2/4/6，参与细胞周期的调控。在细胞核内，CDK7 作为通用转录因子 TF II H (Transcription factor II human) 的组成部分，在基因转录最重要的起始阶段，通过磷酸化 RNA 聚合酶 II (RNA polymerase II) 的 CTD 结构域 (carboxy-terminal domain)，参与细胞的基因转录过程。由于 CDK7 具有 CAK 和 CTD 磷酸化的双重功能，所以，其在细胞增殖、细胞周期和基因转录过程中都发挥着重要的作用。

20 由于 CDK7 在转录和细胞周期进程中的双重独特作用功能，其在各种类型的癌症中广泛表达，通过下调 CDK7 的活性可以导致细胞增殖的减少。更重要的是，现在人们一致认为，靶向转录可选择性的限制参与肿瘤生长的 mRNA 的合成，而不会导致管家基因 (housekeeping genes) 转录的中断。因此，CDK7 被认为是一个可行的、非常有前途的肿瘤治疗靶点，引起了广泛关注，其中很多小分子，如 THZ1、THZ2、CT7001、SY-1365 等，在临床前的研究中表现出非常好地抑制肿瘤生长的效果。尤其是在小细胞肺癌、三阴乳腺癌、胰腺癌等目前缺乏有效治疗手段的未满足的重大疾病领域。因此，开发特异性的 CDK7 抑制剂有望用于以上临床未满足领域。

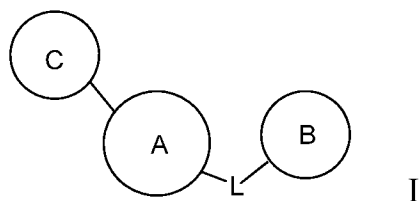
30

发明内容

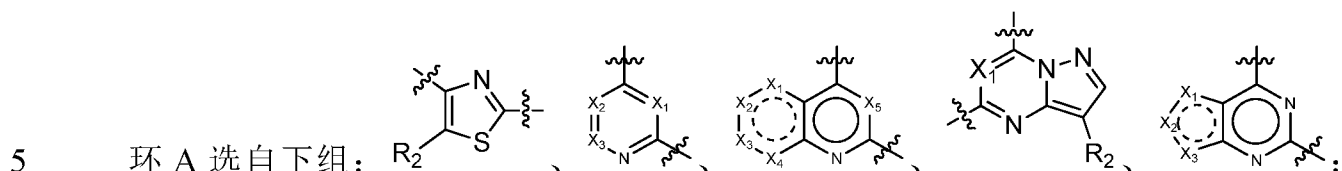
本发明提供了一种新的具有 CDK7 激酶抑制活性的、具有更好药效学、药代动力学性能的化合物。

35 本发明的第一方面，提供了一种用作 CDK7 激酶抑制剂的化合物，所述化合物为

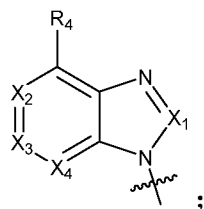
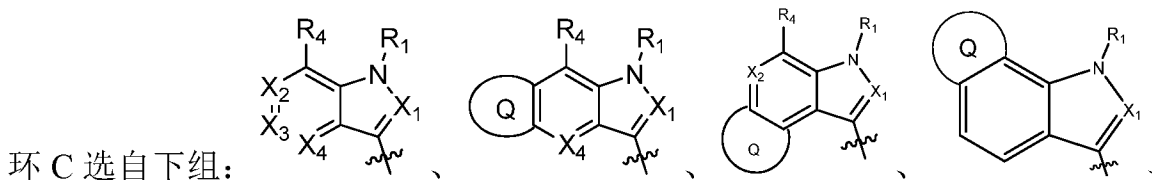
式 I 化合物、或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药，



其中：



环 B 选自取代或未取代的下组基团：C3-C8 环烷基、含 1-3 个选自 N、O、S、S(O) 或 S(O)₂ 的 4-7 元杂环基、含 1-3 个选自 N、O、S、S(O) 或 S(O)₂ 的 5-9 元杂桥环烷基、5-9 元桥环烷基、含 1-3 个选自 N、O、S、S(O) 或 S(O)₂ 的 6-10 元杂螺环烷基、6-10 元螺环烷基、含 1-3 个选自 N、O、S、S(O) 或 S(O)₂ 的 6-10 元杂并环烷基、6-10 元并环烷基、含 1-3 个选自 N、O、S、S(O) 或 S(O)₂ 的 5-6 元杂芳基、5-6 元芳基；

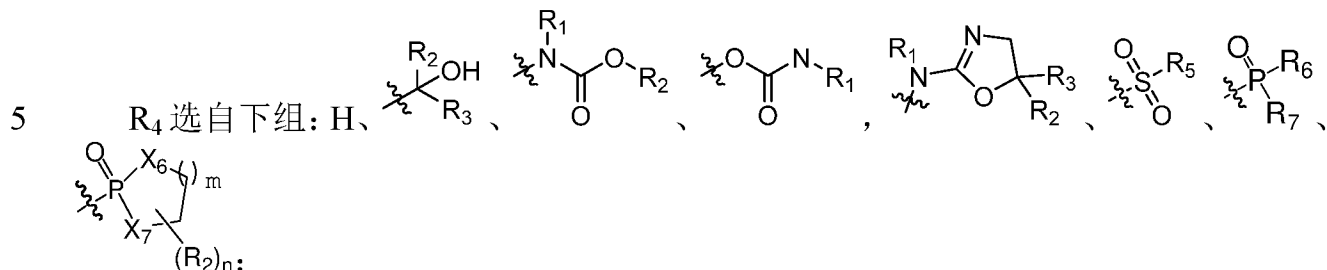


L 选自下组：O、S(O)、S(O)₂、NR₁、-NR₁-(C1-C6 亚烷基)-、CR₂R₃、C=NH、C=NOH；
各 X₁、X₂、X₃、X₄ 和 X₅ 独立地选自下组：化学键，N、O、S、NR₁、CR₂、CR₂R₃；
15 X₁、X₂、X₃ 或 X₁、X₂、X₃、X₄ 与它们相并的噻啶环形成的环为芳香环或非芳香环；

各 R₁ 独立地选自取代或未取代的下组基团：氢、氨基、-C(=O)-O-(C1-C6 烷基)、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 杂烷基、C3-C6 环烷基、卤代 C3-C6 环烷基、C6-C10 芳基、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、C6-C10 芳基-C1-C6 亚烷基、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 3-8 元杂环烷基；

各 R₂ 和 R₃ 独立地选自取代或未取代的下组基团：氢、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基 (=O)、羧基、-C(=O)-O-(C1-C6 烷基)、-NH-C(=O)-O-(C1-C6 烷基)、-O-C(=O)-NH-(C1-C6 烷基)、-O-C(=O)-NR₅-(C1-C6 烷基)、氨基甲酸酯基、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 杂烷基、C3-C6

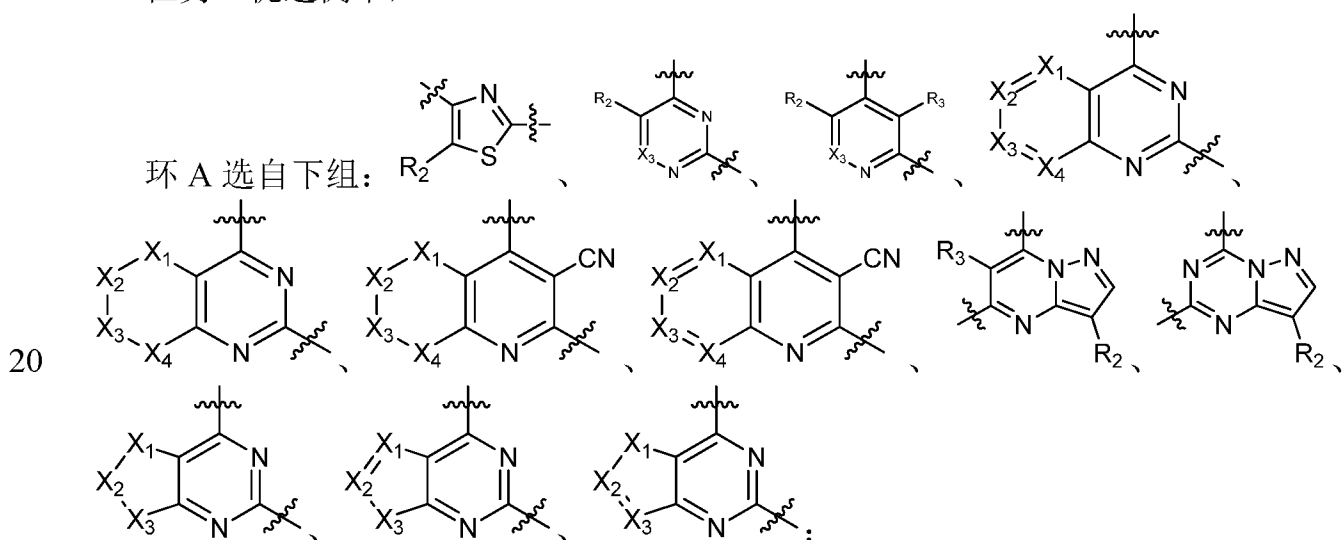
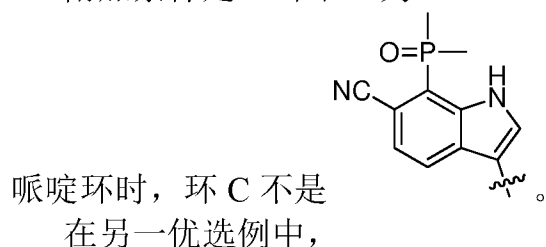
环烷基、卤代 C3-C6 环烷基、C6-C10 芳基、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 5-10 元杂芳基-NH-、C6-C10 芳氧基、C6-C10 芳基-C1-C6 亚烷基、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 3-8 元杂环烷基、C1-C6 烷基-NH-、C3-C6 环烷基-NH-;

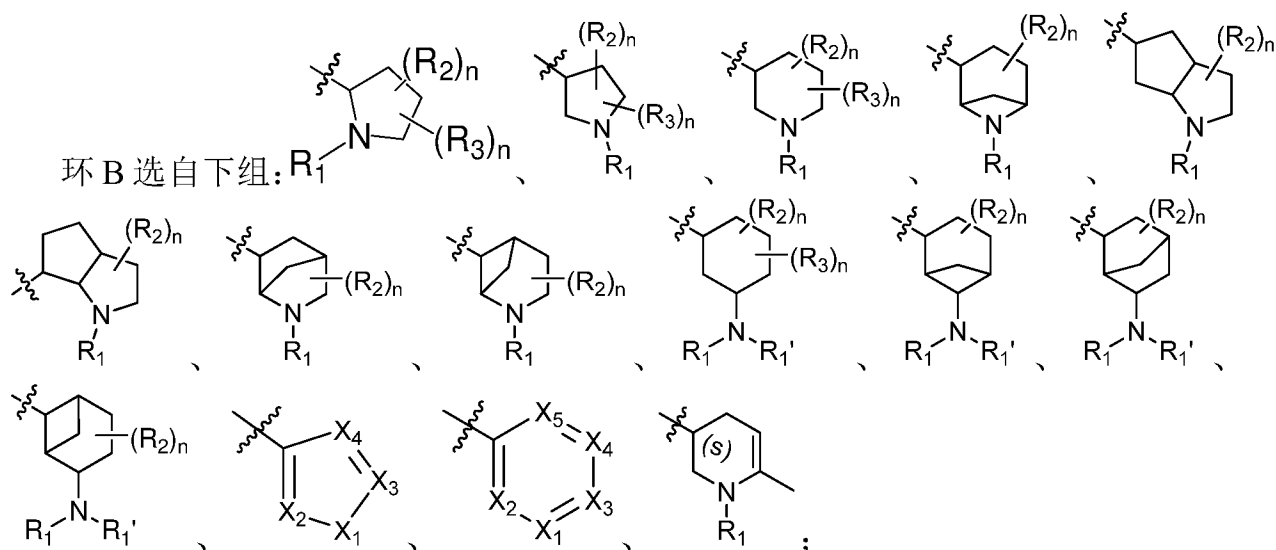


各 R_5 、 R_6 、 R_7 独立地选自下组: C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C3-C6 环烷基、卤代 C3-C6 环烷基、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 3-8 元杂环烷基、C6-C10 芳基、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 5-10 元杂芳基;

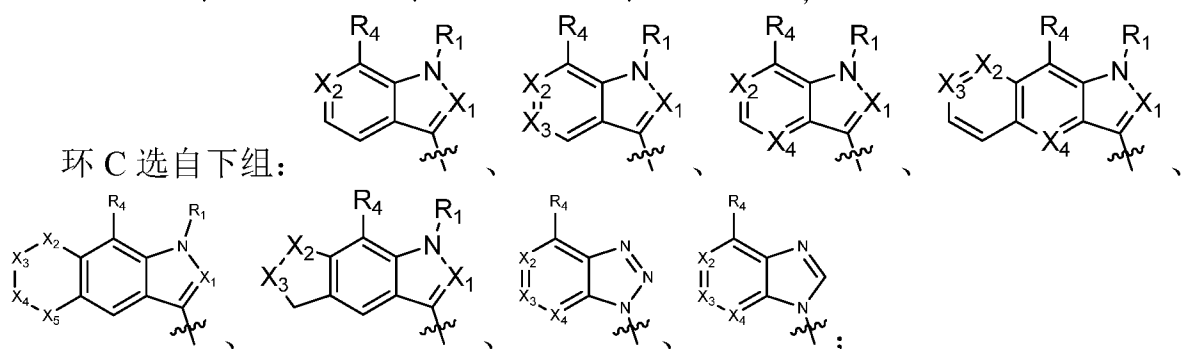
- 10 各 X_6 和 X_7 独立地选自下组: O、 CR_2R_3 、 NR_1 ;
 环 Q 为取代或未取代的含 0、1、2 或 3 个选自 O、N、S、P 的杂原子的 4-7 元环;
 m 选自下组: 0、1、2、3;
 各 n 独立地选自下组: 0、1、2、3、4 或 5;
 所述取代独立地指被选自下组的基团取代: -NH-C(=O)-O-(C1-C6 烷基)、氨基、
 15 卤代或未取代的 C1-C6 烷基、=O;

附加条件是: 当环 A 为 , 环 B 为哌啶环或甲基、羧基或酰胺基取代的





5



10

各 R_1 独立地选自取代或未取代的下组基团: 氢、氨基、 $-C(=O)-O-(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $C1-C6 \text{ 烷基}$ 、 $C2-C6 \text{ 烯基}$ 、 $C2-C6 \text{ 炔基}$ 、卤代 $C1-C6 \text{ 烷基}$ 、 $C1-C6 \text{ 杂烷基}$ 、 $C3-C6 \text{ 环烷基}$ 、卤代 $C3-C6 \text{ 环烷基}$ 、 $C6-C10 \text{ 芳基}$ 、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、 $C6-C10 \text{ 芳基}-C1-C6 \text{ 亚烷基}$ 、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 3-8 元杂环烷基;

15

各 R_2 和 R_3 独立地选自取代或未取代的下组基团: 氢、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代基 ($=O$)、羧基、 $-C(=O)-O-(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-NH-C(=O)-O-(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-O-C(=O)-NH-(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、 $-O-C(=O)-NR_5-(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、氨基甲酸酯基、 $C1-C6 \text{ 烷基}$ 、卤代 $C1-C6 \text{ 烷基}$ 、 $C2-C6 \text{ 烯基}$ 、 $C2-C6 \text{ 炔基}$ 、 $C1-C6 \text{ 烷氧基}$ 、 $C1-C6 \text{ 杂烷基}$ 、 $C3-C6 \text{ 环烷基}$ 、卤代 $C3-C6 \text{ 环烷基}$ 、 $C6-C10 \text{ 芳基}$ 、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 5-10 元杂芳基-NH-、 $C6-C10 \text{ 芳氧基}$ 、 $C6-C10 \text{ 芳基}-C1-C6 \text{ 亚烷基}$ 、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 3-8 元杂环烷基、 $C1-C6 \text{ 烷基}-NH-$ 、 $C3-C6 \text{ 环烷基}-NH-$;

20

或 R_2 和 R_3 与环上的碳原子一起形成 3-7 元环;

25

R_1' 选自下组: 氢、氨基、 $-C(=O)-O-C1-C6 \text{ 烷基}$ 、 $C1-C6 \text{ 烷基}$ 、 $C2-C6 \text{ 烯基}$ 、 $C2-C6 \text{ 炔基}$ 、卤代 $C1-C6 \text{ 烷基}$ 、 $C1-C6 \text{ 杂烷基}$ 、 $C3-C6 \text{ 环烷基}$ 、卤代 $C3-C6 \text{ 环烷基}$ 、 $C6-C10 \text{ 芳基}$ 、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 6-10 元杂芳基、 $C6-C10 \text{ 芳基}-C1-C6$

亚烷基、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 3-8 元杂环烷基；

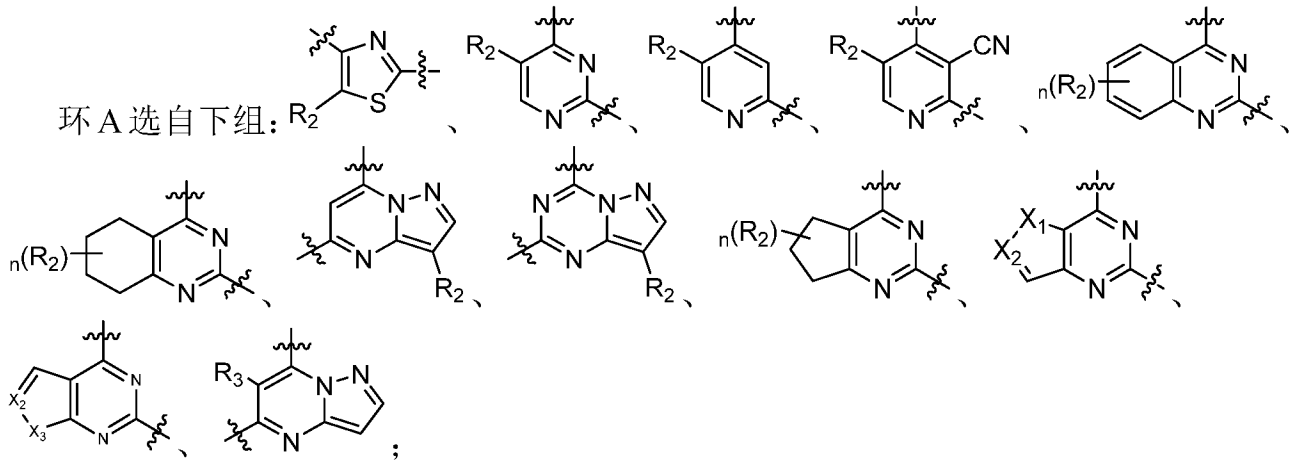
各 n 独立地选自下组：0、1、2、3、4 或 5；

R₄ 如上文所定义。

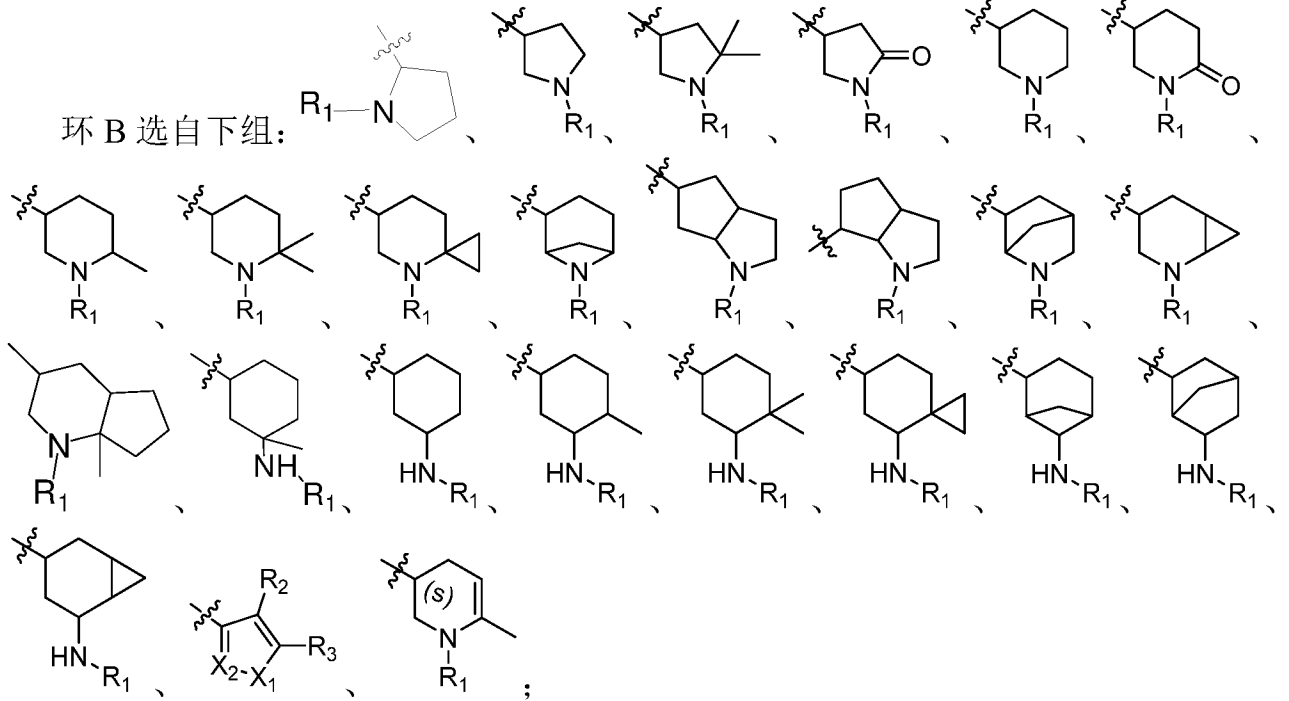
在另一优选例中，

5

环 A 选自下组：



环 B 选自下组：



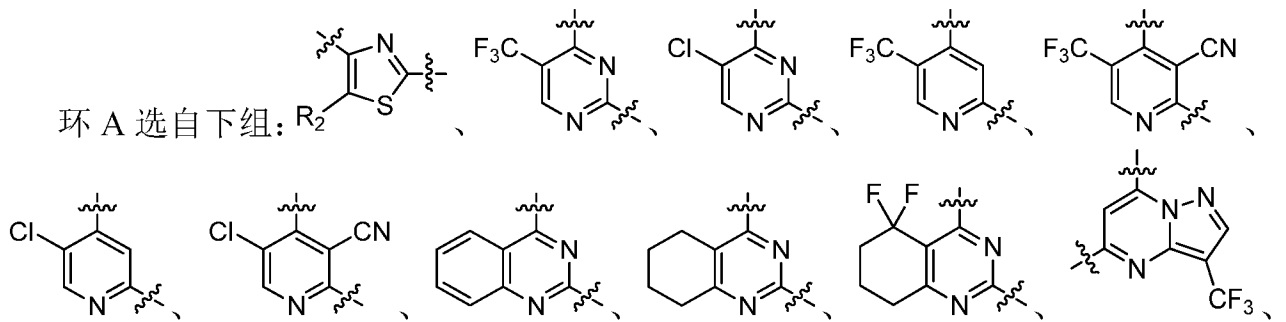
10

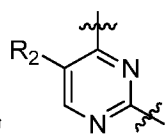
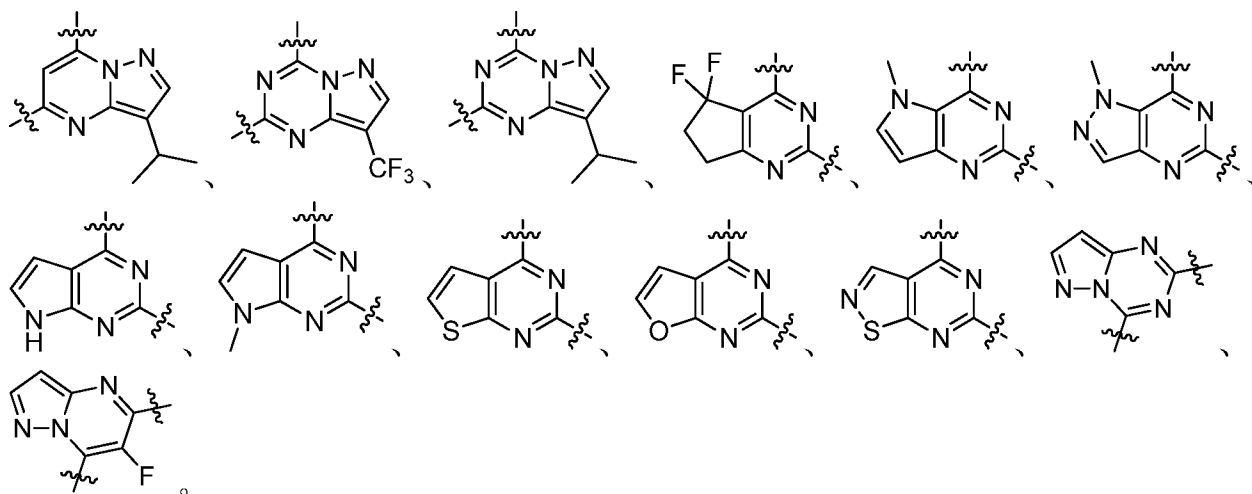
各 n 独立地选自下组：0、1、2、3、4 或 5。

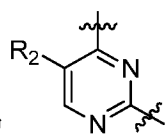
在另一优选例中，

15

环 A 选自下组：

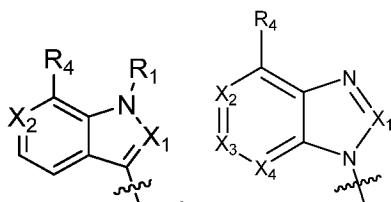




5 在另一优选例中，环 A 为 ，其中，R₂ 选自下组：卤素、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基；

环 B 选自取代或未取代的下组基团：C3-C8 环烷基、含 1-3 个选自 N、O、S、S(O) 或 S(O)₂ 的 4-7 元杂环基、含 1-3 个选自 N、O、S、S(O) 或 S(O)₂ 的 5-9 元杂桥环烷基、5-9 元桥环烷基、含 1-3 个选自 N、O、S、S(O) 或 S(O)₂ 的 6-10 元杂螺环烷基、6-10 元螺环烷基、含 1-3 个选自 N、O、S、S(O) 或 S(O)₂ 的 6-10 元杂并环烷基、6-10 元并环烷基、含 1-3 个选自 N、O、S、S(O) 或 S(O)₂ 的 5-6 元杂芳基、C6-C10 芳基；

L 选自下组：O、NR₁、-NR₁-(C1-C6 亚烷基)-；

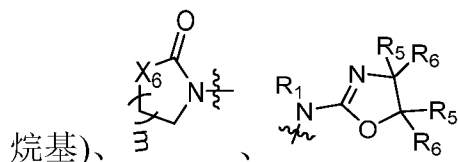


环 C 选自下组：、；其中，

X₁ 选自下组：N、CH；

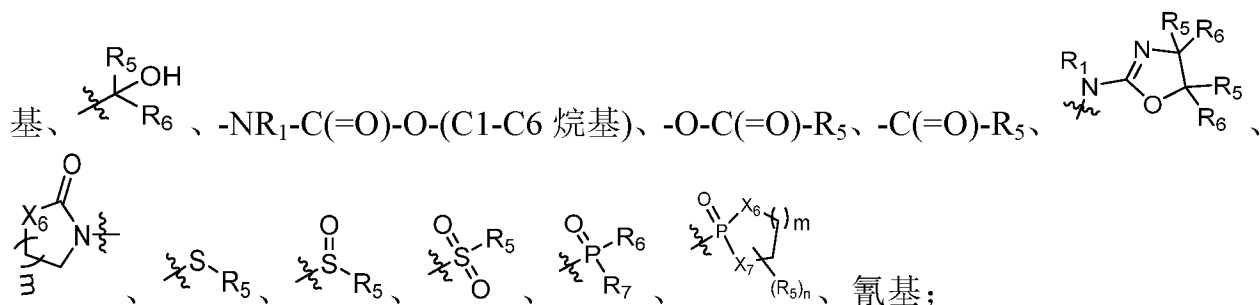
各 X₂、X₃、X₄ 独立地选自下组：N、CR₂'；

15 各 R₂' 独立地选自取代或未取代的下组基团：氢、氨基、-NH-C(=O)-O-(C1-C6 烷基)、-NR₁-C(=O)-O-(C1-C6 烷基)、-NR₁-C(=O)-R₅、-NR₁-C(=O)-O-C1-C6 亚烷基 -X₈-C1-C6 烷基、-O-C(=O)-R₅、-O-C(=O)-NH-(C1-C6 烷基)、-O-C(=O)-NR₅-(C1-C6



20 烷基)、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 3-8 元杂环烷基（通过 N 与 C 相连）、C1-C6 烷基-NH-、C3-C6 环烷基-NH-、羟基；

R₄ 选自取代或未取代的下组基团：H、卤素、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、C1-C6 杂烷基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环烷氧基、卤代 C3-C6 环烷基、C6-C10 芳基、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 3-8 元杂环烷



R_1 独立地选自取代或未取代的下组基团：氢、氨基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{C}1-\text{C}6 \text{ 烷基})$ 、 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷基、卤代 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷基、 $\text{C}1-\text{C}6$ 杂烷基、 $\text{C}3-\text{C}6$ 环烷基、卤代 $\text{C}3-\text{C}6$ 环烷基、 $\text{C}6-\text{C}10$ 芳基、含 1、2 或 3 个选自 N 、 O 、 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、含 1、2 或 3 个选自 N 、 O 、 S 的杂原子的 3-8 元杂环烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_8\text{R}_9$ ；

5 各 R_5 、 R_6 、 R_7 独立地选自下组：氢、 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷基、卤代 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷基、含 1、2 或 3 个选自 N 、 O 、 S 的 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷基、 $\text{C}3-\text{C}6$ 环烷基、卤代 $\text{C}3-\text{C}6$ 环烷基、 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷胺基、 $\text{C}3-\text{C}6$ 环烷胺基、含 1、2 或 3 个选自 N 、 O 、 S 的杂原子的 3-8 元杂环烷基、 $\text{C}6-\text{C}10$ 芳基、含 1、2 或 3 个选自 N 、 O 、 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、 NR_8R_9 ；

各 R_8 、 R_9 独立地选自下组：氢、 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷基；

各 X_6 和 X_7 独立地选自下组： O 、 CR_5R_6 、 NR_1 ；

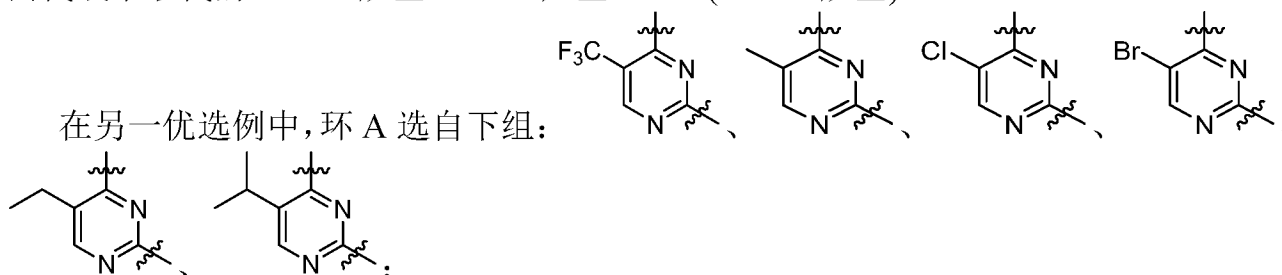
各 X_8 独立地选自下组： N 、 O 、 S ；

m 选自下组：0、1、2、3；

15 各 n 独立地选自下组：0、1、2、3、4 或 5；

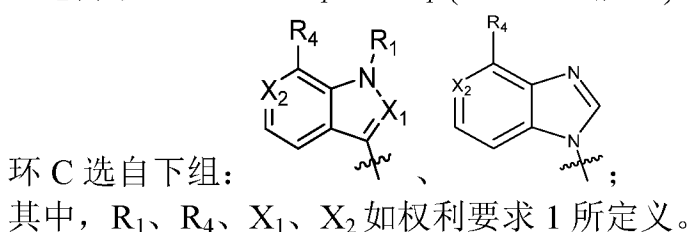
所述取代独立地指被选自下组的基团取代： $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{C}1-\text{C}6 \text{ 烷基})$ 、氨基、卤代或未取代的 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷基、 $=\text{O}$ 、羟基、 $-\text{NH}(\text{C}1-\text{C}6 \text{ 烷基})$ 。

在另一优选例中，环 A 选自下组：

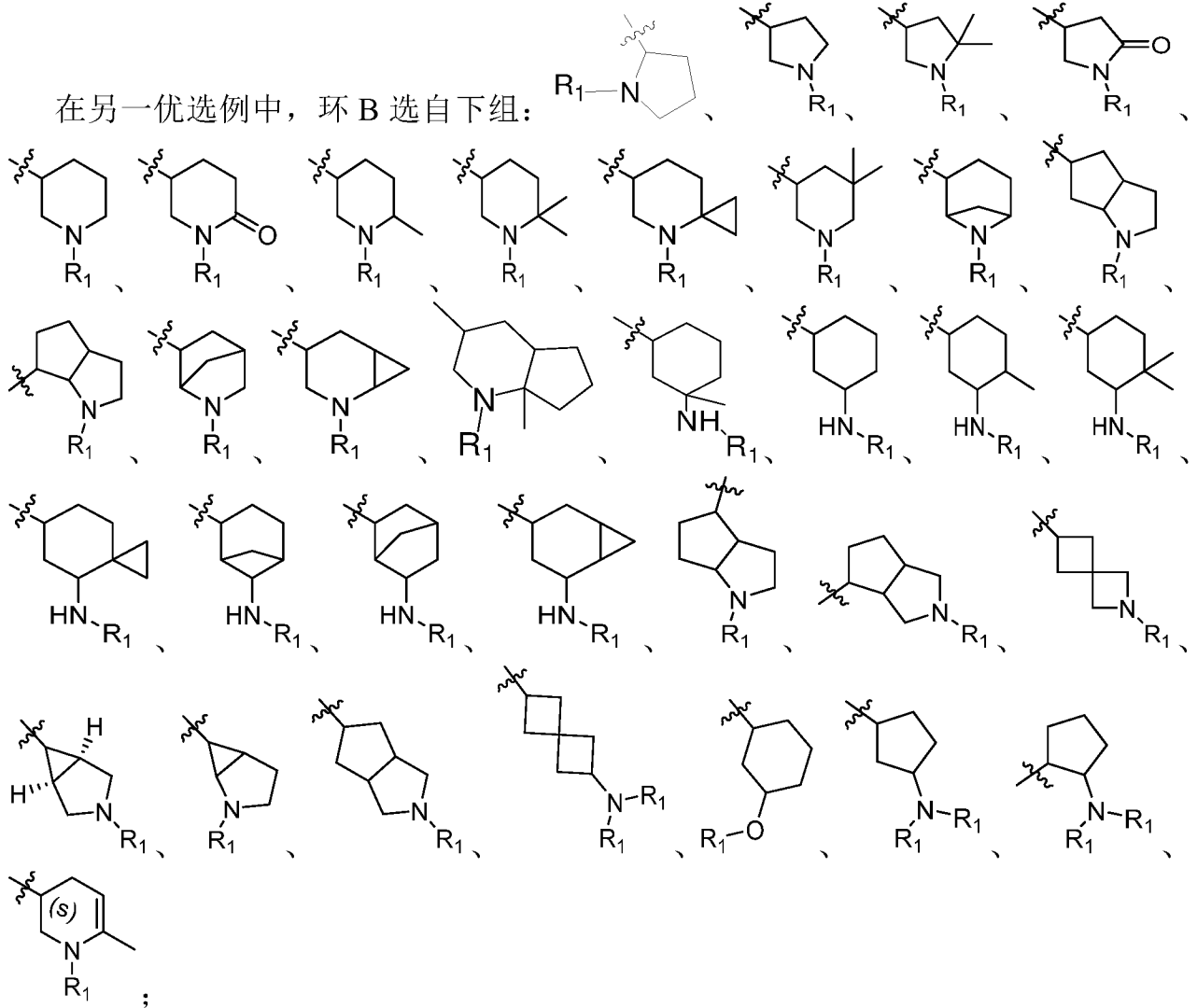


20 环 B 选自取代或未取代的下组基团： $\text{C}3-\text{C}8$ 环烷基、含 1-3 个选自 N 、 O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$ 的 4-7 元杂环基、含 1-3 个选自 N 、 O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$ 的 5-9 元杂桥环烷基、5-9 元桥环烷基、含 1-3 个选自 N 、 O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$ 的 6-10 元杂螺环烷基、6-10 元螺环烷基、含 1-3 个选自 N 、 O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$ 的 6-10 元杂并环烷基、6-10 元并环烷基、含 1-3 个选自 N 、 O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$ 的 5-6 元杂芳基、5-6 元芳基；

25 L 选自下组： O 、 NR_1 、 $-\text{NR}_1-(\text{C}1-\text{C}6 \text{ 亚烷基})-$ ；

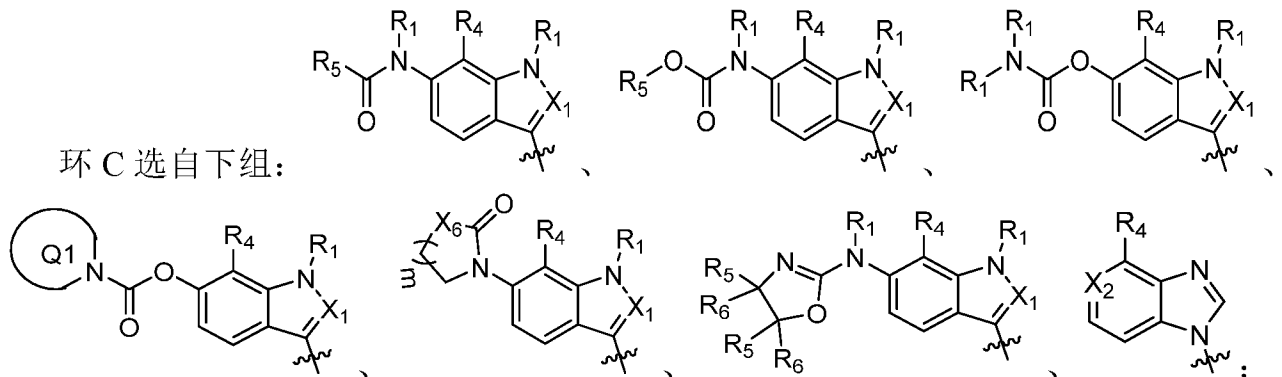


在另一优选例中，环 B 选自下组：



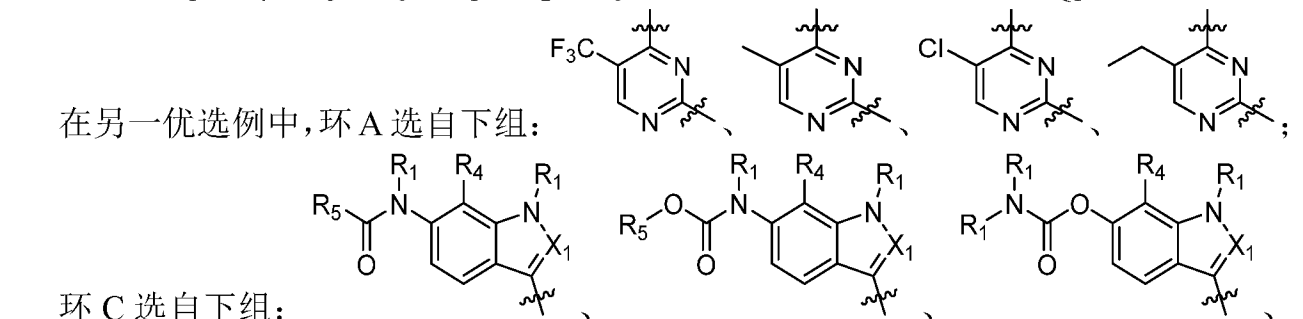
5

环 C 选自下组：



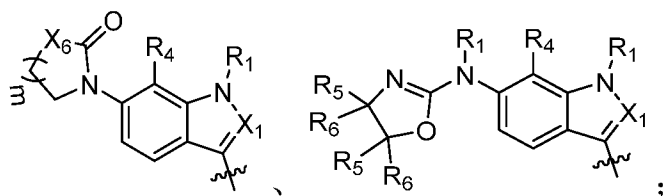
其中，R₁、R₄、R₅、R₆、X₁、X₂、X₆、m 如权利要求 1 所定义，Q₁ 为 3-7 元环。

在另一优选例中，环 A 选自下组：



10

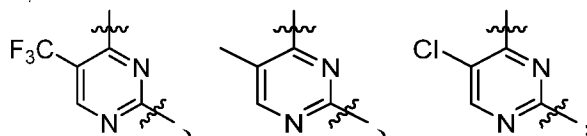
环 C 选自下组：



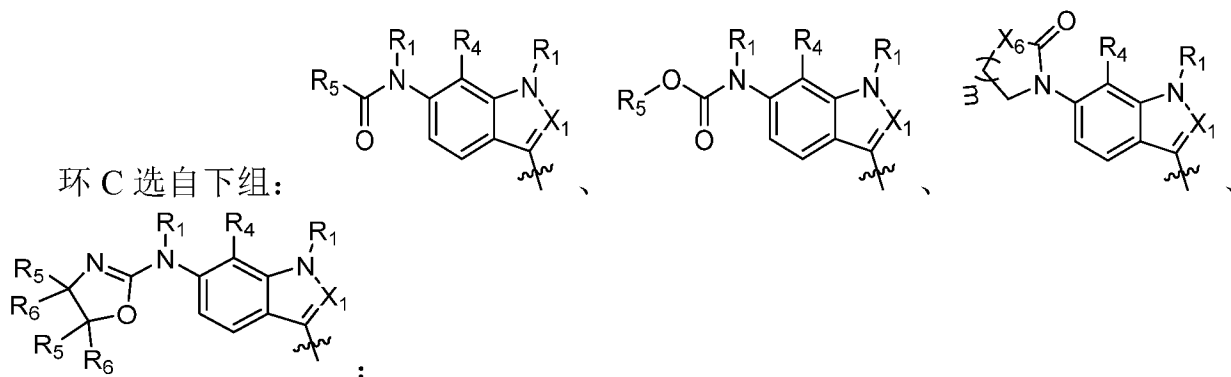
R_4 选自下组: H、卤素、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、C1-C6 杂烷基、C3-C6 环烷基、卤代 C3-C6 环烷基、C6-C10 芳基、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、含 1、2 或 3 个选自

- 5 N、O、S 的杂原子的 3-8 元杂环烷基、 ;
其中, R_1 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 X_1 、 X_6 、 X_7 、 m 、 n 如权利要求 1 所定义。

在另一优选例中, 环 A 选自下组:



环 C 选自下组:



- 10 R_4 选自下组: H、卤素、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、卤代 C3-C6 环烷基、C6-C10 芳基、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的

杂原子的 3-8 元杂环烷基、 ;

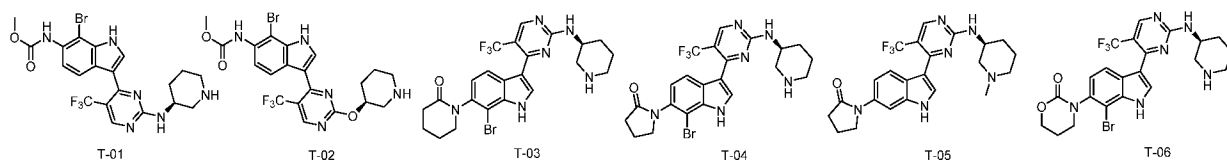
L 选自下组: O、 NR_1 ;

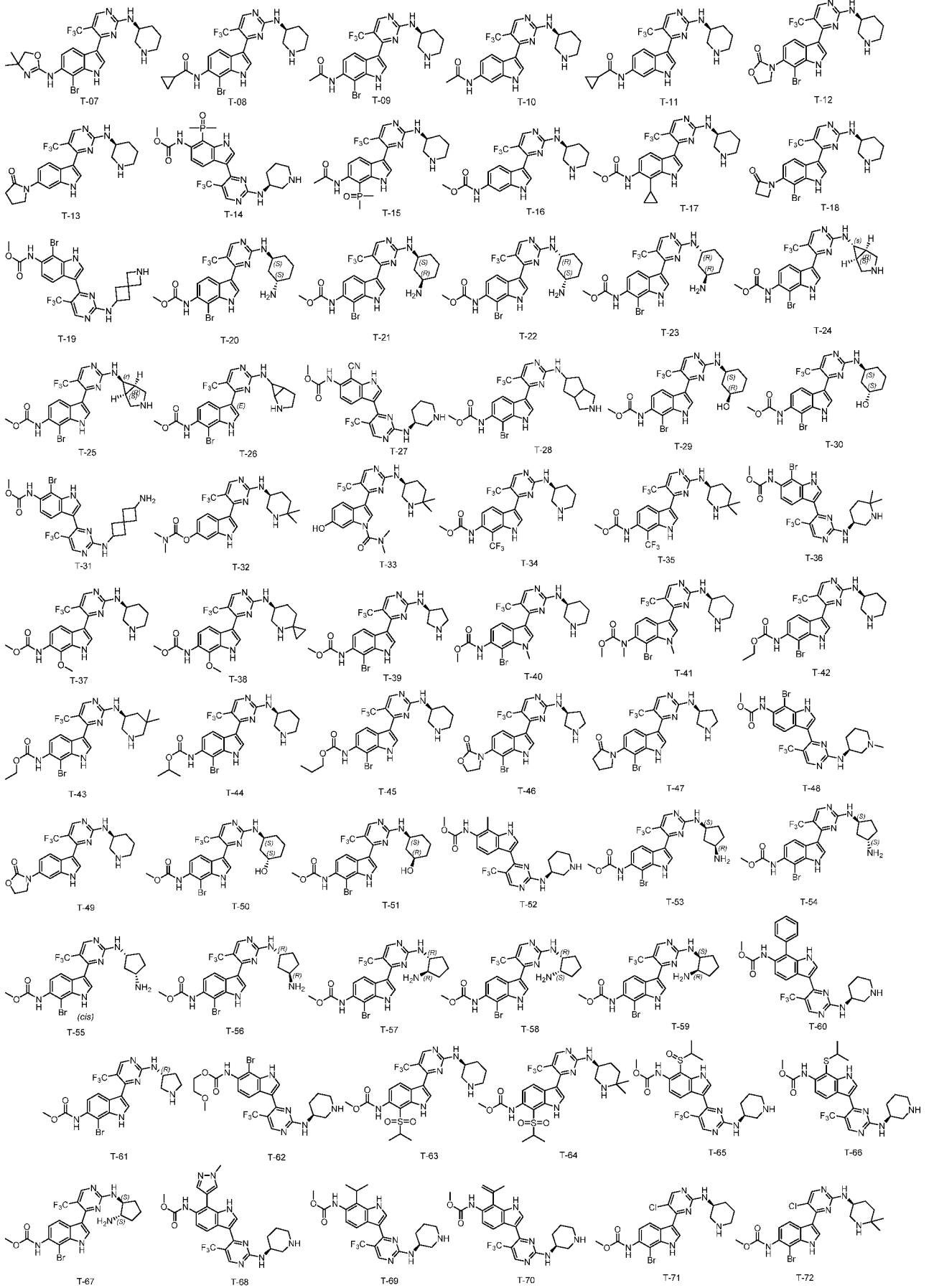
- 15 其中, R_1 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 X_1 、 X_6 、 m 如上文所定义。

在另一优选例中, R_4 选自下组: H、卤素、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、卤代 C3-C6 环烷基、C6-C10 芳基、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 3-8 元杂环烷基;

- 20 L 为 NH。

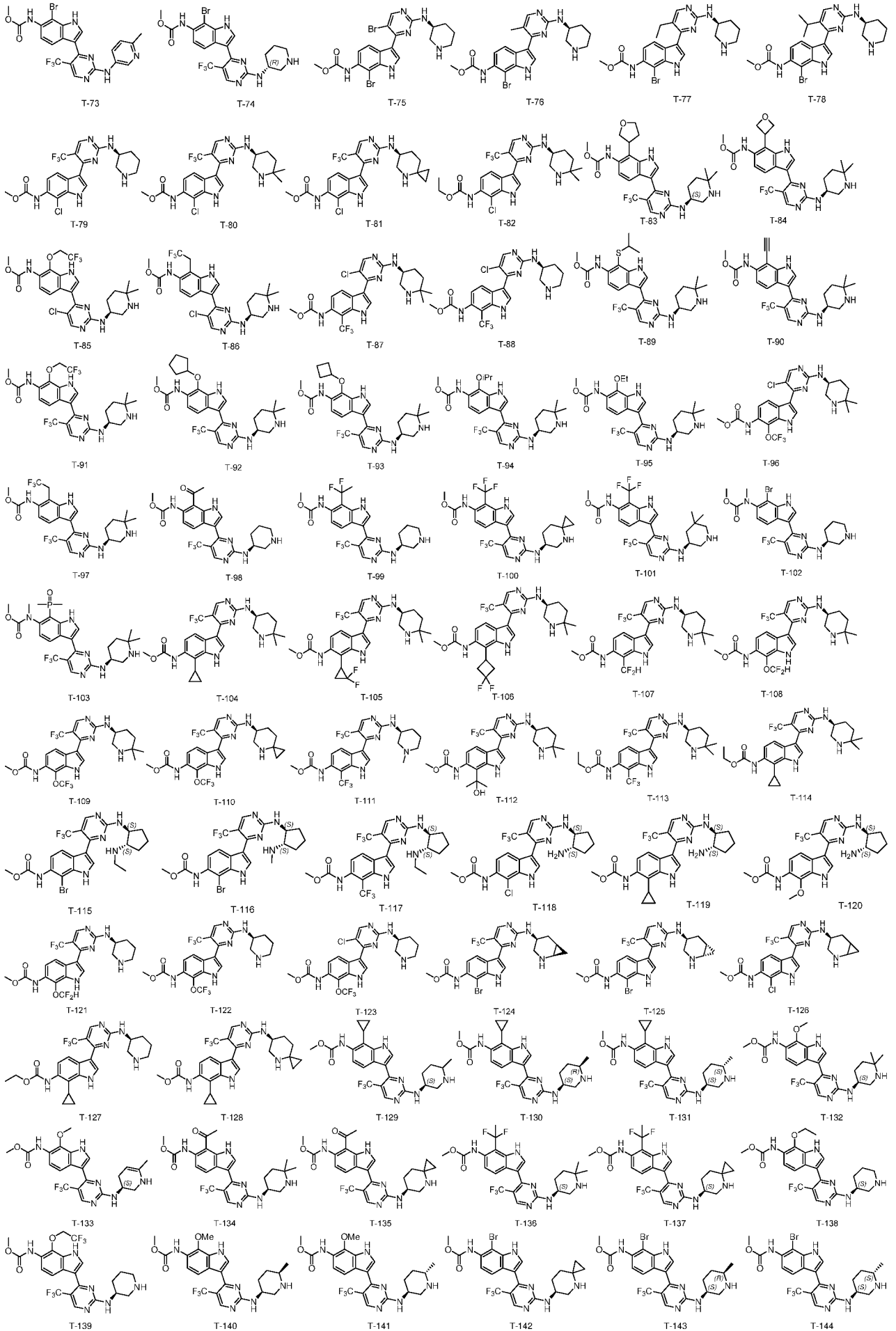
在另一优选例中, 所述化合物选自下组:





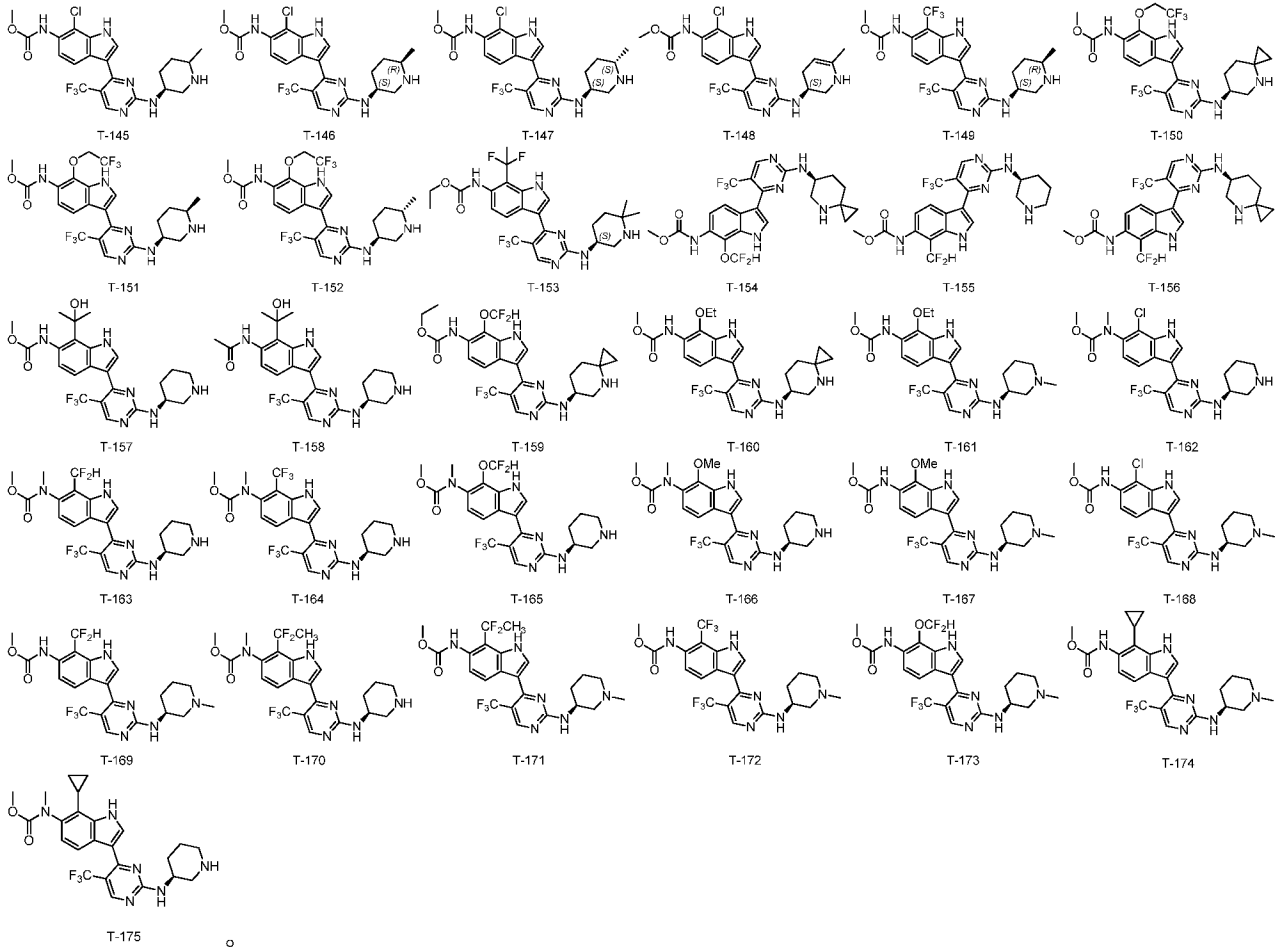
5

10



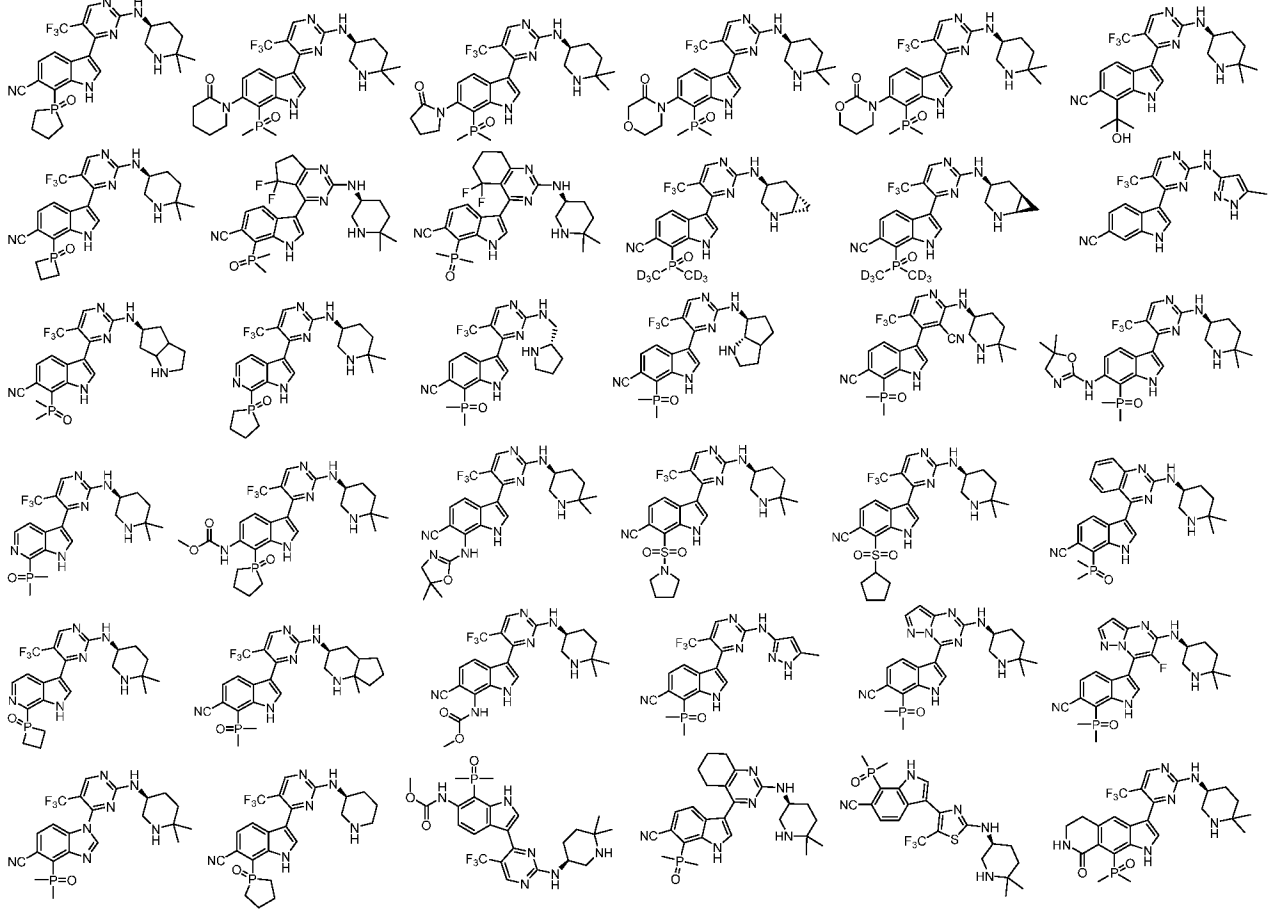
5

10

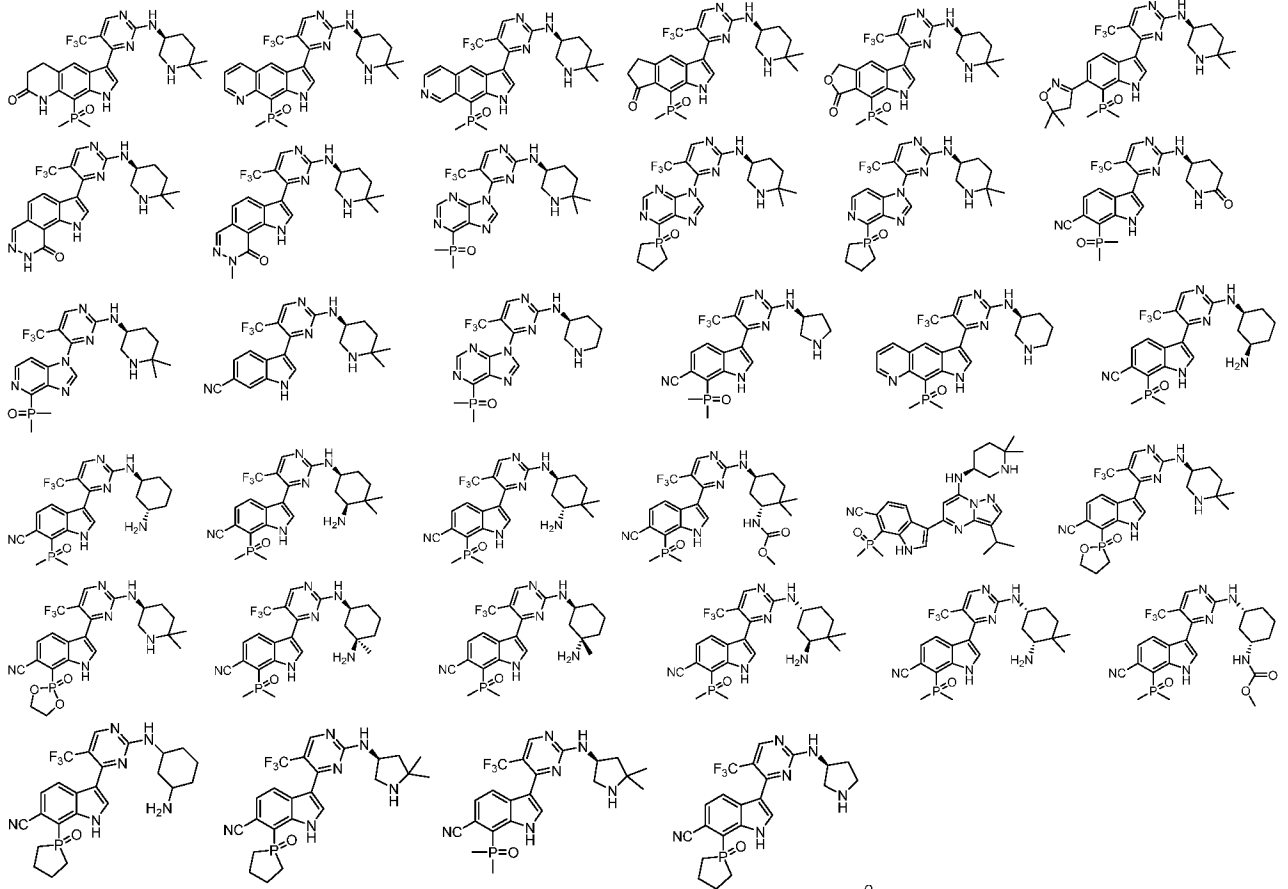


5

在另一优选例中，所述化合物选自下组：



10



5

在另一优选例中，所述药学上可接受的盐为无机酸盐或有机酸盐；

所述无机酸盐选自下组：盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、酸式磷酸盐；

- 10 所述有机酸盐选自下组：甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、丙酮酸盐、羟乙酸盐、乙二酸盐、丙二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、苦味酸盐、谷氨酸盐、抗坏血酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐。

- 15 本发明的第二方面，提供了一种药物组合物，含有预防和/或治疗有效量的本发明第一方面所述的化合物，以及药学上可接受的载体。

本发明的第三方面，提供了一种本发明第一方面所述的化合物的用途，用于制备用作 CDK7 激酶抑制剂的药物。

20

本发明的第四方面，提供了一种本发明第一方面所述的化合物的用途，用于制备用于调节 CDK7 激酶活性或预防和/或治疗 CDK7 相关疾病的药物。

在另一优选例中，所述 CDK7 相关疾病选自下组：炎症、癌症、心血管疾病、感染、免疫性疾病、代谢性疾病。

在另一优选例中，所述癌症选自下组：肺癌、乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌、白血病、神经母细胞瘤、胃癌、肾癌、食管癌、子宫癌。

5

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

10 附图说明

图 1 是本发明化合物与参照化合物的药代动力学参数。

具体实施方式

15 本发明人经过广泛而深入的研究，意外地发现了一类具有较好的 CDK7 激酶抑制活性的化合物。此外，所述化合物对 CDK7 激酶具有优异的抑制活性，并且具有更好药效学/药代动力学性能。在此基础上，完成了本发明。

术语

20 除非特别说明，否则在本申请中（包括说明书和权利要求书）所用的以下术语具有下面所给出的定义。

当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时，该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等价的取代基。举例而言， $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等同于 $-\text{OCH}_2-$ 。

25 “烷基（单独或作为其他基团的一部分）”指的是仅由碳和氢原子组成的含有 1 至 12 个碳原子的单价直链或支链饱和烃基团。烷基优先选地为 C1-C6 烷基（即包含 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子）。烷基基团的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、正己基、辛基、十二烷基等。本申请中，烷基还意在包含取代烷基，即烷基中的一个或多个位置被取代，尤其是 1-4 个取代基，可在任何位置上取代。“卤代烷基”指的是其中一个或多个氢被 30 相同或不同的卤素代替的本文所定义的烷基。卤代烷基的实例包括 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、全氟烷基(例如， $-\text{CF}_3$)等。

“亚烷基”是指烷基的二价基团，例如 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

“烷氧基（单独或作为其他基团的一部分）”是指其上连接有氧基的烷基，其

具有烷基 O-结构，其中，烷基具有如上所述的定义优选地，烷氧基为 C1~C6 烷氧基。烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。“卤代烷氧基”指的是式-OR 基团，其中 R 是本文所定义的卤代烷基基团。卤代烷氧基基团的实例包括但不限于三氟甲氧基、二氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基等。

5 “硫代烷基”是指烷基中的碳被 S、S(O)或 S(O)₂ 所取代。

“烯基(单独或作为其他基团的一部分)”是指含有至少一个双键的脂族基团，通常具有为 2 至 20 个碳原子。本发明中，“C2-C6 烯基”是指含有 2、3、4、5 或 6 个碳原子的烯基。烯基包括但不限于例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等。本发明中，烯基包括取代的烯基。

10 “亚烯基”是指具有两个连接点的烯基。例如，“亚乙烯基”表示基团-CH=CH-。亚烯基也可是未取代的形式或具有一个或多个取代基的取代形式。

“炔基(单独或作为其他基团的一部分)”是指含有 2 个以上碳原子且特征为具有一个或多个三键的直链或支链烃链，通常具有为 2 至 20 个碳原子。本发明中，“C2-6 炔基”是指具有 2、3、4、5 或 6 个碳原子的炔基。炔基包括但不限于是乙炔基、炔丙基和 3-己炔基。三键碳中的一个可以任选地为炔基取代基的连接点。15 本发明中，炔基还包括取代炔基。

“亚炔基”是指具有两个连接点的炔基。例如“亚乙炔基”表示基团： $-C\equiv C-$ 。亚炔基也可是未取代的形式或具有一个或多个取代基的取代形式。

20 “脂族基团”是指直链、支链或环状烃基，包括饱和及不饱和基团，如烷基、烯基和炔基。

“芳环系统”是指单环、双环或多环烃环系统，其中至少一个环是芳族的。

“芳基(单独或作为其他基团的一部分)”是指芳环系统的一价基团。代表性芳基包括全芳环系统，如苯基、萘基和蒽基；及其中芳族碳环与一个或多个非芳族碳环稠合的环系统，如茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘基亚胺基或四氢萘基等。25 等。本发明中，芳基优选地为 C6-C12 芳基。本发明中，芳基还意在包含取代芳基。

“芳基烷基”或“芳烷基”是指其中烷基氢原子被芳基取代的烷基部分。芳烷基包括其中一个或以上氢原子被芳基取代的基团，芳基和烷基具有如上所述的定义。“芳基烷基”或“芳烷基”的实例包括苄基、2-苯基乙基、3-苯基丙基、9-苄基、二苯30 甲基和三苯甲基等。

“芳氧基”是指-O-(芳基)，其中芳基部分如本文所定义。

“杂烷基”是指被取代的烷基，其具有一个或多个选自除碳以外的原子的骨架链原子，例如，氧、氮、硫、磷或其组合。可以给出数值范围，例如，C1-C6 杂烷基是指链中的碳数目，其包括 1 至 6 个碳原子。例如-CH₂OCH₂CH₃ 基团被称为35 “C3”杂烷基。与分子其余部分的连接可以通过杂烷基链中的杂原子或碳。“杂亚烷

基”是指任选被取代的二价烷基，其具有一个或多个选自除碳以外的原子的骨架链原子，例如，氧、氮、硫、磷或其组合。

“碳环系统”是指单环、二环或多环烃环系统，其中每个环是完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元，但其中环都不是芳族的。

5 “碳环基”是指碳环系统的一价基团。例如包括环烷基(环戊基、环丁基、环丙基、环己基等)和环烯基(例如，环戊烯基、环己烯基、环戊二烯基等)。

“环烷基”指的是由单-或二环组成的单价饱和碳环基团，其具有 3-12 个、优选 3-10 个、更优选 3-8 个环原子。环烷基可以任选地被一个或多个取代基所取代，其中各取代基独立地为羟基、烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基。环烷基基团的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。

“环烷氧基”指的是式-OR 基团，其中 R 为如本文所定义环烷基。示例性的环烷氧基包括环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基等。“环烷基烷基”是指其中环烷基和烷基如本文所公开的-(环烷基)-烷基。“环烷基烷基”通过
15 环烷基与母体分子结构键合。

“杂芳环系统”是指单环(如 5 或 6 元)、二环(6-12 元)或多环系统，其中至少一个环既为芳族的又包含至少一个杂原子(例如，N、O 或 S)；且其中其它环都不是杂环基(如下所定义)。在某些情况下，作为芳族的且包含杂原子的环在所述环中含有 1、2、3 或 4 个环杂原子。其至少有一个环是杂芳族的，其余环可以是饱和、部分不饱和或完全不饱和环。
20

“杂芳基”指的是 5 至 12 个环原子的单环(如 5 或 6 元)、二环(如 8-10 元)或三环基团，其含有至少 1 个包含 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的环杂原子、剩余的环原子是 C 的芳环，应当清楚地是，杂芳基的连接点应当位于芳环上。杂芳基基团的实例包括但不限于：咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、吡喃基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并吡喃基、吲哚基、异吲哚基、三唑基、三嗪基、喹喔啉基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、蝶啶基、咪唑基、氮杂萘基、二氮杂萘基、吡啶基等。亚杂芳基
25 是指具有两个连接位点的杂芳基。
30

“杂环系统”是指单环、二环和多环系统，其中至少一个环是饱和的或部分不饱和的(但非芳族的)且该环包含至少一个杂原子。杂环系统可连接至任何杂原子或碳原子处的侧基，这产生了稳定的结构并且任一环原子可任选地被取代。

“杂环基”是指杂环系统的一价基团，通常指稳定的单环(如 3-8 元，即 3 元、
35 4 元、5 元、6 元、7 元或 8 元)或二环(如 5-12 元，即 5 元、6 元、7 元、8 元、

9元、10元、11元或12元)或元多环(如7-14元,即7元、8元、9元、10元、11元、12元、13元或14),包括稠环、螺环和/或桥环结构,其为饱和的、部分不饱和的,且其含有碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、O和S的杂原子。代表性杂环基包括以下环系统,其中(1)每个环为非芳族的且至少一个环包含杂原子,例如,四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、吡咯啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊环基、二吡啶庚因基、噁吡啶庚因基、噻吡啶庚因基、吗啉基和奎宁环基;(2)至少一个环是非芳族的且包含杂原子并且至少一个其它环是芳族碳环,例如,1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基;及(3)至少一个环是非芳族的且包含杂原子并且至少一个其它环是芳族的且包含杂原子,例如,3,4-二氢-1H-吡喃并[4,3-c]吡啶和1,2,3,4-四氢-2,6-二氮杂萘。亚杂环基是指具有两个连接位点的杂环基。本发明中,优选地亚杂环基为双环,其中一个环为杂芳基,且通过杂芳基与通式中的其他部分相连。本发明中,优选地亚杂环基为5-6元单环亚杂环基或8-10元双环亚杂环基。

15 “杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基,其中,杂环基和烷基的定义如上所述。

“烷基”是指具有烷基-NR-结构的基团,其中,R为H、或如上所述的烷基、环烷基、芳基、杂芳基等。

20 “环烷基”指的是式-NRaRb基团,其中,Ra为H、如本文所定义的烷基或如本文所定义的环境基,Rb为如本文所定义的环境基,或者Ra和Rb与其连接的N原子一起形成3-10元含N单环或双环杂环基,如四氢吡咯基。如本发明所用,C3~C8环烷基是指含有3-8个碳原子的胺基。

在本发明中,“酯基”是指具有-C(O)-O-R或R-C(O)-O-结构,其中,R独立地代表氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基,如上文所定义。

25 在本发明中,术语“酰胺基”是指带有结构-CONRR'的基团,其中,R和R'可以独立的代表氢、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环境基、芳基或取代的芳基、杂环或取代的杂环,如上文所定义。R和R'在二烷基胺片段中可以相同或不同。

30 在本发明中,术语“磺酰胺基”是指带有结构-SO₂NRR'的基团,其中R和R'可以独立的代表氢、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环境基、芳基或取代的芳基、杂环或取代的杂环,如上文所定义。R和R'在二烷基胺片段中可以相同或不同。

“酮羰基”是指R-C(=O)-,其中R为如上所述的烷基、环烷基等。

35 当取代基为非末端取代基时,其为相应基团的亚基,例如烷基对应于亚烷基、环烷基对应亚环境基、杂环基对应亚杂环基、烷氧基对应亚烷氧基等。

在本发明中，上述的烷基、烷氧基、环烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、环杂烷基、烯基、炔基、杂环、杂环基等中各基团可以是取代的或未取代的。

本发明中，术语“取代”指特定的基团上的一个或多个氢原子被特定的取代基所取代。特定的取代基为在前文中相应描述的取代基，或各实施例中所出现的取代基。除非特别说明，某个取代的基团可以在该基团的任何可取代的位点上具有一个选自特定组的取代基，所述的取代基在各个位置上可以是相同或不同的。本领域技术人员应理解，本发明所预期的取代基的组合是那些稳定的或化学上可实现的组合。典型的取代包括但不限于一个或多个以下基团：如氢、氘、卤素(例如，单卤素取代基或多卤素取代基，后者如三氟甲基或包含 Cl_3 的烷基)、氰基、硝基、氧代(如=O)、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷基、烯基、炔基、杂环、芳环、 OR_a 、 SR_a 、 S(=O)R_e 、 $\text{S(=O)}_2\text{R}_e$ 、 $\text{P(=O)}_2\text{R}_e$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P(=O)}_2\text{OR}_e$ 、 NR_bR_c 、 $\text{NR}_b\text{S(=O)}_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P(=O)}_2\text{R}_e$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 C(=O)OR_d 、 C(=O)R_a 、 $\text{C(=O)NR}_b\text{R}_c$ 、 OC(=O)R_a 、 $\text{OC(=O)NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C(=O)OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C(=O)NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C(=O)R}_a$ 、或 $\text{NR}_b\text{P(=O)}_2\text{R}_e$ ，其中， R_a 可以独立表示氢、氘、烷基、环烷基、烯基、炔基、杂环或芳环， R_b 、 R_c 和 R_d 可以独立表示氢、氘、烷基、环烷基、杂环或芳环，或者 R_b 和 R_c 与 N 原子一起可以形成杂环； R_e 可以独立表示氢、烷基、环烷基、烯基、炔基、杂环或芳环。上述典型的取代基，如烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳环可以任选取代。所述取代基例如(但并不限于)：卤素、羟基、氰基、羧基(-COOH)、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、3-12 元杂环基、芳基、杂芳基、C1-C8 醛基、C2-C10 酰基、C2-C10 酯基、胺基、C1-C6 烷氧基、C1-C10 磺酰基、及 C1-C6 脲基等。

“氰基”是指-CN 基团。

“硝基”是指- NO_2 。

“羟基”是指-OH。

“氨基”是指- NH_2 或 RNH- ，其中 R 为酮羰基、磺酰基、磺酰胺基、 $\text{R}_a\text{-C(=O)-}$ 、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{N-C(=O)-}$ 等，其中 R_a 和 R_b 为烷基、环烷基、芳基或杂芳基等。

“卤素(卤代)”是指任何卤素的基团，例如，-F、-Cl、-Br 或-I。

“氘代物”指的是化合物中一个氢原子(H)或多个氢原子(H)被氘原子(D)取代后所得到的化合物。

在本发明中，术语“多个”独立指 2、3、4、5 个。

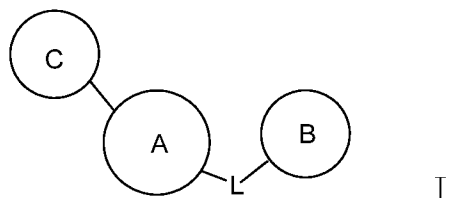
所述氨甲酸酯基的结构式为- NH-C(=O)-O-R ，其中 R 为芳基、杂芳基。

活性成分

如本文所用，术语“本发明的化合物”或“本发明的活性成分”可互换使用，指式

I 化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、同位素化合物(如氘代化合物)或前药。该术语还包括外消旋体、光学异构体。

所述的式 I 化合物具有如下结构：



5 环 A、环 B、环 C 和 L 的定义如上所述。

本发明中的化合物可能形成的盐也是属于本发明的范围。除非另有说明，本发明中的化合物被理解为包括其盐类。在此使用的术语“盐”，指用无机或有机酸和碱形成酸式或碱式的盐。此外，当本发明中的化合物含一个碱性片段时，它包括但不仅限于吡啶或咪唑，含一个酸性片段时，包括但不仅限于羧酸，可能形成的两性离子(“内盐”)包含在术语“盐”的范围内。药学上可接受的(即无毒，生理可接受的)盐是首选，虽然其他盐类也有用，例如可以用在制备过程中的分离或纯化步骤。本发
10 明中的化合物可能形成盐，例如，化合物 I 与一定量如等当量的酸或碱反应，在介质中盐析出来，或在水溶液中冷冻干燥得来。

本发明中的化合物含有的碱性片段，包括但不仅限于胺或吡啶或咪唑环，可能会
15 和有机或无机酸形成盐。可以成盐的典型的酸包括醋酸盐(如用醋酸或三卤代醋酸，如三氟乙酸)、己二酸盐、藻朊酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二甘醇酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、羟基
20 乙磺酸盐(如，2-羟基乙磺酸盐)、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐(如，2-萘磺酸盐)、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯丙酸盐(如 3-苯丙酸盐)、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐，水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐(如与硫酸形成的)、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐如对甲苯磺酸盐、十二烷酸盐等等。

25 本发
明中的某些化合物可能含有的酸性片段，包括但不仅限于羧酸，可能会和各种有机或无机碱形成盐。典型的碱形成的盐包括铵盐、碱金属盐如钠、锂、钾盐，碱土金属盐如钙、镁盐和有机碱形成的盐(如有机胺)，如苜星、二环己基胺、海

巴胺(与 *N,N*-二(去氢枞基)乙二胺形成的盐)、*N*-甲基-D-葡萄糖胺、*N*-甲基-D-葡萄糖酰胺、叔丁基胺, 以及和氨基酸如精氨酸、赖氨酸等等形成的盐。碱性含氮基团可以与卤化物季铵盐, 如小分子烷基卤化物(如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物及碘化物), 二烷基硫酸盐(如, 硫酸二甲酯、二乙酯, 二丁酯和二戊酯), 5 长链卤化物(如癸基、十二烷基、十四烷基和十四烷基的氯化物、溴化物及碘化物), 芳烷基卤化物(如苄基和苯基溴化物)等等。

本发明中化合物的前药及溶剂合物(或溶剂化物)也在涵盖的范围之内。

此处术语“前药”是指一种化合物, 在治疗相关疾病时, 经过代谢或化学过程的化学转化而产生本发明中的化合物、盐、或溶剂合物。本发明的化合物包括溶剂 10 合物, 如水合物。

本发明中的化合物、盐或溶剂合物, 可能存在的互变异构形式(例如酰胺和亚胺醚)。所有这些互变异构体都是本发明的一部分。

所有化合物的立体异构体(例如, 那些由于对各种取代可能存在的不对称碳原子), 包括其对映体形式和非对映形式, 都属于本发明的设想范围。本发明中的化 15 合物独立的立体异构体可能不与其他异构体同时存在(例如, 作为一个纯的或者实质上是纯的光学异构体具有特殊的活性), 或者也可能是混合物, 如消旋体, 或与所有其他立体异构体或其中的一部分形成的混合物。本发明的手性中心有 *S* 或 *R* 两种构型, 由理论与应用化学国际联合会(IUPAC)1974 年建议定义。外消旋形式可通过物理方法解决, 例如分步结晶, 或通过衍生为非对映异构体分离结晶, 或 20 通过手性柱色谱法分离。单个的光学异构体可通过合适的方法由外消旋体得到, 包括但不限于传统的方法, 例如与光学活性酸成盐后再结晶。

本发明中的化合物, 依次通过制备、分离纯化获得的该化合物其重量含量等于或大于 90%, 例如, 等于或大于 95%, 等于或大于 99% (“非常纯”的化合物), 在正文描述列出。此处这种“非常纯”本发明的化合物也作为本发明的一部分。

25 本发明的化合物所有的构型异构体都在涵盖的范围之内, 无论是混合物、纯的或非常纯的形式。在本发明化合物的定义包含顺式(*Z*)和反式(*E*)两种烯烃异构体, 以及碳环和杂环的顺式和反式异构体。

在整个说明书中, 基团和取代基可以被选择以提供稳定的片段和化合物。

特定官能团和化学术语定义都详细介绍如下。对本发明来说, 化学元素与

Periodic Table of the Elements, CAS version, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed. 中定义的一致。特定官能团的定义也在其中描述。此外，有机化学的基本原则以及特定官能团和反应性在“Organic Chemistry”，Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 也有说明，其全部内
5 容纳入参考文献之列。

本发明的某些化合物可能存在于特定的几何或立体异构体形式。本发明涵盖所有的化合物，包括其顺式和反式异构体、R 和 S 对映异构体、非对映体、(D) 型异构体、(L) 型异构体、外消旋混合物和其它混合物。另外不对称碳原子可表示取代基，如烷基。所有异构体以及它们的混合物，都包涵在本发明中。

10 按照本发明，同分异构体的混合物含有异构体的比率可以是多样的。例如，在只有两个异构体的混合物可以有以下组合：50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1, 或 100:0, 异构体的所有比率都在本发明范围之内。本专业内一般技术人员容易理解的类似的比率，及为更复杂的异构体的混合物的比率也在本发明范围之内。

15 本发明还包括同位素标记的化合物，等同于原始化合物在此公开。不过实际上对一个或更多的原子被与其原子量或质量序数不同的原子取代通常会出现。可以列为本发明的化合物同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯同位素，分别如 ²H、³H、¹³C、¹¹C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F 和 ³⁶Cl。本发明中的化合物，或对映体，非对映体，异构体，或药学上可接受的盐或溶剂化物，其中
20 含有上述化合物的同位素或其他同位素原子都在本发明的范围之内。本发明中某些同位素标记化合物，例如 ³H 和 ¹⁴C 的放射性同位素也在其中，在药物和底物的组织分布实验中是有用的。氘，即 ³H 和碳-14，即 ¹⁴C，它们的制备和检测比较容易。是同位素中的首选。此外，较重同位素取代如氘，即 ²H，由于其很好的代谢稳定性在某些疗法中有优势，例如在体内增加半衰期或减少用量，因此，在某些
25 情况下可以优先考虑。同位素标记的化合物可以用一般的方法，通过用易得的同位素标记试剂替换为非同位素的试剂，用批露在示例中的方案可以制备。

如果要设计一个本发明的化合物特定的对映体的合成，它可以不对称合成制备，或用手性辅剂衍生化，将所产生的非对映混合物分离，再除去手性辅剂而得到纯的对映体。另外，如果分子中含有一个碱性官能团，如氨基酸，或酸性官能团，

如羧基，可以用合适的光学活性的酸或碱的与之形成非对映异构体盐，再通过分离结晶或色谱等常规手段分离，然后就得到了纯的对映体。

如本文所述，本发明中的化合物可与任何数量取代基或官能团取而扩大其包涵范围。通常，术语“取代”不论在术语“可选”前面或后面出现，在本发明配方中包
5 括取代基的通式，是指用指定结构取代基，代替氢自由基。当特定结构中的多个在位置被多个特定的取代基取代时，取代基每一个位置可以是相同或不同。本文中所使用的术语“取代”包括所有允许有机化合物取代。从广义上讲，允许的取代基包括非环状的、环状的、支链的非支链的、碳环的和杂环的，芳环的和非芳环的有机化合物。在本发明中，如杂原子氮可以有氢取代基或任何允许的上文所述
10 的有机化合物来补充其价态。此外，本发明是无意以任何方式限制允许取代有机化合物。本发明认为取代基和可变基团的组合在以稳定化合物形式在疾病的治疗上是很好的。此处术语“稳定”是指具有稳定的化合物，在足够长的时间内检测足以维持化合物结构的完整性，最好是在足够长的时间内都在效，本文在此用于上述目的。

15 本申请所涉及的化合物及其药学可接受的盐的代谢产物，以及可以在体内转变为本申请所涉及的化合物及其药学可接受的盐的结构的前药，也包含在本申请的权利要求中。

在另一优选例中，所述的化合物中，各基团中任一个分别为所述具体化合物中所对应的基团。

20

制备方法

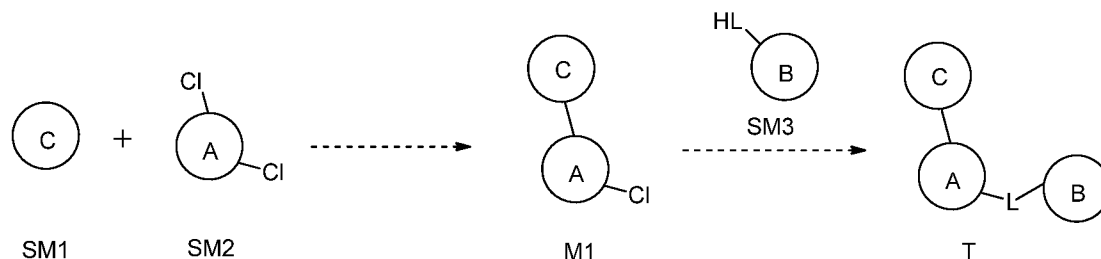
以下方案和实例中描述了制备式 I 的化合物的方法。原料和中间体从商业来源购买，由已知步骤制备，或以其他方式说明。在某些情况下，可以改变执行反应方案的步骤的顺序，以促进反应或避免不需要的副反应产物。

25 下面更具体地描述本发明式 I 结构化合物的制备方法，但这些具体方法不对本发明构成任何限制。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。

通常，在制备流程中，各反应通常惰性气体保护下，适当溶剂中，在 0 到 150
30 °C 下进行，反应时间通常为 2-24 小时。

优选地制备方法如下：

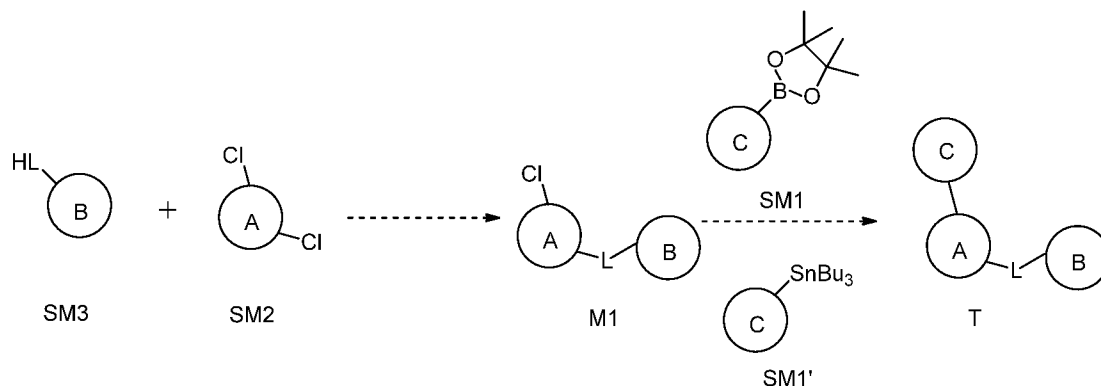
方法一：



5 第一步：在溶剂（如 1,2-二氯乙烷、二氧六环、四氢呋喃）中，路易斯酸（如三氯化铝、氯化锌、三氟化硼乙醚等）条件下，SM1 和 SM2 于 70-120 度反应生成 M1；

10 第二步：在惰性溶剂（如 DMF、二氧六环、乙二醇二甲醚、N-甲基吡咯烷酮等）中，碱性（如二异丙基乙胺、乙酸钾、DBU 等）条件下或者是催化剂和配体（如 Pd(PPh₃)₄、Pd₂(dba)₃\t-BuXphos 等）存在下，M1 与 SM3 反应生成 T(即式 I 化合物)。

方法二：



15 第一步：在惰性溶剂（如四氢呋喃、1,2-二氯乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、二氧六环、乙二醇二甲醚等）中，路易斯酸（氯化锌、氯化铁等）催化下，SM3 和 SM2 反应得到 M1；

第二步：在惰性溶剂（如 N,N-二甲基甲酰胺、二氧六环、二甲基亚砷等）中，碱性（如碳酸钾、磷酸钾等）条件下，催化剂和配体（如 Pd(PPh₃)₄）存在下，M1 与 SM1 或 SM1' 反应，生成 T(即式 I 化合物)。

上述各式中，环 A、环 B、环 C 和 L 如上所述。

20 如无特别说明，上述起始原料均可通过商业途径购买或按照已报道的文献合成。

药物组合和施用方法

本发明所述的药物组合物用于预防和/或治疗以下疾病：炎症、癌症、心血管
疾病、感染、免疫性疾病、代谢性疾病。

5 通式 I 所述化合物可以与已知的治疗或改进相似病状的其他药物联用。联合给
药时，原来药物的给药方式和剂量可以保持不变，而同时或随后服用式 I 的化
合物。当式 I 化合物与其它一种或几种药物同时服用时，可以优选使用同时含有一
种或几种已知药物和式 I 化合物的药用组合物。药物联用也包括在重叠的时间段
服用式 I 化合物与其它一种或几种已知药物。当式 I 化合物与其它一种或几种药
物进行药物联用时，式 I 化合物或已知药物的剂量可能比它们单独用药的剂量低。

10 可以与通式 I 所述化合物进行药物联用的药物或活性成分包括但不限于：
PD-1 抑制剂(如纳武单抗、派姆单抗、JS-001、SHR-120、BGB-A317、IBI-308、
GLS-010、GB-226、STW204、HX008、HLX10、BAT1306、AK105、LZM 009 或上述药
物的生物类似药等)、PD-L1 抑制剂(如德瓦鲁单抗、阿特珠单抗、CS1001、KN035、
HLX20、SHR-1316、BGB-A333、JS003、CS1003、KL-A167、F 520、GR1405、MSB2311
15 或上述药物的生物类似药等)、CD20 抗体(如利妥昔单抗、奥滨尤妥珠单抗、奥法
木单抗、托西莫单抗、替伊莫单抗等)、CD47 抗体(如 Hu5F9-G4、CC-90002、TTI-621、
TTI-622、OSE-172、SRF-231、ALX-148、NI-1701、SHR-1603、IBI188、IMM01)、
ALK 抑制剂(如色瑞替尼、艾乐替尼、布加替尼、劳拉替尼、奥卡替尼)、PI3K 抑
制剂(如艾代拉里斯、Dactolisib、Taselisib、Buparlisib 等)、BTK 抑制剂(如
20 依鲁替尼、Tirabrutinib、Acalabrutinib 等)、EGFR 抑制剂(如阿法替尼、吉非
替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、达克替尼、埃克替尼、卡奈替尼等)、VEGFR 抑制剂
(如索拉非尼、帕唑帕尼、瑞伐替尼、卡博替尼、舒尼替尼、多纳非尼等)、HDAC
抑制剂(如 Givinostat、Droxinostat、恩替诺特、达西司特、泰克地那林等)、
CDK 抑制剂(如帕博西尼、瑞博西尼、Abemaciclib、Lerociclib 等)、MEK 抑制剂
25 (如司美替尼(AZD6244)、曲美替尼(GSK1120212)、PD0325901、U0126、AS-703026、
PD184352(CI-1040)等)、Akt 抑制剂(如 MK-2206、Ipatasertib、Capivasertib、
Afuresertib、Uprosertib 等)、mTOR 抑制剂(如 Vistusertib 等)、SHP2 抑制剂(如
RMC-4630、JAB-3068、TN0155 等)、IGF-1R 抑制剂(如 Ceritinib、奥卡替尼、
linsitinib、BMS-754807、GSK1838705A 等)、ER 拮抗剂或降解剂(如他莫昔芬、

氟维司群等)、芳香化酶抑制剂(如来曲唑等)、BCL2 或 BCL-XL 抑制剂(如 ABT-199、ABT-263 等)、Hedgehog 抑制剂(如 vismodegib、cyclopamine 等)、化疗药物(如 cisplatin、etoposide、topotecan 等)、PARP 抑制剂(如 Olaparib、Veliparib、Rucaparib 等)、ATR/ATM 抑制剂(如 Ceralasertib、Berzosertib 等)或其组合。

5 本发明药物组合物的剂型包括(但并不限于):注射剂、片剂、胶囊剂、气雾剂、栓剂、膜剂、滴丸剂、外用擦剂、控释型或缓释型或纳米制剂。

本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物或其药理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。通常,药物组合物含有
10 1-2000mg 本发明化合物/剂,更佳地,含有 10-1000mg 本发明化合物/剂。较佳地,所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

“药学上可以接受的载体”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和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。药学上可以接受的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。
15

20 本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制,代表性的施用方式包括(但并不限于):口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局部给药。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中,活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合,如柠檬酸钠或磷酸二钙,或与下述成分混合:(a) 填料或增容剂,例如,淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;(b) 粘合剂,例如,羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;(c) 保湿剂,例如,甘油;(d) 崩解剂,例如,琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠;(e) 缓溶剂,例如石蜡;(f) 吸收加速剂,例如,季胺化合物;(g) 润湿剂,例
25

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。

5 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。

10 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、糖浆或酞剂。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。

15 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。

20 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。

25 本发明治疗方法可以单独施用，或者与其它治疗手段或者治疗药物联用。

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)，其中施用时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 1~2000mg，优选 50~1000mg。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。

本发明还提供了一种药物组合物的制备方法，包括步骤：将药学上可接受的载体与本发明所述通式 I 化合物或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物进行混合，从而形成药物组合物。

5 本发明还提供了一种治疗方法，它包括步骤：给需要治疗的对象施用本发明中所述式 I 化合物，或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，或施用本发明所述的药物组合物，用于抑制 CDK7。

与现有技术相比，本发明具有以下主要优点：

- 10 (1)本发明化合物对 CDK7 激酶具有优良的抑制能力；
- (2)本发明化合物具有更低的毒副作用；
- (3)本发明化合物具有更好的药效学、药代动力学性能。

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不用来限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照
15 常规条件如 Sambrook 等人，分子克隆：实验室手册(New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)中所述的条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

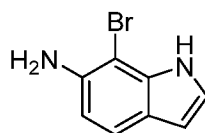
除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。
20 文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

实施例

下面对本发明的技术方案作进一步的说明，但本发明的保护范围不限于此。

中间体 1 的合成

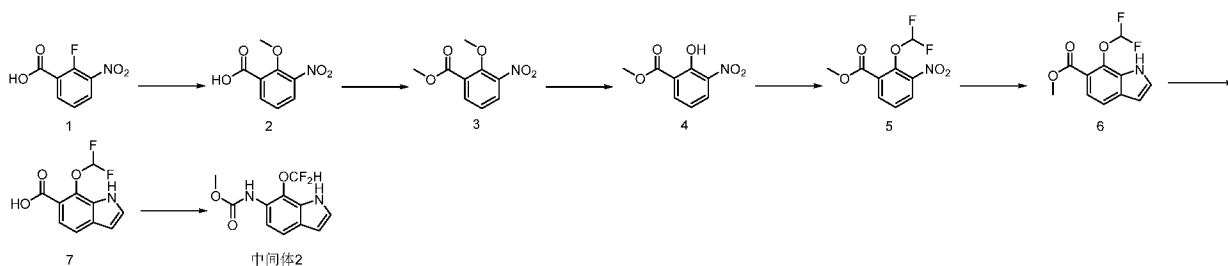
25 中间体 1 结构式如下：



中间体1

实验过程如下：

合成路线如下：



合成步骤:

(1) 化合物 2 的合成

室温下，将化合物 1 (5.38g, 1.0eq) 溶解在甲醇 (60mL) 中，然后加入甲醇
5 钠 (6.4g, 2.0eq)。然后升温回流反应 16 小时，TLC 监控反应完全，然后，降温，
将甲醇旋蒸掉，然后加入 100mL 的冰水，用 2Mol/L 的盐酸调节 pH 值到弱酸性
(pH=4-5)，析出产品，然后过滤，滤饼用水洗涤，收集滤饼干燥得到 6.16g 的
化合物 2。

(2) 化合物 3 的合成

10 室温下，将化合物 2 (6.36g, 1.0eq) 溶解到甲醇 (65mL) 中，然后降温到 0
°C 加入浓硫酸 (3.79g, 1.2eq)。然后缓慢升温到回流，反应 12 小时，TLC 监测
反应完全。降至室温，然后将甲醇旋蒸掉，加入 50mL 的冰水，用碳酸氢钠水溶液
调节 pH 值到中性，乙酸乙酯萃取，有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤，干燥有机相，
旋干得到 5.8g 的化合物 3 的粗品。直接用于下一步。

15 (3) 化合物 4 的合成

室温下，将化合物 3 (5.8g, 1.0eq) 溶解在二氯甲烷 (100mL) 中。然后氮气
保护下降温到 -78°C，然后滴加三溴化硼 (32.5mL, 5.0eq)，加毕，在 -78°C 下反应
1 小时，TLC 监测反应完全。-78°C 下滴加甲醇 (20mL) 淬灭反应，然后升温到 0
°C，在加入 200mL 的冰水，用二氯甲烷萃取，合并有机相，干燥浓缩过柱得到
20 2.6g 化合物 4。

(4) 化合物 5 的合成

将化合物 4 (2.6g, 1.0eq) 加入到乙腈 (20mL) 中，然后降温到 -15°C，加入
10% 的氢氧化钾水溶液 (147.8g, 20.0eq)，再缓慢滴加溴二氟甲基磷酸二乙酯
(10.6g, 3.0eq)，加毕在 -10°C 下继续反应 2 小时，然后缓慢升至室温继续反应 3
25 小时，TLC 监测反应完全。加入氯化铵水溶液淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，合并
有机相，干燥旋干过柱得到 0.92g 的化合物 5。

(5) 化合物 6 的合成

将化合物 5 (0.92g, 1.0eq) 加入到四氢呋喃 (20mL) 中, 然后降温到 -78°C, 然后在此温度下滴加乙烯基溴化镁 (11.2mL, 1.0mol/L, 3.0eq), 然后在 -78°C 继续反应 1 小时后缓慢升至室温反应过夜。TLC 监测反应完全, 然后降温到 -10°C, 滴加氯化铵水溶液淬灭反应。乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 干燥旋干过柱得到 503mg 的化合物 6。

(6) 化合物 7 的合成

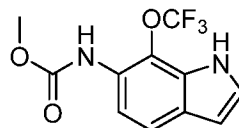
将化合物 6 (500mg, 1.0eq) 溶解在甲醇 (5mL) 中, 然后加入氢氧化钠 (250mg, 3.0eq), 升温到回流反应过夜, TLC 监控反应完全, 然后将甲醇旋干, 加入 20mL 的冰水, 甲基叔丁基醚萃取一遍水相, 然后将水相用 2mol/L 的盐酸调 pH 值到 4-5, 析出固体, 抽滤, 滤饼用水洗涤, 收集滤饼, 干燥得到 352mg 的化合物 7。

(7) 中间体 2 的合成

将化合物 7 (350mg, 1.0eq) 加入到二氧六环 (5mL) 中, 然后再加入三乙胺 (230mg, 1.5eq), 升温到 90°C 后, 缓慢滴加叠氮磷酸二苯酯 (630mg, 1.5eq), 有大量气体产生, 控制滴速, 防止喷料。加毕, 在此温度下继续反应 1 个小时, 然后滴加甲醇 (1mL), 然后继续反应 3 小时。TLC 监控反应完全。降温到 0°C, 然后加入 2mol/L 的氢氧化钠溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 旋干过柱得到 230mg 中间体 2。LC-MS[M+1]: 257.0。

20 中间体 3 的合成

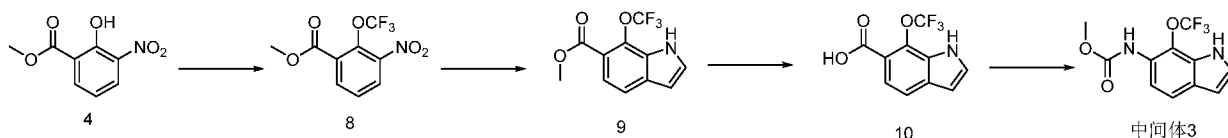
中间体 3 结构式如下:



中间体3

实验过程如下:

合成路线如下:



25

合成步骤:

(1) 化合物 8 的合成

5 在手套箱中，氮气保护下，将三氟甲磺酸银（12.85g,5.0eq）、选择性氟试剂（Selectfluor）（7.1g,2.0eq）、N-氟代双苯磺酰胺（NFSI）（6.3g,2.0eq）、氟化铯（9.1g,6.0eq）和化合物 4（2.0g,1.0eq）加入到反应瓶子，然后加入甲苯（20mL）和三氟甲苯（40mL）。然后，氮气保护下，在再加入三氟甲基三甲基硅烷（11.36g,8.0eq）和 2-氟吡啶（4.85g,5.0eq）。在 35℃ 下反应过夜，TLC 监控反应完全，然后过滤，滤饼用乙酸乙酯洗涤，收集有机相，旋干过柱得到 0.15g 化合物 8。

(2) 化合物 9 的合成

10 将化合物 8（0.6g,1.0eq）加入到四氢呋喃（20mL）中，然后降温到-78℃，然后在此温度下滴加乙烯基溴化镁（6.7mL,1.0mol/L,3.0eq），然后在-78℃继续反应 1 小时后缓慢升至室温反应过夜。TLC 监测反应完全，然后降温到-10℃，滴加氯化铵水溶液淬灭反应。乙酸乙酯萃取，合并有机相，干燥旋干过柱得到 320mg 的化合物 9。

15 (3) 化合物 10 的合成

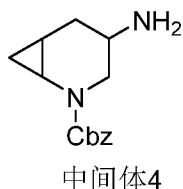
将化合物 9（300mg, 1.0eq）溶解在甲醇（5mL）中，然后加入氢氧化钠（140mg, 3.0eq），升温到回流反应过夜，TLC 监控反应完全，然后将甲醇旋干，加入 20mL 的冰水，甲基叔丁基醚萃取一遍水相，然后将水相用 2mol/L 的盐酸调 pH 值到 4-5，析出固体，抽滤，滤饼用水洗涤，收集滤饼，干燥得到 145mg 的化合物 10。

(4) 中间体 3 的合成

25 将化合物 10（100mg, 1.0eq）加入到二氧六环（3mL）中，然后再加入三乙胺（62mg, 1.5eq），升温到 90℃后，缓慢滴加叠氮磷酸二苯酯（168mg,1.5eq）。加毕，在此温度下继续反应 1 个小时，然后滴加甲醇（1mL），然后继续反应 3 小时。TLC 监控反应完全。降温到 0℃，然后加入氯化铵水溶液淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，旋干过柱得到 54mg 中间体 3。LC-MS[M+1]: 275.0。

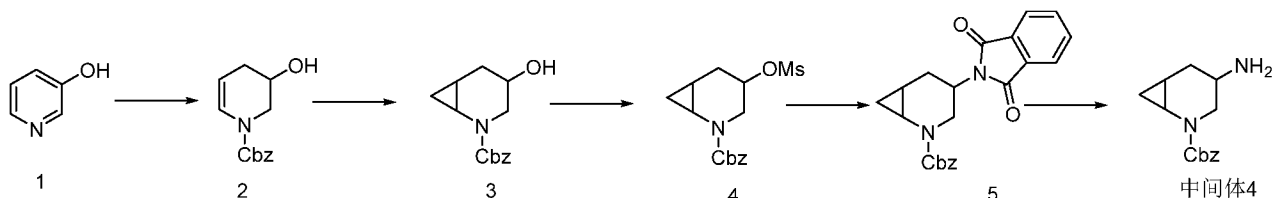
中间体 4 的合成

中间体 4 结构式如下：



实验过程如下：

合成路线如下：



5 合成步骤：

(1) 化合物 2 的合成

将 12g (1eq) 化合物 1 溶于 200ml 无水甲醇中，加入 7.8g (0.8eq) NaHCO_3 ，降温至 -78°C 分批加入 12.6g (3eq) NaBH_4 ，控制温度低于 -60°C ，将 36.4ml Cbz-Cl (2.5eq) 溶于 50ml 无水甲醇中， -78°C 缓慢滴加入反应体系，并恒温 1.5h，TLC 监测反应完毕，相反应液中缓慢加入 1mol/L 的 NaOH(aq) 淬灭，EA 萃取，出 10g。

(2) 化合物 3 的合成

N_2 保护下，将 10g (1eq) 化合物 2 溶于 150ml DCE 中，缓慢滴加 1M/L 的 ZnEt_2 100ml (1.5eq)，滴毕滴加 26g (1.5eq) CH_2I_2 ，RT 反应 6h。加 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 淬灭，DCM 萃取干燥，旋干，出 11g (直接用于下一步)。

15 (3) 化合物 4 的合成

将 11g (1eq) 化合物 3 溶于 110ml DCM 中，加入 DIEA 14.3g (2.5eq)，加毕缓慢滴加 6.1g (1.2eq) MsCl ，rt 反应。反应完毕，加水淬灭，DCM 萃取干燥，旋干，过柱出 6g。

(4) 化合物 5 的合成

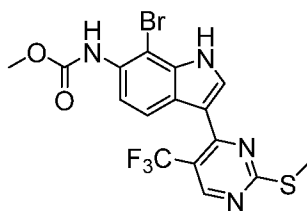
20 将 6g (1eq) 化合物 4 溶于 30ml DMF 中，加入邻苯二甲酰亚胺钾 4g (1.2eq)， 100°C 反应过夜。加水，EA 萃取干燥，旋干，过柱出 5g。

(5) 中间体 4 的合成

将 5g (1eq) 化合物 5 溶于 100ml 乙醇中，加入 80% 水合肼 0.3g (2eq)， 80°C 反应 15min。旋干，加水，EA 萃取干燥，旋干，出 1.2g。LC-MS[M+1]: 247.1。

25 中间体 5 的合成

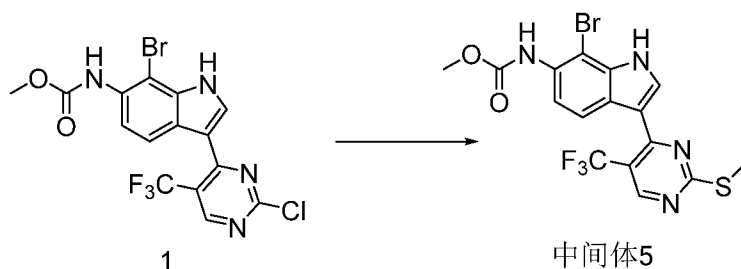
中间体 5 结构式如下：



中间体5

实验过程如下:

合成路线如下:



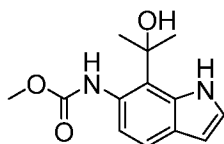
5 合成步骤:

(1) 中间体 5 的合成

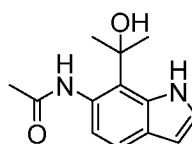
氮气条件下, 往 1000 mL 三口瓶中加入 50 g 化合物 1, 11 g 甲硫醇钠 (1.3 eq.) 和 800 mL 1,4-二氧六环溶剂, 升温至回流, 保温反应, TLC 监测原料全部转化后, 停止加热, 冷却至室温, 用 EA 和水萃取分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 将溶液旋蒸浓缩, EA 重结晶, 得到 39 g 的中间体 5, 产率 71%。

中间体 6 和中间体 7 的合成

中间体 6 和中间体 7 的结构式如下:



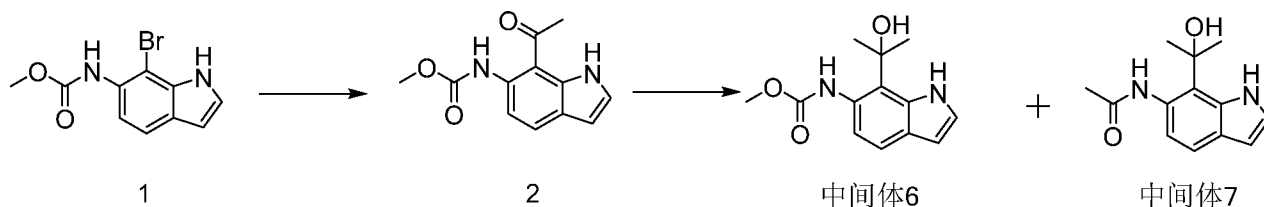
中间体6



中间体7

实验过程如下:

15 合成路线如下:



合成步骤:

(1) 化合物 2 的合成

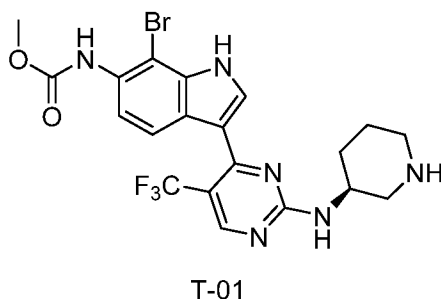
在 250 ml 三口烧瓶中加入 27g (1 eq) 化合物 1 溶解在 250ml 正丁醇搅拌溶解，依次加入 27.6g (2eq) 碳酸钾，20g (2.0eq) 乙烯丁基醚，2.3g (0.04eq) Xantphos，0.44g (0.02eq) 醋酸钯，氮气置换 3 遍，95℃ 反应过夜。TLC 监测反应至完全。加水，用乙酸乙酯萃取 2 遍，乙酸乙酯相转移至 250ml 单口瓶中，加 5ml (1.5eq) 浓盐酸室温搅拌 3h。TLC 监测反应至完全。直接过柱纯化得到 13.4 g 化合物 2。

(2) 中间体 6 和中间体 7 的合成

在 50 ml 单口瓶中加入 50mg (1 eq) 化合物 1，加入 1ml 四氢呋喃搅拌溶解，-20℃ 下滴加 1.4ml (3eq) DAST，升至室温反应 5h。TLC 监测反应至完全。冰浴下加水，用乙酸乙酯萃取 2 遍，过柱纯化得到 10mg 的中间体 6 和 25mg 中间体 7。其中，中间体 7 的核磁如下：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.68 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 3.2, 2.0 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.62 (s, 6H)。

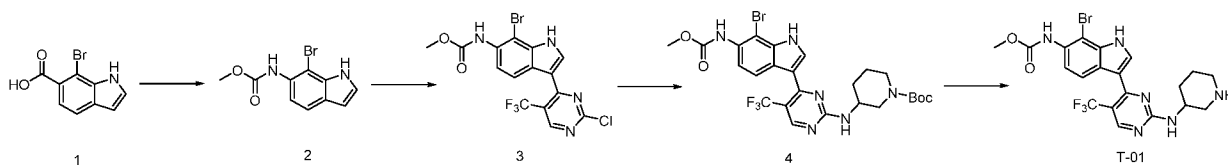
实施例 T-01

15 本发明合成的化合物：



实验过程如下：

合成路线如下：



20 合成步骤：

(1) 化合物 2 的合成

在 250ml 三口烧瓶中加入 11.5g (1.0eq) 化合物 1，18.4g (1.4eq) DPPA，8.7g (1.8eq) 三乙胺，100ml 二氧六环，氮气保护 80℃ 反应 1h，加入 3.5ml (2.0eq) 甲醇，继续反应 3h。TLC 监测反应至完全。加水，EA 萃取，过柱纯化得白色固体 9.2g。

(2) 化合物 3 的合成

在 500ml 三口烧瓶中加入 8g (1.0eq) 化合物 1, 12.7g (2.0eq) 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶, 6.8g (1.7eq) 三氯化铝, 400ml DCE, 氮气保护 80°C 反应过夜。TLC 监测反应至完全。加水淬灭反应, 分液后水相加 EA 萃取, 合并有机层旋干后加 EA 打浆, 得紫红色固体 5g。

(3) 化合物 4 的合成

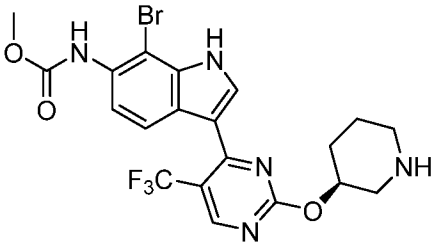
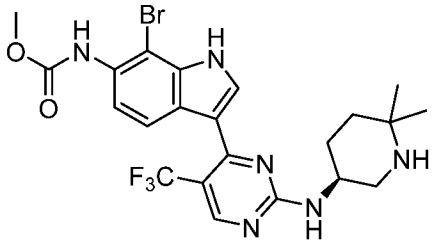
在 100ml 圆底烧瓶中加入 4.4g (1.0eq) 化合物 3, 4.1g (2.1eq) (S)-1-Boc-3-氨基哌啶, 50ml DMF, 室温反应过夜。TLC 监测反应至完全。加水, EA 萃取, 过柱纯化得白色固体 4.8g。

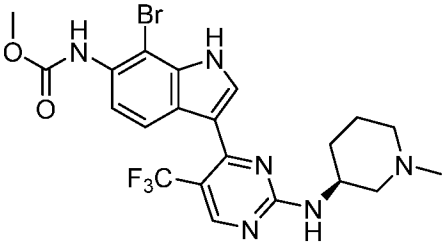
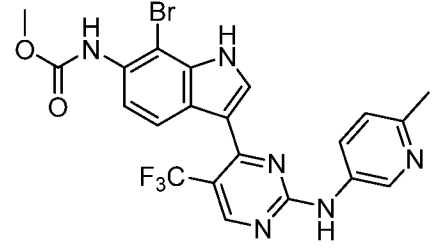
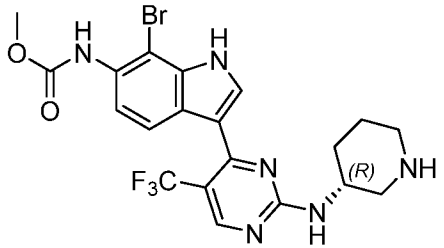
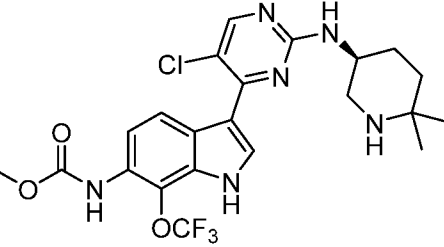
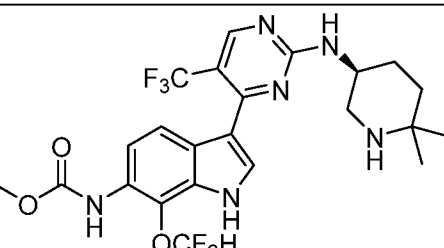
10 (4) 化合物 T-01 的合成

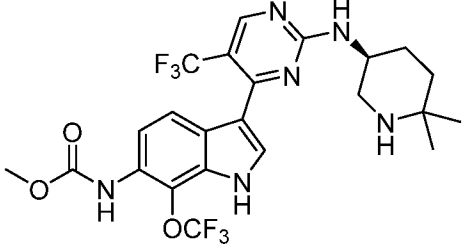
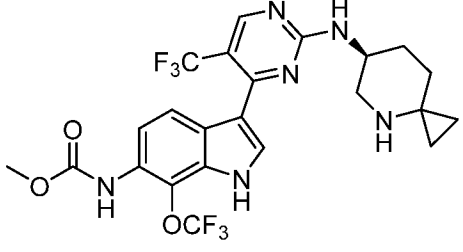
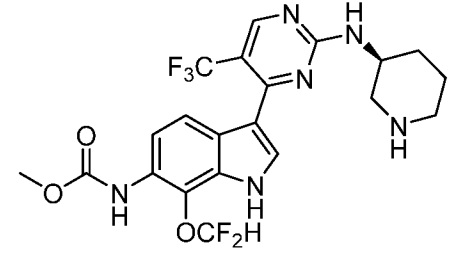
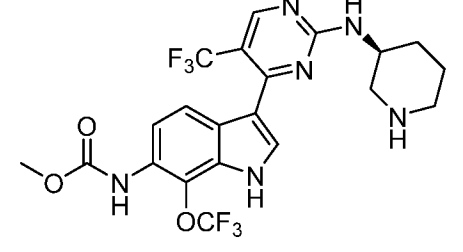
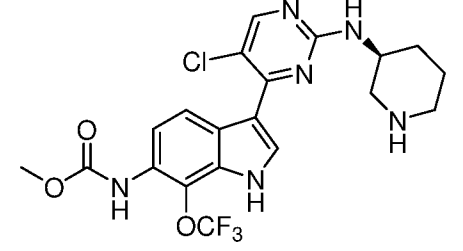
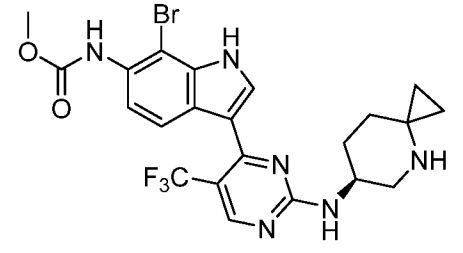
在 25ml 圆底烧瓶中加入 2.0g 化合物 4, 10ml EA, 10ml 4M/L 的盐酸二氧六环, 室温反应 4h。TLC 监测反应至完全。抽滤得滤饼, 甲基叔丁基醚洗涤后得 1.1g 化合物 T-01 的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.07 (s, 1H), 9.20 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 2.89 - 2.69 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.89 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.62 (m, 2H)。

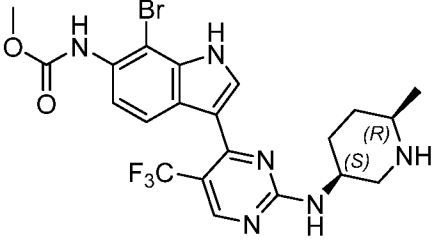
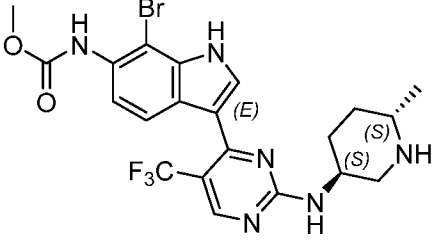
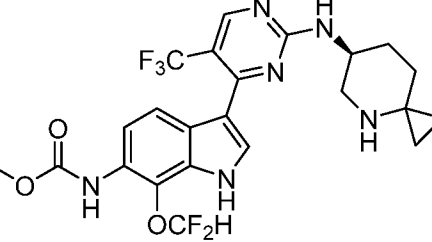
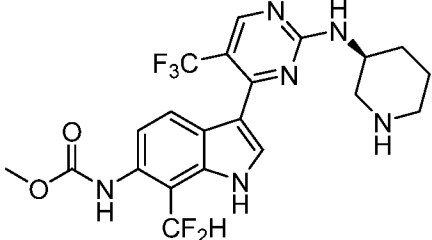
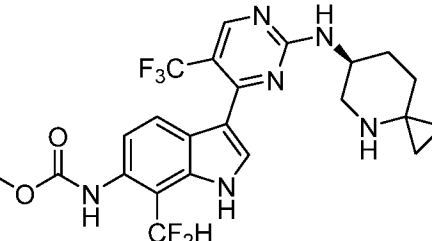
将化合物 T-01 的盐酸盐 (50mg) 加 NaHCO₃ 水溶液至碱性 (pH=8.0), EA 萃取干燥, 旋干, 得到化合物 T-01。HPLC 纯度: 98.9%。LC-MS[M+1]: 513.0、515.0。

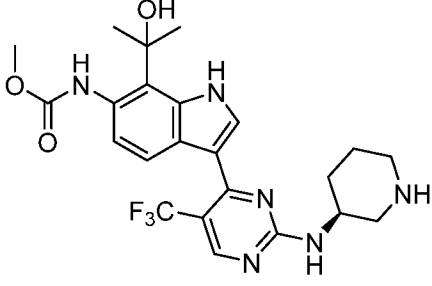
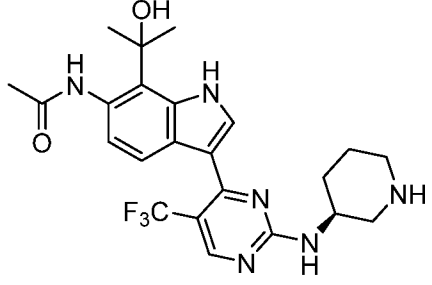
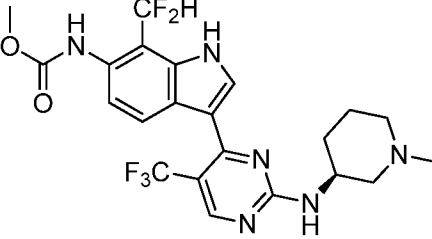
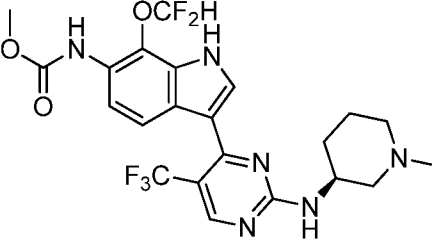
20 参照实施例 T-01 的方法, 合成了如下化合物:

实施例	化合物结构	表征数据
T-02	 <p style="text-align: center;">T-02</p>	LC-MS[M+1]: 514.0、516.0
T-36	 <p style="text-align: center;">T-36</p>	LC-MS[M+1]: 541.1、543.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.12 (s, 1H), 9.21 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 3.22 - 3.03 (m,

		1H), 2.10 – 1.92 (m, 1H), 1.79 (m, 3H), 1.41 (t, $J = 6.4$ Hz, 6H)
T-48	 <p style="text-align: center;">T-48</p>	<p style="text-align: center;">LC-MS[M+1]: 527.0、529.0</p> $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.97 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 9.11 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.91 – 7.70 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.01 – 2.81 (m, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.18 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.70 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.63 – 1.41 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H)
T-73	 <p style="text-align: center;">T-73</p>	<p style="text-align: center;">LC-MS[M+1]: 521.0、523.0</p> $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.07 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.89 – 8.63 (m, 2H), 8.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)
T-74	 <p style="text-align: center;">T-74</p>	<p style="text-align: center;">LC-MS[M+1]: 513.0、515.0</p>
T-96	 <p style="text-align: center;">T-96</p>	<p style="text-align: center;">LC-MS[M+1]: 513.1、515.1</p>
T-108	 <p style="text-align: center;">T-108</p>	<p style="text-align: center;">LC-MS[M+1]: 529.1</p>

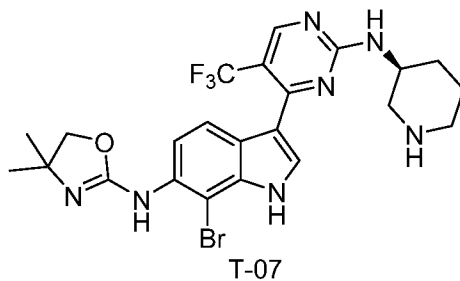
<p>T-109</p>	 <p>T-109</p>	<p>LC-MS[M+1]: 547.1</p>
<p>T-110</p>	 <p>T-110</p>	<p>LC-MS[M+1]: 545.1</p>
<p>T-121</p>	 <p>T-121</p>	<p>LC-MS[M+1]: 501.1</p>
<p>T-122</p>	 <p>T-122</p>	<p>LC-MS[M+1]: 519.1</p>
<p>T-123</p>	 <p>T-123</p>	<p>LC-MS[M+1]: 485.1、 487.1</p>
<p>T-142</p>	 <p>T-142</p>	<p>LC-MS[M+1]: 539.1、 541.1</p>

T-143	 <p style="text-align: center;">T-143</p>	LC-MS[M+1]: 527.1、529.1
T-144	 <p style="text-align: center;">T-144</p>	LC-MS[M+1]: 527.1、529.1
T-154	 <p style="text-align: center;">T-154</p>	LC-MS[M+1]: 527.2
T-155	 <p style="text-align: center;">T-155</p>	LC-MS[M+1]: 485.1
T-156	 <p style="text-align: center;">T-156</p>	LC-MS[M+1]: 511.2

T-157	 <p style="text-align: center;">T-157</p>	LC-MS[M+1]: 493.2
T-158	 <p style="text-align: center;">T-158</p>	LC-MS[M+1]: 477.2
T-169	 <p style="text-align: center;">T-169</p>	LC-MS[M+1]: 499.1
T-173	 <p style="text-align: center;">T-173</p>	LC-MS[M+1]: 515.1

实施例 T-07

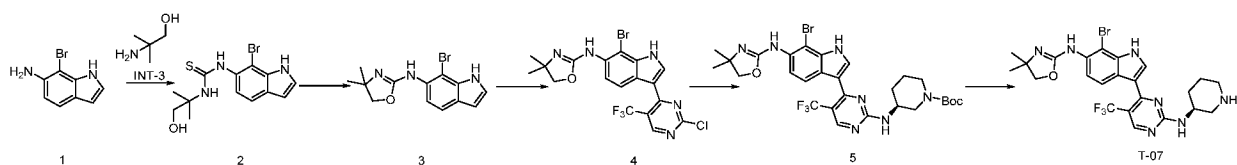
本发明合成的化合物：



实验过程如下：

5

合成路线如下：



合成步骤：

(1) 化合物 2 的合成

5 -10℃下将 0.28g(1.1eq) 硫羰基二咪唑溶于 5ml 干燥 THF 中，加入 0.3g(1eq) 化合物 1 (溶于 5ml THF 中)，然后保温反应 5min。然后将 INT-3 10.17g(1.3eq) (溶于 1.5ml THF 中)滴入反应体系，后逐步升至室温反应，待反应完毕加水淬灭，EA 萃取干燥，旋干，过柱得 0.36g 化合物 2。

(2) 化合物 3 的合成

10 将 0.36g(1eq)化合物 2 溶于 15ml THF 中，加入氢氧化钠 (NaOH) 0.25g(6eq)，然后加入 0.18g(0.9eq)对甲苯磺酰氯，室温反应 3h。待反应完毕，加水淬灭，用 EA 萃取，EA 相干燥，旋干，过柱子得到 0.15g 化合物 3。

(3) 化合物 4 的合成

15 将 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶 0.32g(3eq)溶于 10ml 1,2-二氯乙烷 (DCE) 中，加入三氯化铝 (AlCl₃) 0.1g(1.5eq), N₂ 保护下，80℃反应 30min。后加入化合物 3，80℃反应过夜，待反应完毕，加水淬灭，分出 DCE 相，水相用 EA 萃取，合并 DCE 相和 EA 相，干燥，旋干，EA 打浆，得到 0.1g 化合物 4。

(4) 化合物 5 的合成

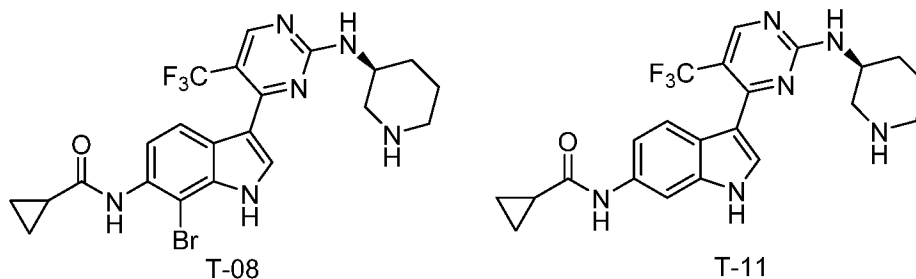
20 将 0.1g(1eq)化合物 4 溶于 1ml N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中，后加入(S)-1-Boc-3-氨基哌啶 0.1g(2eq), N₂ 保护下，室温反应过夜。加水淬灭，EA 萃取干燥，旋干，过柱得到 0.1g 化合物 5。LC-MS[M+1]: 652.1、654.1。

(5) T-07 的合成

25 取 0.1g(1eq)化合物 5 加入 1ml 盐酸二氧六环 (4.0 Mol/L)，室温反应至完毕。加 NaHCO₃ 水溶液至碱性，EA 萃取干燥，旋干，制备板分离得到 0.02g 化合物 T-07。HPLC: 89.8%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.59 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 2H), 2.07 - 1.80 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.57 - 1.34 (m, 4H), 1.25 (s, 6H)。

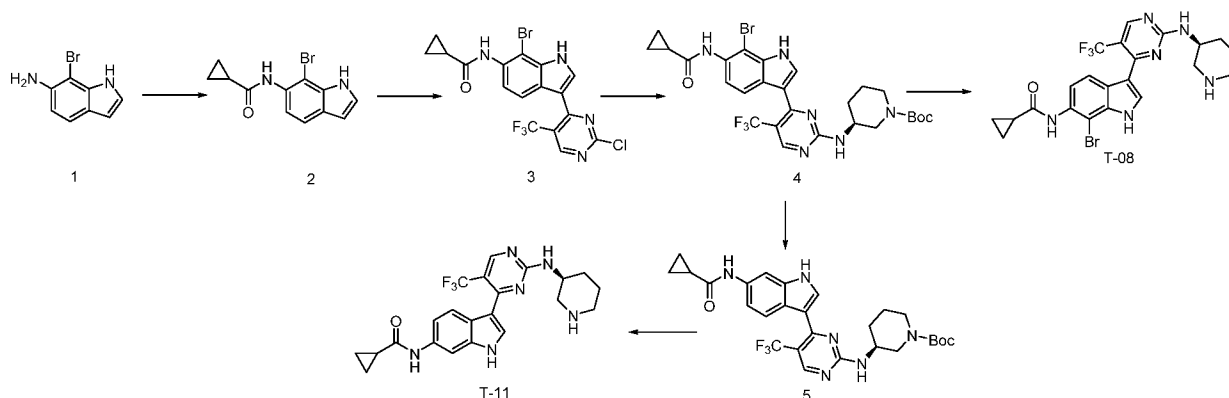
实施例 T-08 和 T-11

本发明合成的化合物：



实验过程如下：

合成路线如下：



5 合成步骤：

(1) 化合物 2 的合成

取 1.0g (1.0eq) 环丙甲酸于 50mL 圆底烧瓶中，加入 10mL N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)，并在室温下搅拌。随后加入 2.7g (1.5eq) 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU) 和 1.2g (2.0eq) 二异丙基乙胺 (DIPEA)，室温反应 5min 后，加入化合物 1 (1.0eq)，继续在室温下反应。待反应结束后，缓慢的加入 100mL 水，有固体析出，抽滤即得 1.1g 化合物 2，产率 85%。

(2) 化合物 3 的合成

在 50 mL 圆底烧瓶中，加入 1.4 g (3eq) 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶，30 mL 二氯乙烷 (DCE) 和 0.5g (1.7eq) $AlCl_3$ 升温至 80℃。N₂ 保护，反应 30min 后，加入 0.6g (1eq) 化合物 2，继续在 N₂ 保护下，80℃ 反应。待反应结束后，加水，EA 萃取，蒸干有机层，并加入 EA 打浆得 200mg 化合物 3。

(3) 化合物 4 的合成

将 0.2g (1eq) 化合物 3 溶于 6mL DMF 中，并加入 0.18g 的 (S)-1-Boc-3-氨基哌啶 (2eq)，室温搅拌下，反应过夜。反应结束后，加水，EA 萃取干燥，旋干，

得 0.24g 化合物 4。

(4) 化合物 5 的合成

将 110mg (1eq) 化合物 4 溶于 4mL 甲醇 (MeOH) 中, 加入 30mg 的 Pd/C (2eq), 2 滴 Et₃N, 在 H₂ 的保护下, rt 搅拌下, 反应过夜。反应结束后, 过滤溶液, 滤液旋干, 得 92mg 化合物 5。

(5) 化合物 T-08 的合成:

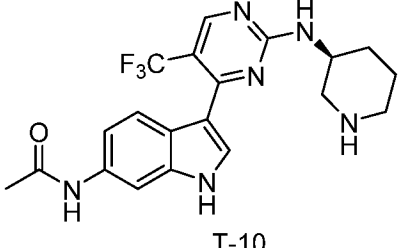
取 100mg (1eq) 化合物 4 于 3mL 4M/L 的盐酸二氧六环中, 室温反应。反应结束后, 加入 NaHCO₃ 水溶液, 调制溶液至碱性, EA 萃取干燥, 旋干, 制备得 47mg。HPLC: 96.4%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.94 (s, 1H), 9.85 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.07 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.87 - 2.72 (m, 1H), 2.44 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.97 (m, 3H), 1.65 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 19.6 Hz, 3H), 0.86 (m, 3H)。

(6) T-11 的合成:

取 80mg (1eq) 化合物 5 于 3mL 2M/L 的盐酸二氧六环中, 室温反应。反应结束后, 加入 NaHCO₃ 水溶液, 调制溶液至碱性, EA 萃取干燥, 旋干, 制备得 35mg 化合物 T-11。HPLC: 96.7%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.84 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 8.12 - 7.96 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.89 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 2H), 1.84 - 1.48 (m, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.97 - 0.81 (m, 3H)。

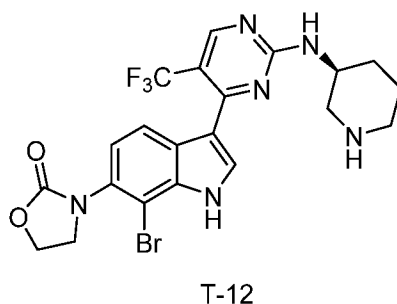
参照实施例 T-08 和 T-11 的方法, 合成了如下化合物:

实施例	化合物结构	表征数据
T-09	<p style="text-align: center;">T-09</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.07 (s, 1H), 9.72 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.47 - 8.07 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.10 - 1.88 (m, 2H), 1.72 (dt, J = 24.5, 11.2 Hz, 2H).

T-10	 <p style="text-align: center;">T-10</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.79 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 19.6 Hz, 1H), 8.42 – 8.14 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 – 7.62 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 3.90 (d, <i>J</i> = 35.2 Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.04 (d, <i>J</i> = 22.8 Hz, 5H), 1.62 (s, 2H), 1.44 (s, 2H).
------	---	---

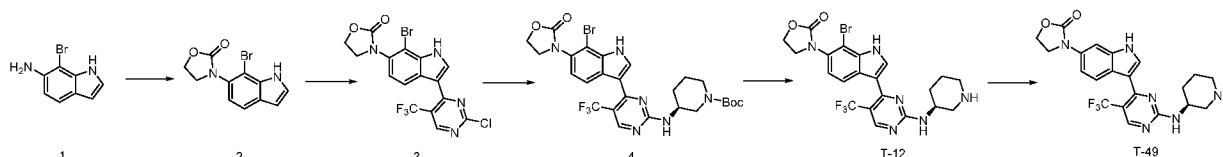
实施例 T-12

本发明合成的化合物：



实验过程如下：

5 合成路线如下：



合成步骤：

(1) 化合物 2 的合成

0℃下将 2g(1eq)化合物 1 溶于 40mL THF 中，加入三乙胺 (TEA) 2.4g(2.5eq)后将
10 氯甲酸氯乙酯滴入反应体系。点板待化合物 1 反应完毕，0℃再分批加入氢氧化钠(NaH)
1.2g (5eq) 后室温反应，待反应完毕后加水淬灭，EA 萃取干燥，旋干，过柱出 1.2g
化合物 2。LC-MS[M+1]：280.9、282.9。

(2) 化合物 3 的合成

将 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶 2.78g (3eq)溶于 60mL1,2-二氯乙烷 (DCE) 中，加入
15 三氯化铝 (AlCl₃) 0.85g(1.5eq)，N₂ 保护下，80℃反应 30min。后加入化合物 2，80
℃反应过夜，待反应完毕，加水，分出 DCE 相，水相用 EA 萃取，合并 DCE 相和 EA
相，干燥，旋干，EA 打浆，得到 1.3g 化合物 3。LC-MS[M+1]：460.9、462.9。

(3) 化合物 4 的合成

将 0.3g(1eq)化合物 3 溶于 3mL N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中，后加入(S)-1-Boc-3-

氨基哌啶 0.24g (2eq), N₂ 保护下, 室温反应过夜。加水淬灭, EA 萃取干燥, 旋干, 过柱得到 0.3g 化合物 4。LC-MS[M+1]: 625.1、627.1。

(4) 化合物 T-12 盐酸盐的合成

取 0.1g (1eq) 化合物 4 加入 2mL 乙酸乙酯(EA)和 1mL 盐酸二氧六环(4 Mol/L), 5 室温反应至完毕。过滤, 得到 0.06g 化合物 T-12 的盐酸盐。HPLC 纯度: 96.4%。

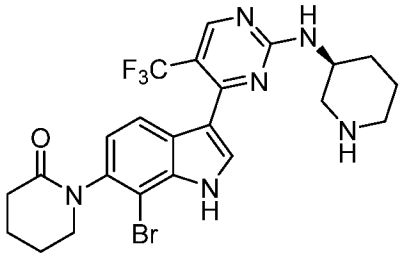
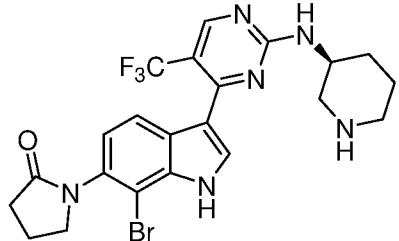
(5) 化合物 T-12 的合成

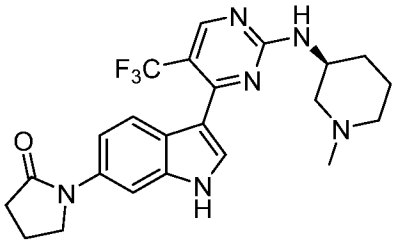
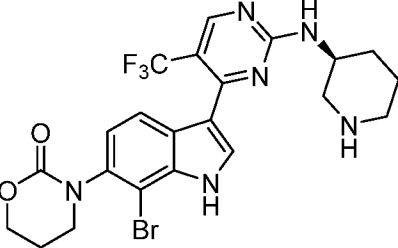
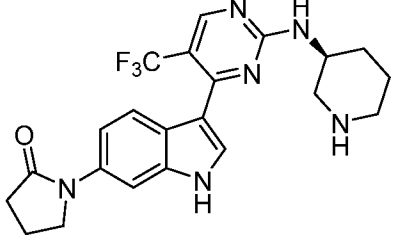
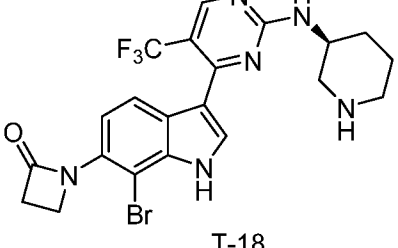
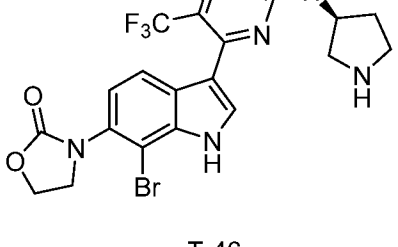
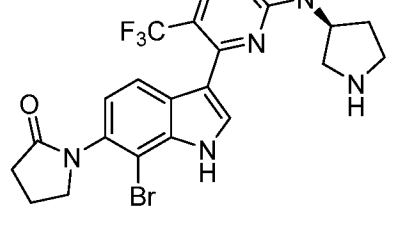
取 0.1g(1eq) 化合物 4 加入 2mL 盐酸二氧六环 (4 Mol/L), 室温反应至完毕。加 NaHCO₃ 水溶液至碱性 (pH=8.0), EA 萃取干燥, 旋干, 制备板分离得到 0.03g 化合物 T-12。HPLC 纯度: 93.4%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.28 (s, 1H), 8.73 (s, 10 1H), 8.16 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.14 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 3.24 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.17 – 1.50 (m, 8H)。

(6) 化合物 T-49 的合成

将 0.15g(1eq) 化合物 4 溶于 10mL 甲醇 (CH₃OH) 中, 加入 0.01g 钯碳 (Pd/C) 和 15 3 滴 TEA, 在 H₂ 下反应过夜, 室温反应至完毕。过滤干燥, 旋干, 得到 0.1g 化合物 T-49。

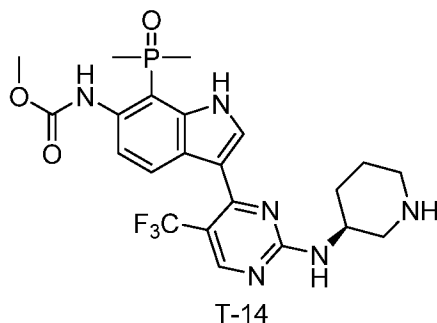
参照实施例 T-12 的方法, 合成了如下化合物:

实施例	化合物结构	表征数据
T-03	 <p style="text-align: center;">T-03</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.88 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 20.4 Hz, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.92 – 7.68 (m, 2H), 7.21 – 6.97 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.66 – 3.45 (m, 3H), 3.07 (d, <i>J</i> = 11.2Hz, 1H), 2.81 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 2.49 – 2.36 (m, 3H), 1.97 (m, 5H), 1.74 – 1.37 (m, 4H). LC-MS[M+1]: 537.1、539.1
T-04	 <p style="text-align: center;">T-04</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.11 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 19.6 Hz, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.14 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.46 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.18 (m, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 1.98 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.45 (s, 2H). LC-MS[M+1]: 523.1、525.1

T-05	 <p style="text-align: center;">T-05</p>	LC-MS[M+1]: 459.2
T-06	 <p style="text-align: center;">T-06</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.12 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 19.6 Hz, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.90 – 7.77 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 4.49 – 4.30 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.73 – 3.47 (m, 3H), 3.13 – 3.00 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.17 (s, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.66-1.47 (m, 3H). LC-MS[M+1]: 539.1, 541.1
T-13	 <p style="text-align: center;">T-13</p>	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.03 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.79 – 3.54 (m, 4H), 2.65 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.39 – 1.78 (m, 7H). LC-MS[M+1]: 445.1
T-18	 <p style="text-align: center;">T-18</p>	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.60 (s, 1H), 8.26 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 5.84 (d, <i>J</i> = 10Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.34 – 1.69 (m, 4H). LC-MS[M+1]: 509.1, 511.1
T-46	 <p style="text-align: center;">T-46</p>	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.67 – 4.53 (m, 2H), 4.16 – 4.02 (m, 2H), 3.65 – 3.36 (m, 5H), 2.44 (m, 1H), 2.24 (m, 1H). LC-MS[M+1]: 511.0, 513.0
T-47	 <p style="text-align: center;">T-47</p>	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.60 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.88 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.72 – 3.52 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.63 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.51 (s, 1H), 2.32 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H).

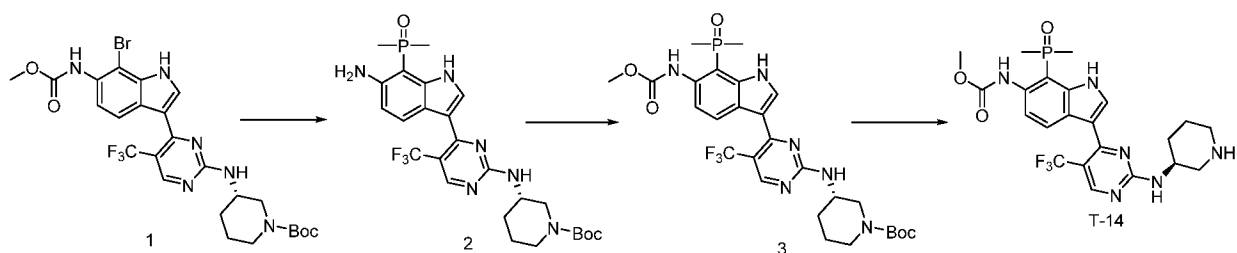
实施例 T-14

本发明合成的化合物：



实验过程如下：

合成路线如下：



5

合成步骤：

(1) 化合物 2 的合成

将 230mg (1eq) 化合物 1 溶于 6mL 干燥 DMF 中，加入 16mg (0.2eq) 醋酸钨、84mg (0.4eq) Xantphos 和 226mg (8eq) 二甲基氧磷，N₂ 保护下，140℃ 反应。反应结束后加水，EA 萃取干燥，旋干，得 40mg 化合物 5 粗品。

10

(2) 化合物 3 的合成

将 50mg (1eq) 化合物 4 溶于 3ml 氯甲酸甲酯中，加入 100mg Na₂CO₃，室温下反应。反应结束后加水，EA 萃取干燥，旋干，得 40mg 化合物 5 粗品。

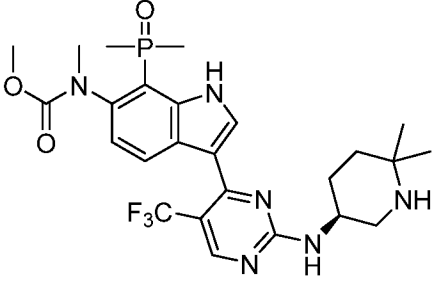
(3) 化合物 T-14 的合成

15 取 40mg (1eq) 化合物 3 于 2mL 4M/L 的盐酸二氧六环中，室温反应。反应结束后，加入 NaHCO₃ 水溶液，调制溶液至碱性，EA 萃取干燥，旋干，刮板得 10mg 化合物 TY-2652。HPLC: 88%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.75 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.50 - 8.04 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 3.01 - 2.82 (m, 2H), 1.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 6H), 1.83 - 1.47 (m, 4H), 1.40 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H)。

20

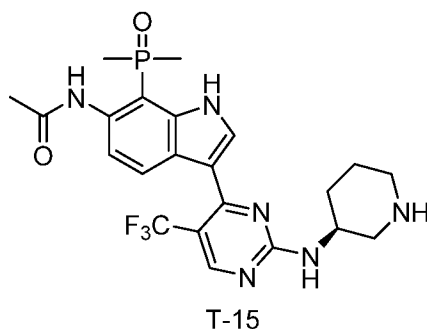
参照实施例 T-14 的方法，合成了如下化合物：

实施例	化合物结构	表征数据
-----	-------	------

T-103	 <p style="text-align: center;">T-103</p>	LC-MS[M+1]: 553.2
-------	--	-------------------

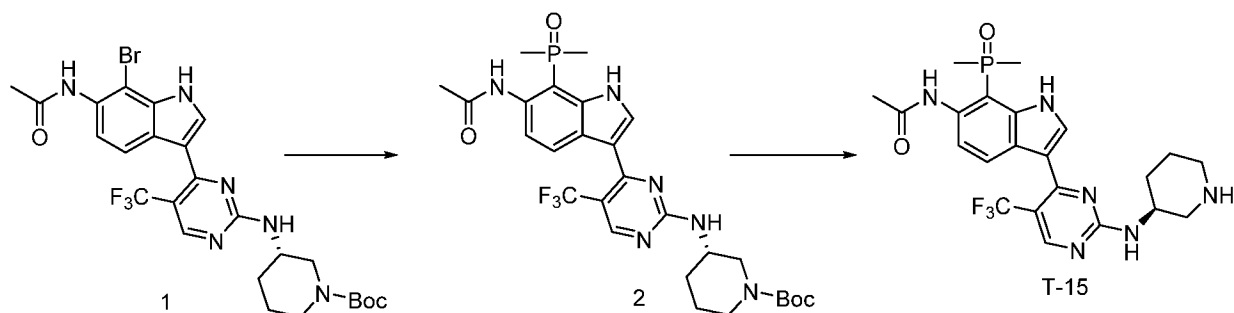
实施例 T-15

本发明合成的化合物:



实验过程如下:

5 合成路线如下:



合成步骤:

(1) 化合物 2 的合成

10 将 250mg (1eq) 化合物 1 溶于 6ml 干燥 DMF 中, 加入 19mg (0.2eq) 醋酸钯、97mg (0.4eq) Xantphos 和 262mg (8eq) 二甲基氧磷, N₂ 保护下, 140℃ 反应 1.5h。加水, EA 萃取干燥, 旋干, 得 150mg 化合物 6 粗品。

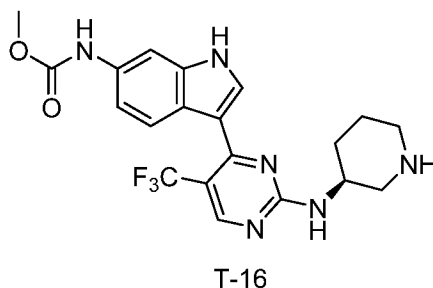
(2) 化合物 T-15 的合成:

15 取 150mg (1eq) 化合物 2 于 4mL 4M/L 的盐酸二氧六环中, rt 反应。反应结束后, 加入 NaHCO₃ 水溶液, 调制溶液至碱性, EA 萃取干燥, 旋干, 制备得 10mg 化合物 T-15。HPLC: 96.7%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.73 (s, 1H), 10.36 (d, *J* = 30.0 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 193.2 Hz,

2H), 7.80 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 - 7.03 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.87 (d, $J = 16.9$ Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.90 (m, 6H), 1.68 (s, 2H), 1.47 (s, 2H).

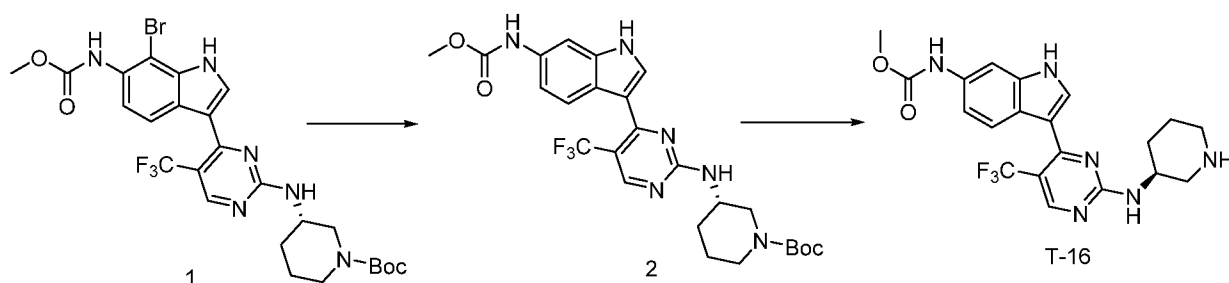
实施例 T-16

5 本发明合成的化合物:



实验过程如下:

合成路线如下:



10 合成步骤:

(1) 化合物 2 的合成

将 220mg (1eq) 化合物 1 溶于 6mL MeOH 中, 加入 50mg 的 Pd/C, 3 滴 Et₃N, 在 H₂ 的保护下, 室温搅拌下, 反应过夜。反应结束后, 过滤溶液, 滤液旋干, 得 200mg 化合物 5。

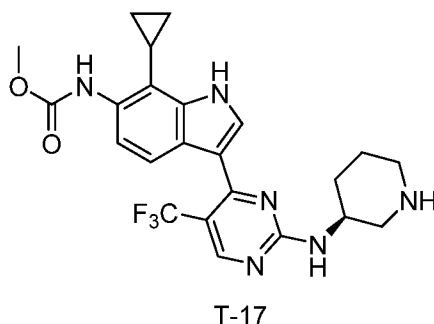
15 (2) 化合物 T-16 的合成

取 200mg (1eq) 化合物 2 于 3mL 4M/L 的盐酸二氧六环中, 室温反应。反应结束后, 加入 NaHCO₃ 水溶液, 调节溶液至碱性, EA 萃取干燥, 旋干, 制备得 10mg 化合物 T-16。HPLC: 92.6%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.78 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.77 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 31.2$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.16 - 2.97 (m, 1H), 2.88 - 2.70 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.12 - 1.86 (m, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.45 (m, 2H)。

20

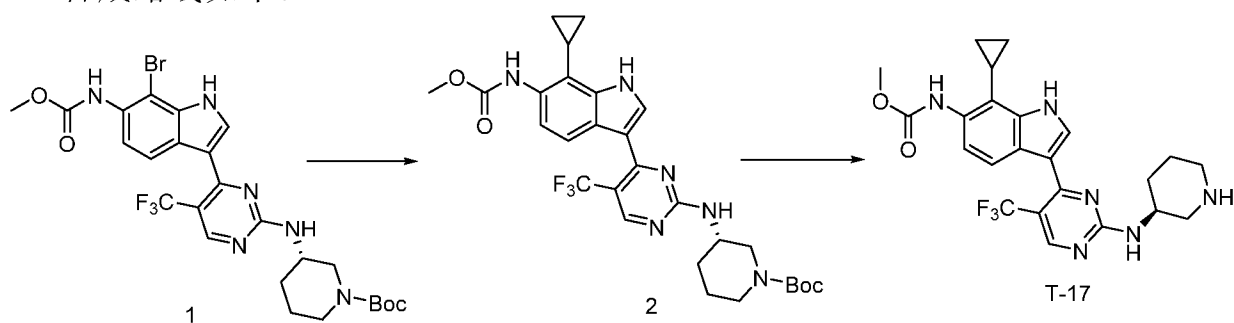
实施例 T-17

本发明合成的化合物：



实验过程如下：

5 合成路线如下：



合成步骤：

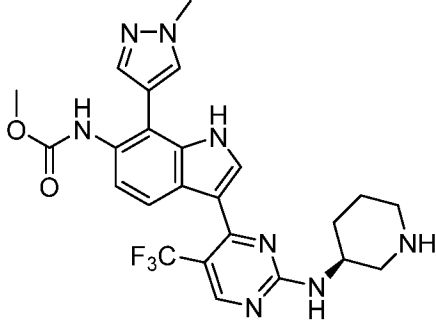
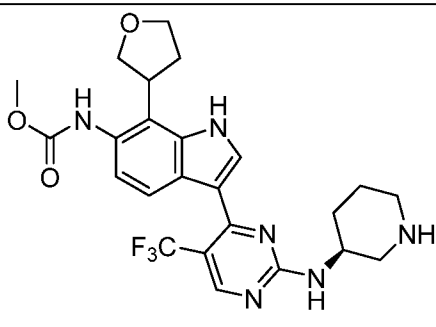
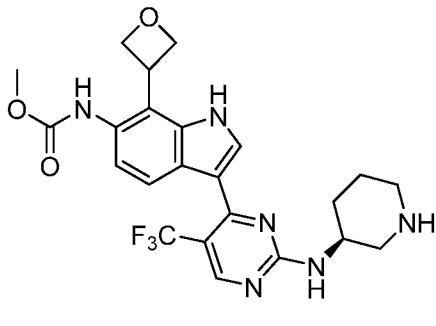
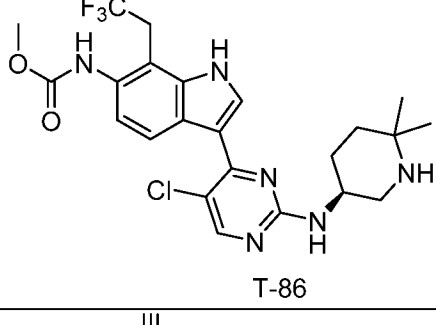
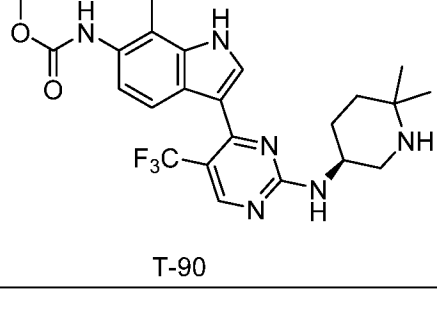
(1) 化合物 2 的合成

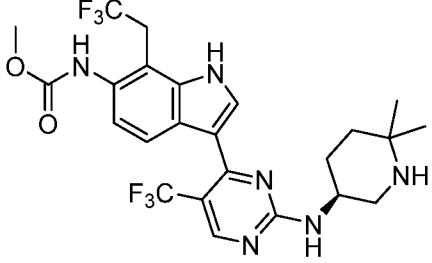
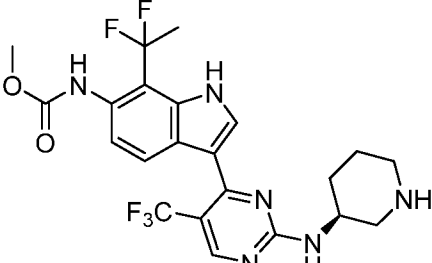
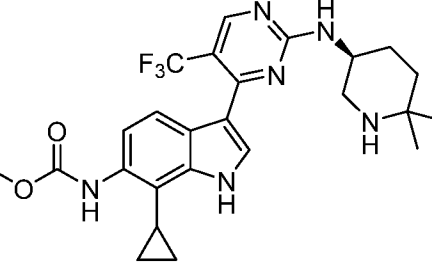
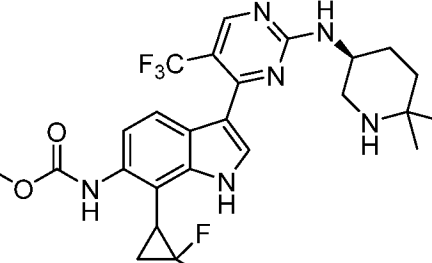
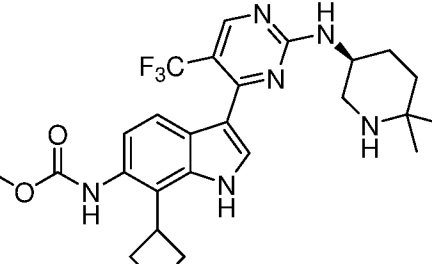
10 将 0.5g (1.0eq) 化合物 1 溶于 10mL 二氧六环和 1mL 水中，并加入 0.34g (3eq) 的 K₂CO₃，0.35g (5eq) 的环丙硼酸以及 0.12g (0.2eq) 的 Pd(dppf)Cl₂，N₂ 保护，100℃ 下反应。反应结束后，加入水，EA 萃取干燥，旋干，过柱得 0.40g 化合物 3。

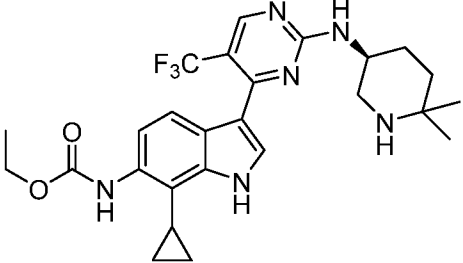
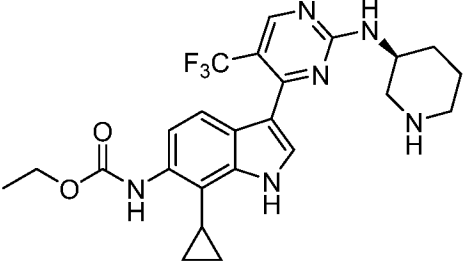
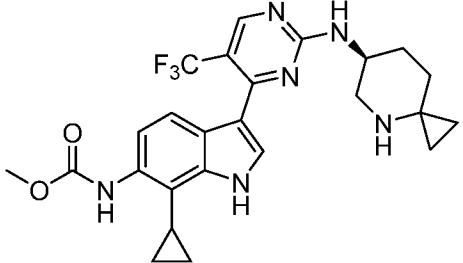
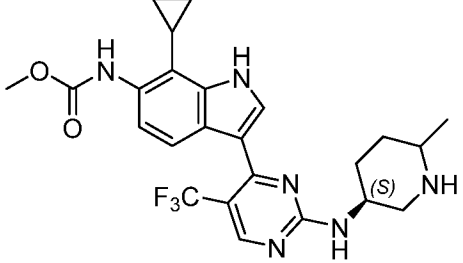
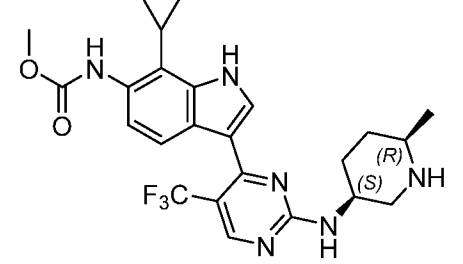
(2) 化合物 T-17 的合成

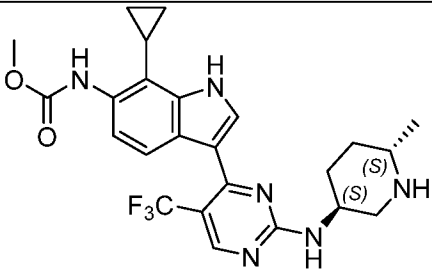
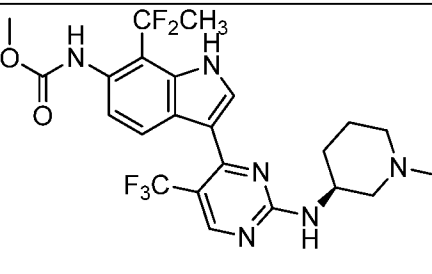
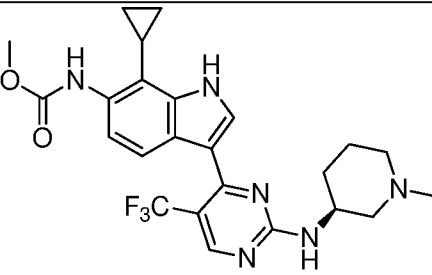
15 取 200mg (1eq) 化合物 3，室温下，加入到 4mL 4M/L 盐酸二氧六环溶液和 3mL EA 中，室温下反应。反应结束后，抽滤，滤饼用甲基叔丁基醚洗涤，得 175mg 化合物 T-17 的盐酸盐。HPLC: 93.9%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.47 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.82 - 7.58 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.05 - 1.82 (m, 2H), 1.64
20 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 18.8 Hz, 2H), 1.23 (s, 1H), 1.08 - 0.92 (m, 2H), 0.53 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H).

参照实施例 T-17 的方法，合成了如下化合物：

实施例	化合物结构	表征数据
T-68	 <p style="text-align: center;">T-68</p>	LC-MS[M+1]: 515.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.49 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.75 – 8.25 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.57 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 3H), 3.38 (s, 1H), 3.03 – 2.77 (m, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 1.83 – 1.50 (m, 2H), 1.32 – 1.13 (m, 1H).
T-83	 <p style="text-align: center;">T-83</p>	LC-MS[M+1]: 505.2
T-84	 <p style="text-align: center;">T-84</p>	LC-MS[M+1]: 491.1
T-86	 <p style="text-align: center;">T-86</p>	LC-MS[M+1]: 511.1、513.1
T-90	 <p style="text-align: center;">T-90</p>	LC-MS[M+1]: 487.1

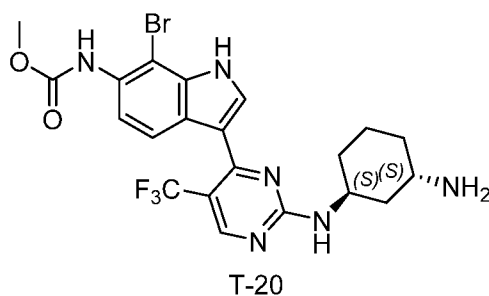
<p>T-97</p>	 <p>T-97</p>	<p>LC-MS[M+1]: 545.2</p>
<p>T-99</p>	 <p>T-99</p>	<p>LC-MS[M+1]: 499.1</p>
<p>T-104</p>	 <p>T-104</p>	<p>LC-MS[M+1]: 503.2</p>
<p>T-105</p>	 <p>T-105</p>	<p>LC-MS[M+1]: 539.1</p>
<p>T-106</p>	 <p>T-106</p>	<p>LC-MS[M+1]: 553.2</p>

<p>T-114</p>	 <p>T-114</p>	<p>LC-MS[M+1]: 517.2</p>
<p>T-127</p>	 <p>T-127</p>	<p>LC-MS[M+1]: 489.2</p>
<p>T-128</p>	 <p>T-128</p>	<p>LC-MS[M+1]: 501.2</p>
<p>T-129</p>	 <p>T-129</p>	<p>LC-MS[M+1]: 489.2</p>
<p>T-130</p>	 <p>T-130</p>	<p>LC-MS[M+1]: 489.2</p>

<p>T-131</p>	 <p>T-131</p>	<p>LC-MS[M+1]: 489.2</p>
<p>T-171</p>	 <p>T-171</p>	<p>LC-MS[M+1]: 513.2</p>
<p>T-174</p>	 <p>T-174</p>	<p>LC-MS[M+1]: 489.2</p>

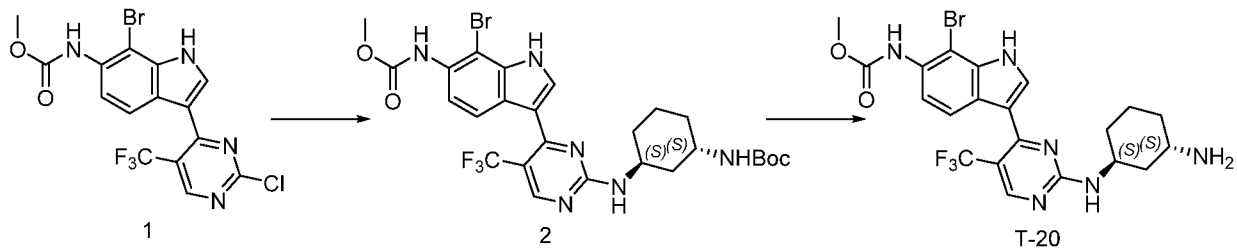
实施例 T-20

本发明合成的化合物:



实验过程如下:

5 合成路线如下:



合成步骤 :

(1) 化合物 2 的合成

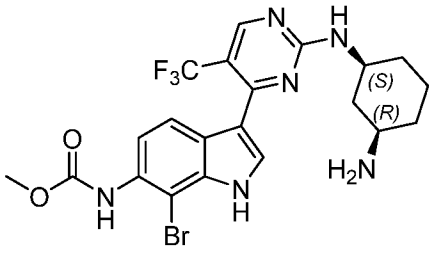
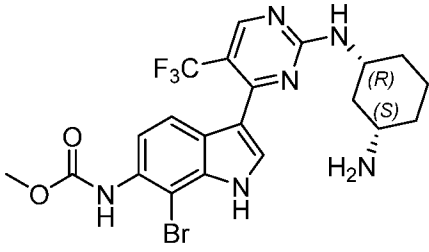
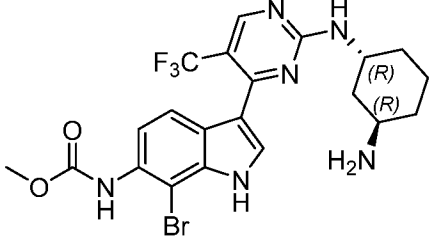
将 0.25g(1eq)化合物 1 溶于 3mL (N,N-二甲基甲酰胺) DMF 中, 加入 (1S, 3S)-3-氨基环己基氨基甲酸叔丁酯 (CAS: 1788036-28-1) 0.14g(1.1eq), 室温反应过夜。加水, EA 萃取干燥, 旋干, 过柱得到 0.2g 化合物 2。LC-MS[M+1]: 627.1、629.1。

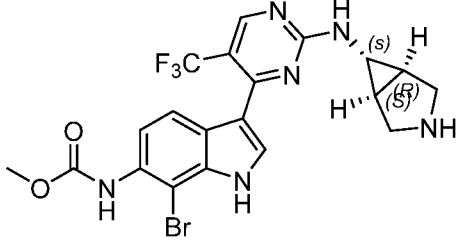
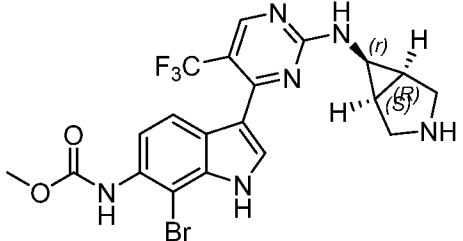
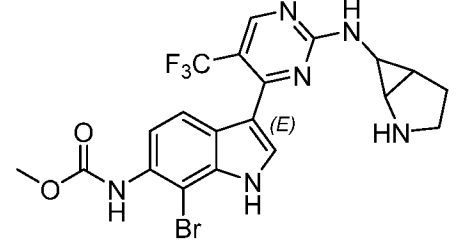
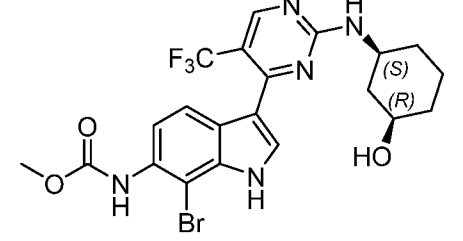
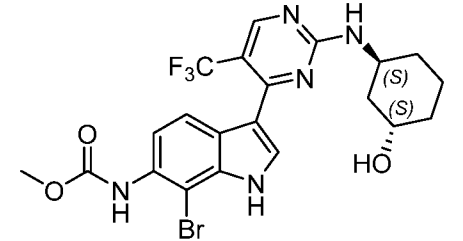
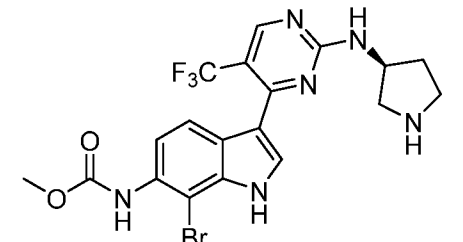
5 (2) T-20 盐酸盐和 T-20 的合成

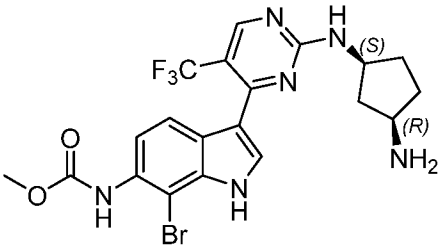
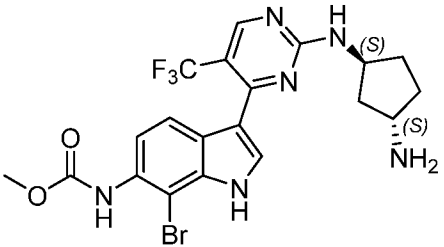
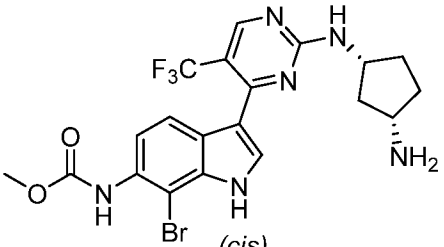
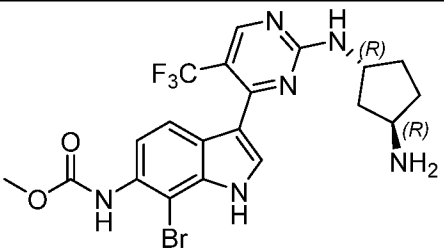
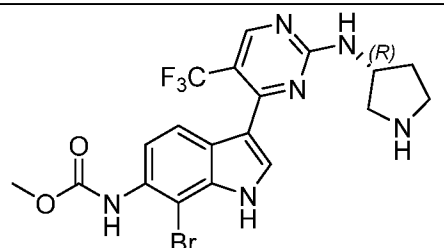
将 0.2g(1eq)化合物 2 溶于 5mL 乙酸乙酯 (EA) 中, 加入 2mL 盐酸二氧六环 (4.0Mol/L), 室温反应至完毕。过滤, 得到 0.13g 化合物 T-20 盐酸盐。HPLC: 98.7%。¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.61 – 3.44 (m, 1H), 2.52 – 1.39 (m, 9H)。

10 将化合物 T-20 盐酸盐 (50mg) 加 NaHCO₃ 水溶液至碱性 (pH=8.0), EA 萃取干燥, 旋干, 得到化合物 T-20。HPLC 纯度: 98.4%。LC-MS[M+1]: 527.1、529.1。

参照实施例 T-20 的方法, 合成了如下化合物:

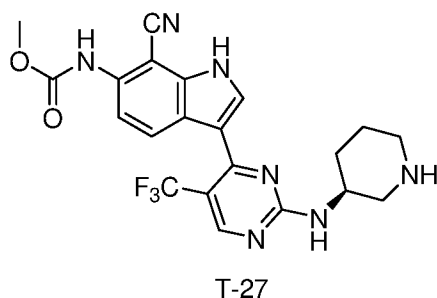
实施例	化合物结构	表征数据
T-21	 <p style="text-align: center;">T-21</p>	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.58 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.42 (s, 1H), 2.17 (m, 4H), 1.72 – 1.24 (m, 5H)。
T-22	 <p style="text-align: center;">T-22</p>	LC-MS[M+1]: 527.1、529.1
T-23	 <p style="text-align: center;">T-23</p>	LC-MS[M+1]: 527.1、529.1

T-24	 <p style="text-align: center;">T-24</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.11 (s, 1H), 9.35 (m, 2H), 9.10 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.01 (s, 2H).
T-25	 <p style="text-align: center;">T-25</p>	LC-MS[M+1]: 511.0、513.0
T-26	 <p style="text-align: center;">T-26</p>	LC-MS[M+1]: 511.0、513.0
T-29	 <p style="text-align: center;">T-29</p>	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.48 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (s, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.10 – 1.77 (m, 3H), 1.47 – 1.21 (m, 4H).
T-30	 <p style="text-align: center;">T-30</p>	LC-MS[M+1]: 528.1、530.1
T-39	 <p style="text-align: center;">T-39</p>	LC-MS[M+1]: 499.0、501.0

T-53	 <p style="text-align: center;">T-53</p>	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 2.85 – 2.70 (m, 1H), 2.36 – 1.73 (m, 6H).
T-54	 <p style="text-align: center;">T-54</p>	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.49 – 2.29 (m, 4H), 1.97 – 1.63 (m, 3H).
T-55	 <p style="text-align: center;">T-55</p>	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.35 – 1.76 (m, 6H).
T-56	 <p style="text-align: center;">T-56</p>	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.52 – 2.14 (m, 4H), 2.01 – 1.63 (m, 3H).
T-61	 <p style="text-align: center;">T-61</p>	LC-MS[M+1]: 499.0、501.0

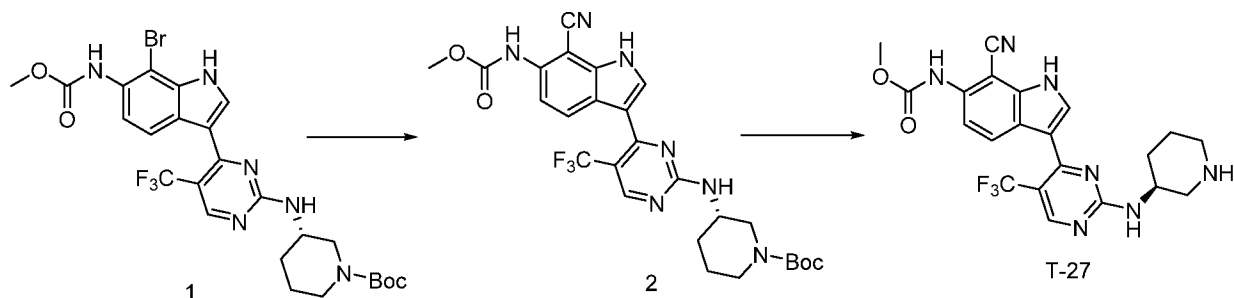
实施例 T-27

本发明合成的化合物:



实验过程如下：

合成路线如下：



5 合成步骤：

(1) 化合物 2 的合成

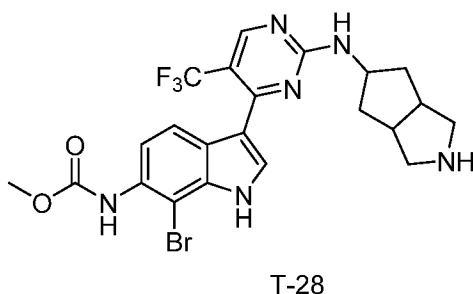
将 0.5g (1.0eq) 化合物 1 溶于 6mL DMF 中，并加入 0.22g (3eq) 的 CuCN，100℃ 下反应过夜。反应结束后，加入氨水和水，EA 萃取干燥，旋干，得 0.13g 化合物 2 粗品。LC-MS[M+1]: 560.2。

10 (2) 化合物 T-27 的合成

取 130mg (1eq) 化合物 2 于 4mL 4M/L 的盐酸二氧六环和 4mL EA 中，室温下反应。反应结束后，加入 NaHCO₃ 水溶液，调制溶液至碱性，EA 萃取干燥，旋干，制备板分离得 40mg 化合物 T-27。HPLC: 95.1%。LC-MS[M+1]: 460.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.81 (s, 1H), 8.67 - 8.52 (m, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.90 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.07 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.44 (s, 2H), 1.97 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.46 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H)。

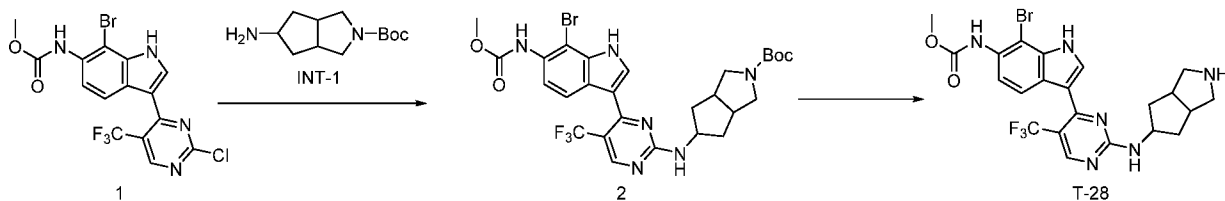
实施例 T-28

本发明合成的化合物：



实验过程如下：

合成路线如下：



5 合成步骤：

(1) 化合物 2 的合成

往 100 mL 三口烧瓶中加入 200 mg 化合物 1，INT-1 (2.0 e.q.)，15 mL DMF 作溶剂，室温氮气条件下反应，反应结束后，旋蒸除去 DMF 溶剂，经硅胶柱层析分离提纯，得到 220 mg 化合物 2，产率为 77.5%，LC-MS[M+1]: 639.1、641.1。

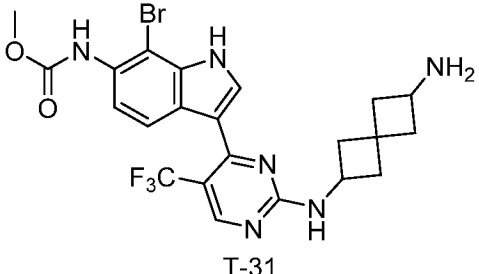
10 (2) T-28 盐酸盐和 T-28 的合成

往 50 mL 三口烧瓶中加入 220 mg 化合物 2，用 10 mL 乙酸乙酯溶清，再加入 3 mL 1 M 的盐酸二氧六环溶液，室温氮气搅拌反应 1 小时，反应结束后，抽滤，固体依次用适量的乙酸乙酯和乙醚洗涤，得到 100 mg 黄色固体 T-28 盐酸盐，产率为 50.5%，LC-MS[M+1]: 539.1、541.1，HPLC 纯度为 99.0%

15 将化合物 T-28 盐酸盐 (50mg) 加 NaHCO₃ 水溶液至碱性 (pH=8.0)，EA 萃取干燥，旋干，得到化合物 T-28。HPLC 纯度：98.8%。LC-MS[M+1]: 539.1、541.1。

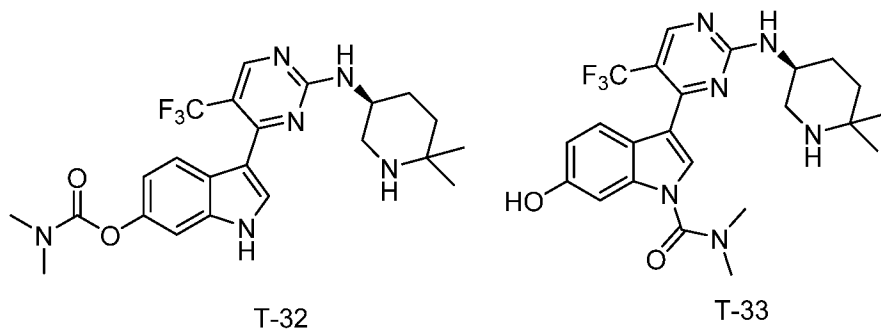
参照实施例 T-28 的方法，合成了如下化合物：

实施例	化合物结构	表征数据
T-19	<p style="text-align: center;">T-19</p>	LC-MS[M+1]: 525.1、527.1

T-31	 <p style="text-align: center;">T-31</p>	LC-MS[M+1]: 539.1、541.1
------	---	-------------------------

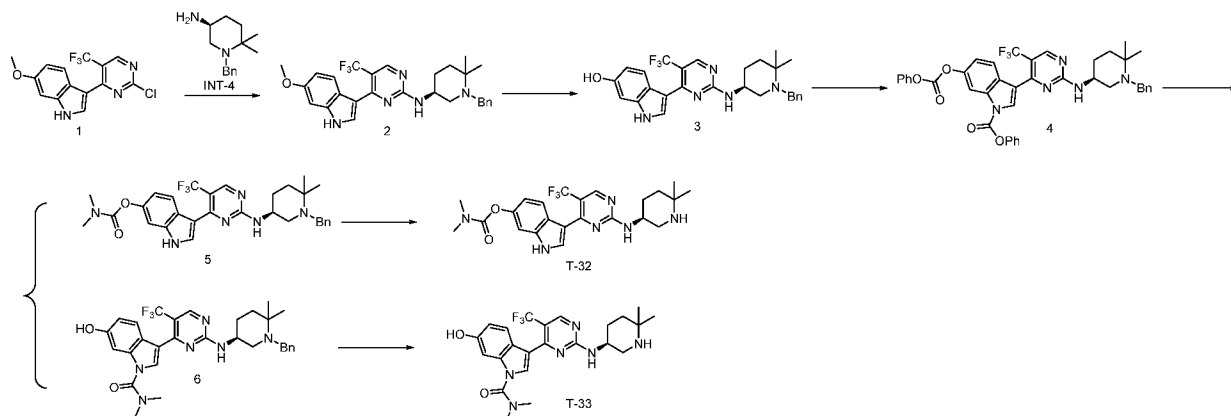
实施例 T-32 和 T-33

本发明合成的化合物:



实验过程如下:

5 合成路线如下:



合成步骤:

(1) 化合物 2 的合成

10 将 0.2g(300mg, 1eq)化合物 1 溶于 5mlDMF 中, 然后加入 INT-4(146mg, 1.1eq) 与 DIPEA(118.3mg, 1.5eq), N₂ 保护下, rt 反应过夜。反应完毕后, 向体系中加水, EA 萃取干燥, 旋干, 过柱得到化合物 2 (470mg)。

(2) 化合物 3 的合成

15 将化合物 2 (200mg, 1.0eq) 溶于 DCM (5ml), 氮气保护, 降温至 -45℃, 然后滴加三溴化硼 (151.4mg, 1.5eq) 的 DCM (1.0ml) 溶液, 滴毕, 升温至 -30℃, 反应 10min, 之后自然升温至室温反应 2h。反应完毕后, 加碳酸氢钠水溶液淬灭, 用 DCM 萃取, 分液干燥得到化合物 3 (130mg)。

(3) 化合物 4 的合成

将化合物 3 (130mg, 1.0eq) 加入至 DCM (5ml), 不溶, 然后加入氯甲酸苯酯 (42mg, 1.0eq), 溶解, 然后加入 TEA (27mg, 1.0eq), 室温反应 2h。反应完毕后, 向体系中加入水, 然后加 DCM 萃取, 分液干燥过滤刮板得到化合物 4 (112mg)。

5 (4) 化合物 5 与化合物 6 的合成:

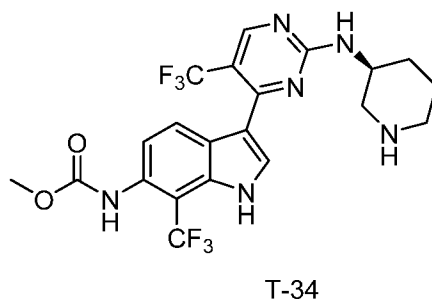
将化合物 4 (112mg, 1.0eq) 溶于 THF (5ml), 然后加入二甲胺水溶液 (6ml), 过夜, 反应完成后向体系中加入水, 然后加入 EA 萃取, 分液干燥刮板得到化合物 5 (23mg) 与化合物 6 (31mg)。

(5) 化合物 T-32 和 T-33 的合成

10 将化合物 5 (23mg) 与化合物 6 (31mg) 分别溶于甲醇, 然后分别加入 Pd/C, 通入 H₂ 过夜, 反应完成后过滤, 旋干得到终产物化合物 T-32 (12mg), HPLC 纯度 95.6%, LC-MS[M+1]: 477.2。化合物 T-33 (8mg), HPLC 纯度 94.2%。 , LC-MS[M+1]: 477.2。

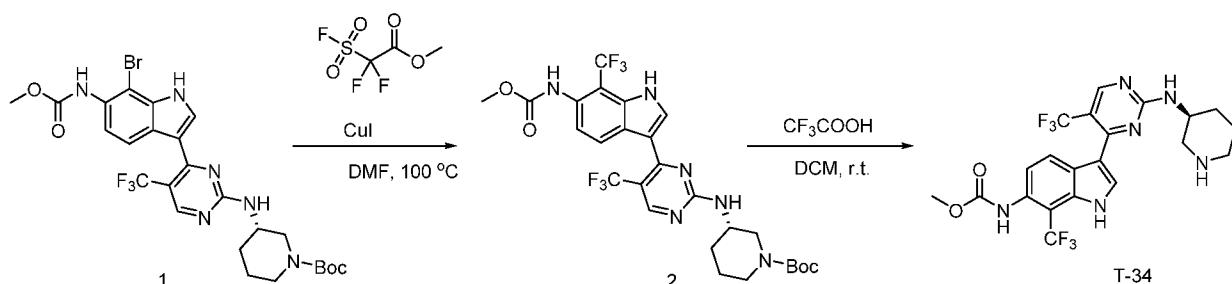
实施例 T-34

15 本发明合成的化合物:



实验过程如下:

合成路线如下:



20 合成步骤:

(1) 化合物 2 的合成

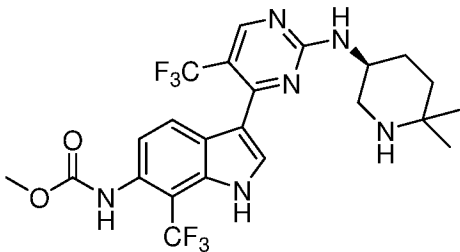
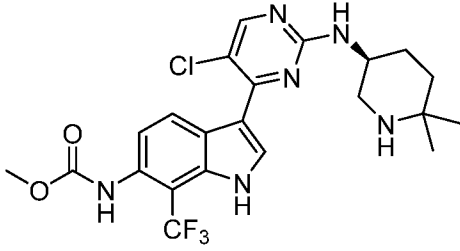
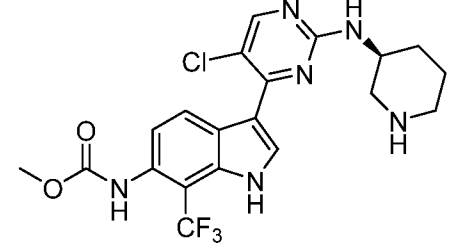
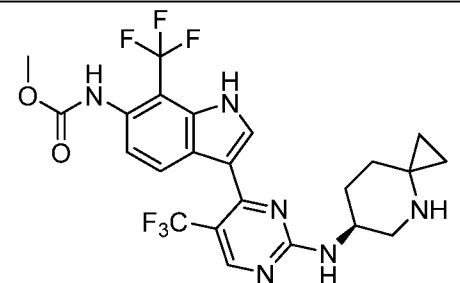
无水无氧条件下, 往 10 mL 反应支管中加入 300 mg 化合物 1, 氟磺酰基二氟乙酸甲酯 (5.0 e.q.), CuI (5.0 e.q.), 升温至 100 °C 保温反应, 反应结束后, 冷却至室温, 加入 1M 稀盐酸若干毫升, 用水和 EA 萃取分液, 有机相用无水硫酸钠

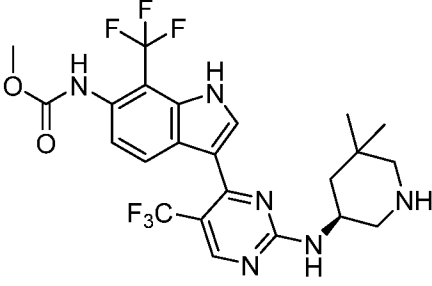
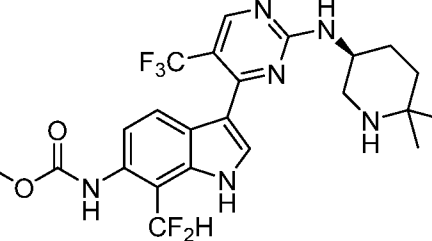
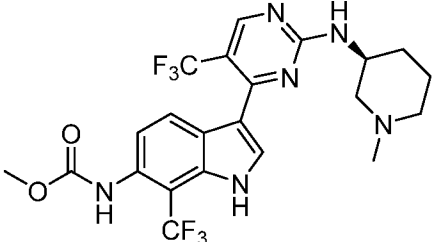
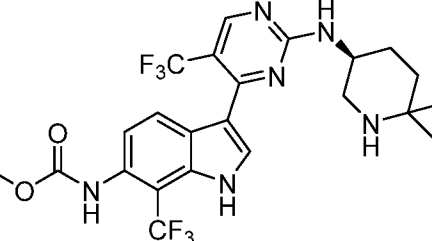
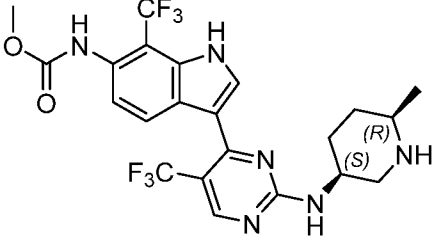
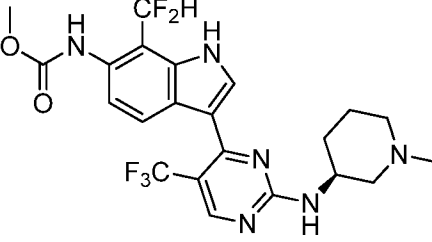
干燥, 浓缩有机相, 经硅胶柱层析分离提纯, 得到 110 mg 化合物 **2**, 产率为 37.3%, LC-MS[M+1]: 603.2。

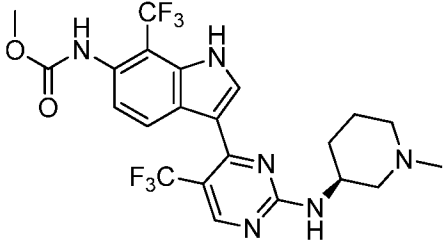
(2) 化合物 T-34 的合成

往 50 mL 三口烧瓶中加入 110 mg 化合物 **2**, 加入 6 mL 二氯甲烷, 溶清后再加入 2 mL 三氟乙酸, 室温搅拌反应半小时, 反应结束后, 浓缩除去多余溶剂, 然后调 pH 值至碱性, EA 萃取, 旋干, 经中压制备反向柱分离提纯得到 60 mg 化合物 T-34, 产率为 65.2%, HPLC 纯度 95.0%, LC-MS[M+1]: 503.1。

参照实施例 T-34 的方法, 合成了如下化合物:

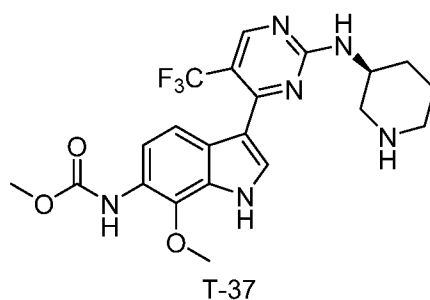
实施例	化合物结构	表征数据
T-35	 <p style="text-align: center;">T-35</p>	LC-MS[M+1]: 531.2
T-87	 <p style="text-align: center;">T-87</p>	LC-MS[M+1]: 497.1
T-88	 <p style="text-align: center;">T-88</p>	LC-MS[M+1]: 469.1
T-100	 <p style="text-align: center;">T-100</p>	LC-MS[M+1]: 529.1

<p>T-101</p>	 <p>T-101</p>	<p>LC-MS[M+1]: 531.2</p>
<p>T-107</p>	 <p>T-107</p>	<p>LC-MS[M+1]: 513.1</p>
<p>T-111</p>	 <p>T-111</p>	<p>LC-MS[M+1]: 517.1</p>
<p>T-113</p>	 <p>T-113</p>	<p>LC-MS[M+1]: 545.2</p>
<p>T-149</p>	 <p>T-149</p>	<p>LC-MS[M+1]: 517.2</p>
<p>T-169</p>	 <p>T-169</p>	<p>LC-MS[M+1]: 499.1</p>

T-172	 <p style="text-align: center;">T-172</p>	LC-MS[M+1]: 517.2
-------	--	-------------------

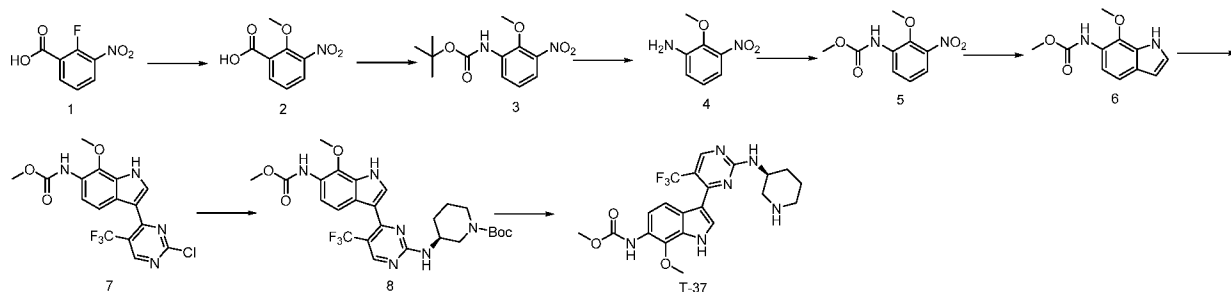
实施例 T-37

本发明合成的化合物:



实验过程如下:

5 合成路线如下:



合成步骤:

(1) 化合物 2 的合成

10 在 0℃ 下, 将化合物 1 (10.0g, 1.0eq) 溶于甲醇 (100ml), 然后加入甲醇钠 (6.9g, 2.0eq), 加毕, 升温至 65℃ 反应 3h。TLC 监控反应完全, 降温后, 旋干溶剂后加少量甲醇打浆, 过滤, 收集滤饼, 得到化合物 2 (10.06g)。

(2) 化合物 3 的合成

15 将化合物 2 (3.0g, 1.0eq) 溶于叔丁醇 (15ml), 然后加入叠氮磷酸二苯酯 (DPPA) (5.86g, 1.4eq) 与三乙胺 (2.77g, 1.8eq), 氮气保护下升温至 80℃ 反应 2h, TLC 监控反应完毕, 降温后向体系中加入水, 然后加 EA 萃取, 收集 EA 相, 加无水硫酸钠干燥, 过滤旋干过柱后得到化合物 3 (2.2g)。

(3) 化合物 4 的合成

向化合物 3 (2.2g) 中加入 HCl/二氧六环 (10ml), 室温搅拌 1.5h 后, 点板监控原料反应完全, 旋干溶剂后加入石油醚打浆, 过滤, 得到化合物 4 (1.2g)。

(4) 化合物 5 的合成

向化合物 4 (1.2g, 1.0eq) 中加入氯甲酸甲酯 (10ml), 降温至 0℃, 分批加入碳酸钠 (3.0g, 4.0eq), 加毕, 自然升至室温反应过夜。TLC 监控反应完全, 向体系中加入水, 然后加 EA 萃取, 收集 EA 相, 加无水硫酸钠干燥, 过滤旋干过柱得到化合物 5 (1.3g)。

(5) 化合物 6 的合成

将化合物 5 (1.0g, 1.0eq) 溶于干燥的 THF (10ml) 中, 抽空换氮, 然后降温至 -78℃, 滴加 1Mol/L 的乙烯基溴化镁 (26.5ml, 6.0eq), 滴毕, 自然升至室温, 搅拌过夜。TLC 监控, 原料反应完全, 降温, 向体系中加入氯化铵水溶液 (20ml), 搅拌 0.5h, 然后加入 EA 萃取, 分液, 收集 EA 相加入无水硫酸钠干燥, 过滤旋干过柱得到化合物 6 (0.3g)。

(6) 化合物 7 的合成

将 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶 0.58g(3.0eq)溶于 6mL 二氯乙烷 (DCE) 中, 加入三氯化铝 (AlCl₃) 0.18g(1.5eq), N₂ 保护下, 80℃ 反应 30min。后加入化合物 6 (0.2g, 1.0eq), 80℃ 反应过夜, 待反应完毕, 加水, 分出 DCE 相, 水相用 EA 萃取, 合并 DCE 相和 EA 相, 干燥, 旋干, EA 打浆, 过滤得到化合物 7 (60mg)。

(7) 化合物 8 的合成

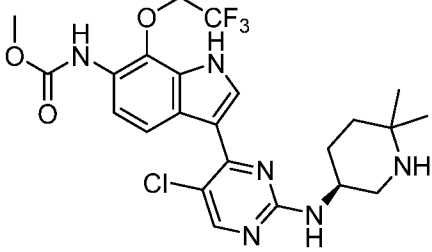
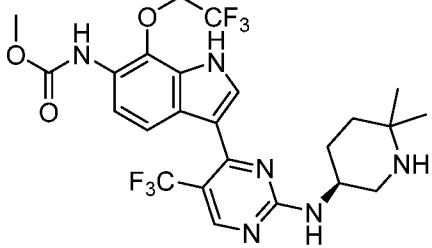
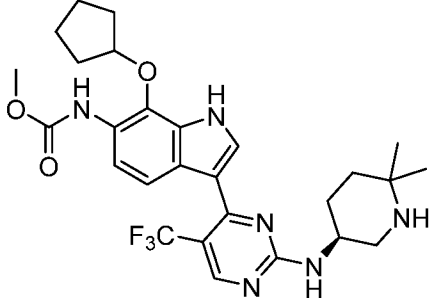
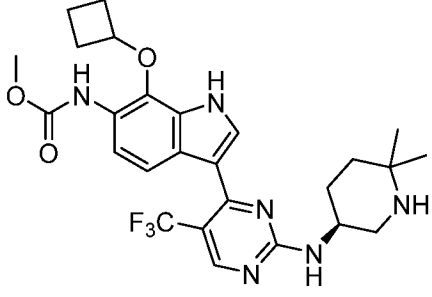
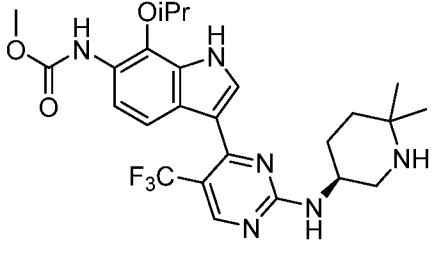
将 60mg(1.0eq)化合物 7 溶于 1mL DMF 中, 然后加入(S)-1-Boc-3-氨基哌啶 (60mg,2eq), N₂ 保护下, 室温反应过夜。反应完毕后, 向体系中加入水, EA 萃取干燥, 旋干, 过柱得到化合物 8(70mg)。

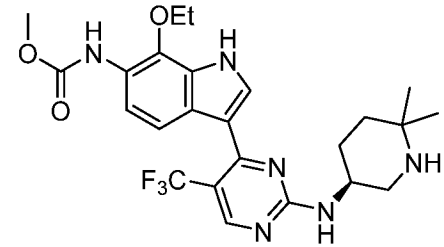
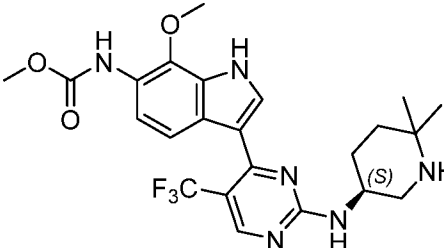
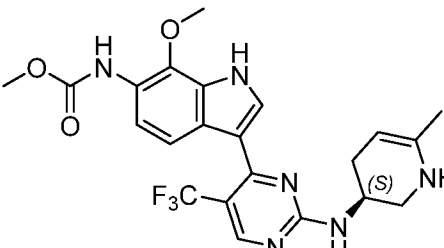
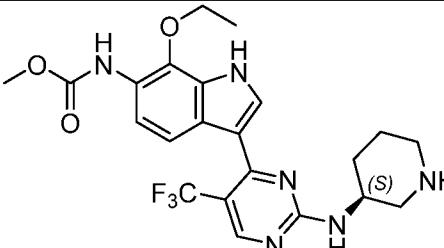
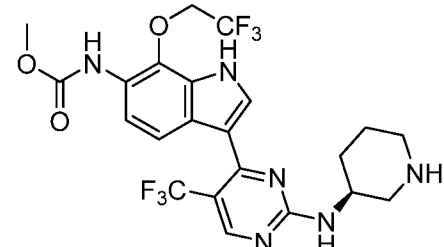
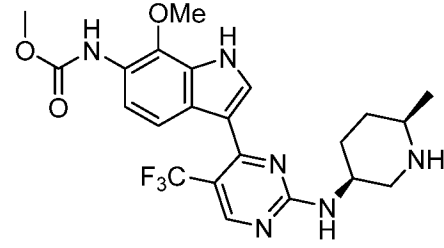
(8) 化合物 T-37 盐酸盐的合成:

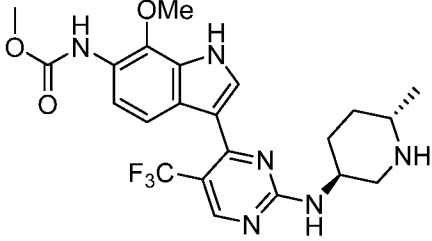
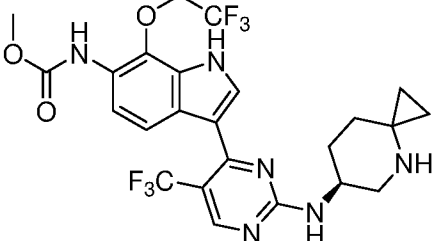
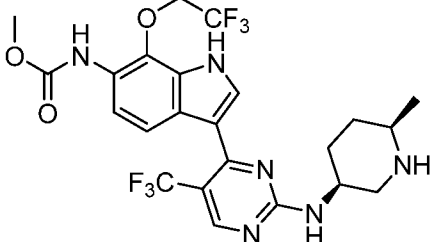
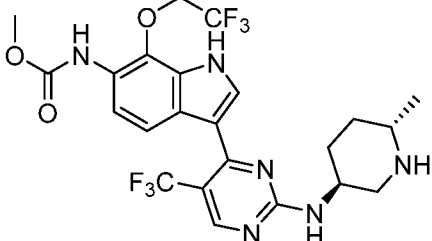
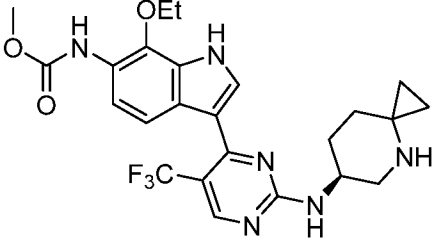
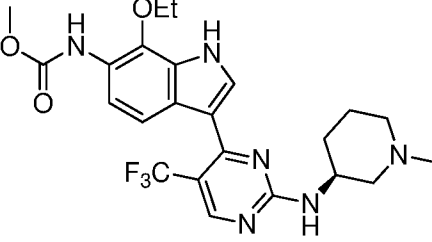
向化合物 8 (70mg) 中加入 HCl/二氧六环 (5ml), 室温搅拌 1.5h 后, 点板监控原料反应完全, 旋干溶剂后加入石油醚打浆, 过滤, 得到 T-37 (43mg, 纯度 97.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.12 – 11.93 (m, 1H), 9.17 – 8.78 (m, 3H), 8.03 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.19 (s, 1H), 2.95 – 2.77 (m, 2H), 1.95 (d, *J* = 32.2 Hz, 2H), 1.72 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.31 – 1.13 (m, 2H)。

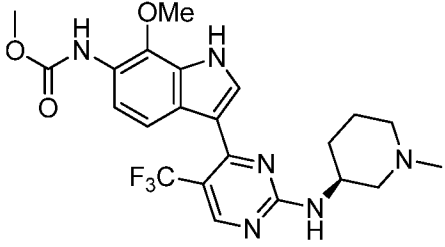
参照实施例 T-37 的方法, 合成了如下化合物:

实施例	化合物结构	表征数据
T-38	<p style="text-align: center;">T-38</p>	LC-MS[M+1]: 491.2

<p>T-85</p>	 <p>T-85</p>	<p>LC-MS[M+1]: 527.1, 529.1</p>
<p>T-91</p>	 <p>T-91</p>	<p>LC-MS[M+1]: 561.1</p>
<p>T-92</p>	 <p>T-92</p>	<p>LC-MS[M+1]: 547.2</p>
<p>T-93</p>	 <p>T-93</p>	<p>LC-MS[M+1]: 533.2</p>
<p>T-94</p>	 <p>T-94</p>	<p>LC-MS[M+1]: 521.2</p>

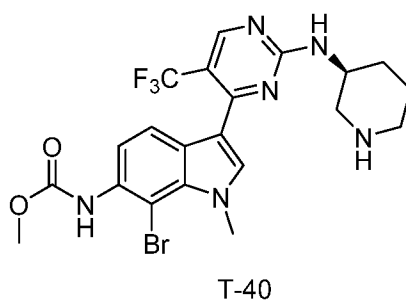
T-95	 <p style="text-align: center;">T-95</p>	LC-MS[M+1]: 507.2
T-132	 <p style="text-align: center;">T-132</p>	LC-MS[M+1]: 493.2
T-133	 <p style="text-align: center;">T-133</p>	LC-MS[M+1]: 477.1
T-138	 <p style="text-align: center;">T-138</p>	LC-MS[M+1]: 479.1
T-139	 <p style="text-align: center;">T-139</p>	LC-MS[M+1]: 533.1
T-140	 <p style="text-align: center;">T-140</p>	LC-MS[M+1]: 479.2

T-141	 <p style="text-align: center;">T-141</p>	LC-MS[M+1]: 479.2
T-150	 <p style="text-align: center;">T-150</p>	LC-MS[M+1]: 559.1
T-151	 <p style="text-align: center;">T-151</p>	LC-MS[M+1]: 547.1
T-152	 <p style="text-align: center;">T-152</p>	LC-MS[M+1]: 547.1
T-160	 <p style="text-align: center;">T-160</p>	LC-MS[M+1]: 505.2
T-161	 <p style="text-align: center;">T-161</p>	LC-MS[M+1]: 493.2

T-167	 <p style="text-align: center;">T-167</p>	LC-MS[M+1]: 479.2
-------	--	-------------------

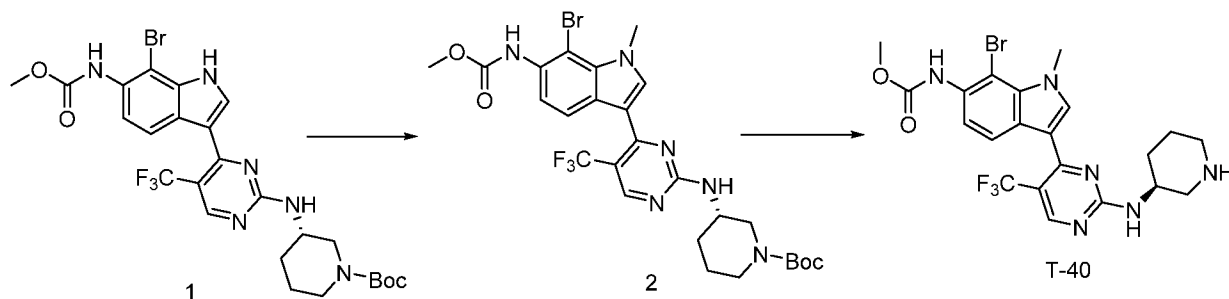
实施例 T-40

本发明合成的化合物:



实验过程如下:

5 合成路线如下:



合成步骤:

(1) 化合物 2 的合成

10 将 350mg (1eq) 化合物 1 溶于 4mL DMF 中, 加入 200mg (2.5eq) 的 K_2CO_3 , 410mg (5eq) 碘甲烷 (CH_3I), 室温反应。反应结束后, 加入 40mL 水, EA 萃取干燥, 旋干, 得 250mg 化合物 2 粗品。

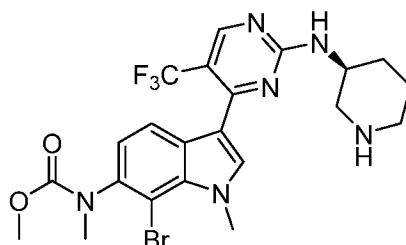
(2) 化合物 T-40 的合成

15 取上步 250mg (1eq) 化合物 5 (粗品) 于 4mL 4M/L 的盐酸二氧六环中, 室温反应。反应结束后, 加入 $NaHCO_3$ 水溶液, 调节溶液至碱性, EA 萃取干燥, 旋干, 制备色谱分离得 40mg 化合物 T-40。HPLC: 96.2%。LC-MS[M+1]: 527.0、529.0。
 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.10 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.89 - 7.72 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.22

(d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.88 - 2.68 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 1H), 1.44 (m, 2H)。

实施例 T-41

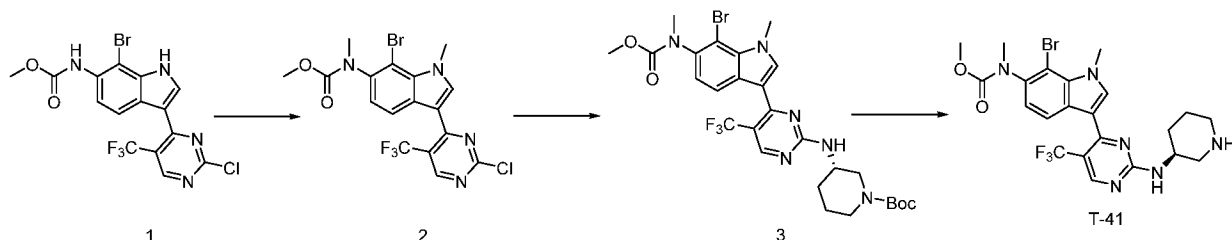
5 本发明合成的化合物：



T-41

实验过程如下：

合成路线如下：



10 合成步骤：

(1) 化合物 2 的合成

将 500mg (1eq) 化合物 1 溶于 6mL THF 中，在盐冰浴下加入 267mg (6eq) 的 NaH，并搅拌 5min，后加入 1.39g (5eq) CH_3I ，并室温反应。反应结束后，加入 40mL 水，EA 萃取干燥，旋干，得 500mg 化合物 2 粗品。LC-MS[M+1]: 477.0、479.0。

15 (2) 化合物 3 的合成

将 0.5g (1.0eq) 化合物 2 溶于 6mL DMF 中，并加入 0.46g (2.2eq) 的 (S)-1-Boc-3-氨基哌啶，室温搅拌下，反应过夜。反应结束后，加水，EA 萃取干燥，旋干，过柱得 0.21g 化合物 3。LC-MS[M+1]: 641.1、643.1。

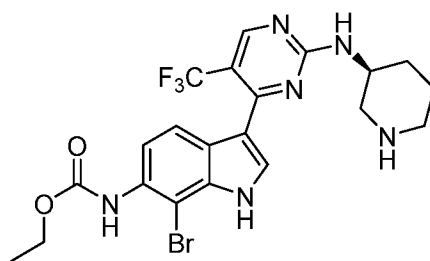
(3) 化合物 T-41 的合成

20 取 150mg (1eq) 化合物 5 于 3mL 4M/L 的盐酸二氧六环中，室温反应。反应结束后，加入 NaHCO_3 水溶液，调制溶液至碱性，EA 萃取干燥，旋干，制备分离得 25mg 化合物 T-41。HPLC: 94.1%。LC-MS[M+1]: 541.1、543.1。 ^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 8.65 - 8.52 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.85 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.18 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.52 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 3.16 (d, $J = 11.5$ Hz, 3H), 3.04 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.97 - 2.72 (m, 2H), 2.44 (s, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.84 - 1.61 (m, 1H), 1.61 - 1.42 (m, 2H)。

实施例 T-42

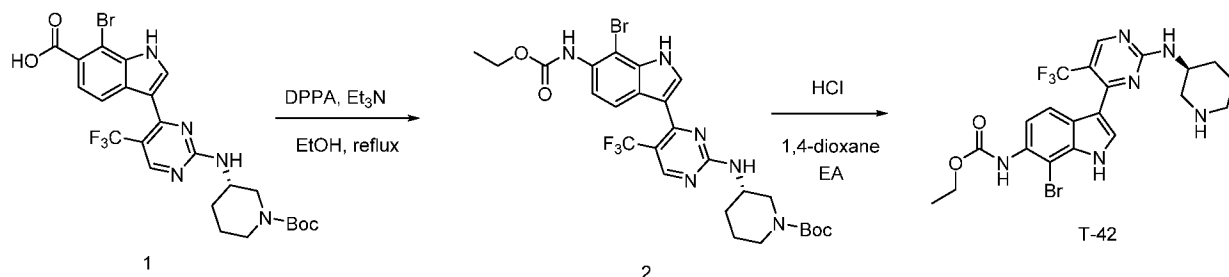
本发明合成的化合物：



T-42

实验过程如下：

10 合成路线如下：



合成步骤：

(1) 化合物 2 的合成

15 氮气条件下，往 10 mL 反应支管依次加入 250 mg 化合物 1 和 5 mL 无水乙醇，溶清后，又分别加入 DPPA(10.0 e.q.)和 Et_3N (5.0 e.q.)，升温至回流反应两小时，反应结束后，冷却至室温，加水淬灭，经 EA 和水萃取分液，有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩，经硅胶柱层析分离提纯，得到 116 mg 化合物 2，产率为 43.2%，HPLC 纯度为 95.1%。

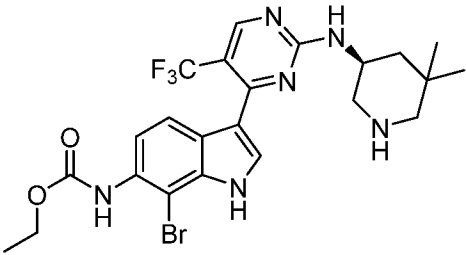
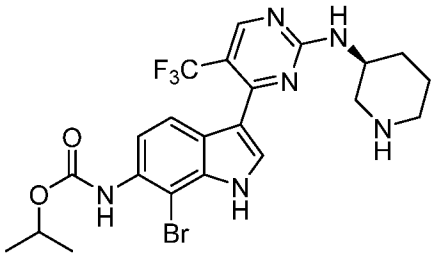
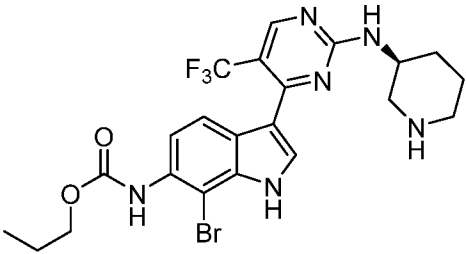
(2) 化合物 T-42 盐酸盐和 T-42 的合成

20 往 50 mL 三口烧瓶中加入 156 mg 化合物 2，用 5 mL 乙酸乙酯溶清，再加入 2 mL 1 M 的盐酸二氧六环溶液，室温氮气搅拌反应 1 小时，反应结束后，抽滤，固体依次用适量的乙酸乙酯和乙醚洗涤，得到 116 mg 黄色固体 T-42 盐酸盐，产

率为 82.8%，LC-MS[M+1]: 527.1、529.1，HPLC 纯度为 95.3%。

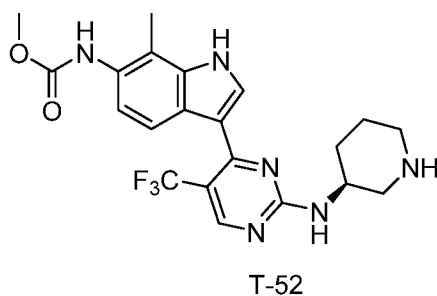
将化合物 T-42 盐酸盐 (40mg) 加 NaHCO₃ 水溶液至碱性 (pH=8.0)，EA 萃取干燥，旋干，得到化合物 T-42。HPLC 纯度: 95.3%。LC-MS[M+1]: 527.1、529.1。

参照实施例 T-42 的方法，合成了如下化合物:

实施例	化合物结构	表征数据
T-43	 <p style="text-align: center;">T-43</p>	LC-MS[M+1]: 555.1
T-44	 <p style="text-align: center;">T-44</p>	LC-MS[M+1]: 541.1
T-45	 <p style="text-align: center;">T-45</p>	LC-MS[M+1]: 541.1

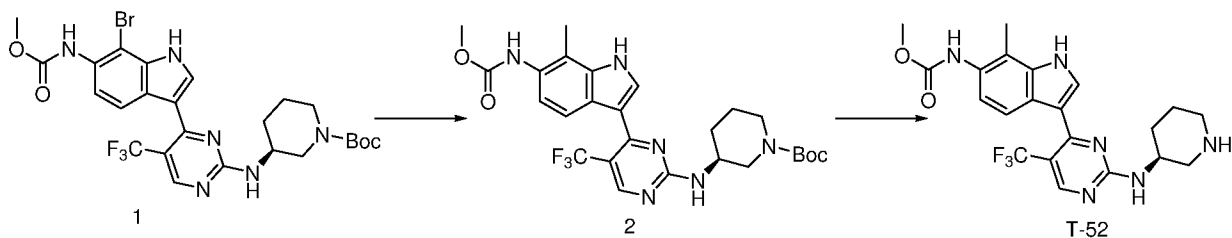
5 实施例 T-52

本发明合成的化合物:



实验过程如下:

合成路线如下:



合成步骤：

(1) 化合物 2 的合成

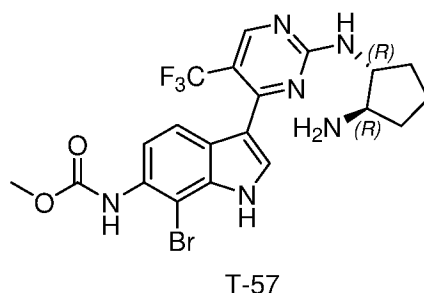
将 274mg(1.0eq) 化合物 1 加入二氧六环 (4ml) 和水 (0.4ml) 的混合溶剂中，
5 然后加入甲基硼酸 150mg(5.0eq)、207mg Pd(dppf)Cl₂(0.2eq) 和碳酸钾 207mg(3.0eq)，
N₂ 保护下 100℃ 反应至反应完毕。加水，EA 萃取干燥，旋干，过柱得到化合物 2
(121mg)。

(2) 化合物 T-52 的合成：

将 100mg 化合物 3、1ml TFA、4ml DCM 加入至反应体系中，室温，5h 后 TLC
10 检测反应结束，由制备液相纯化得到 T-52 共 58mg，纯度 98.7%。LC-MS[M+1]:
449.1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.76 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.54
(d, *J* = 19.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 51.7, 8.6 Hz, 1H), 7.81 – 7.60 (m, 2H), 7.06 (d, *J* =
8.6 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 21.7 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.06 (dd,
15 *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.48 – 2.38 (m, 2H), 2.35 (d, *J* = 2.2
Hz, 3H), 1.99 (s, 2H), 1.69 – 1.56 (m, 1H), 1.52 – 1.39 (m, 2H), 1.23 (s, 1H), 1.17 (t, *J*
= 7.1 Hz, 1H)。

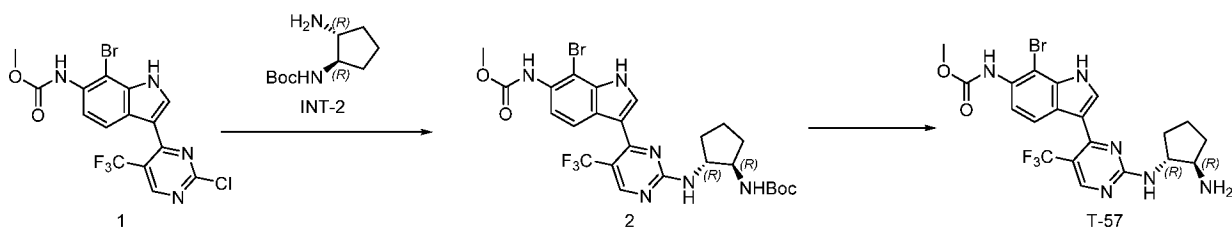
实施例 T-57

本发明合成的化合物：



20 实验过程如下：

合成路线如下：



合成步骤：

(1) 化合物 2 的合成

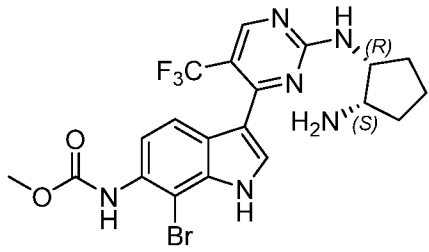
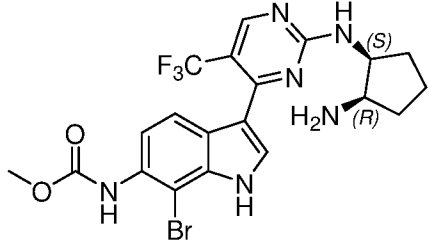
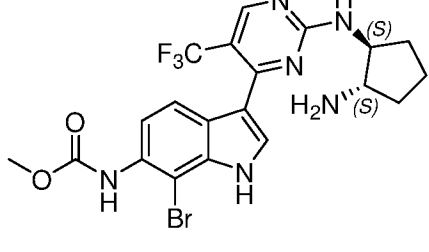
往 100 mL 三口烧瓶中加入 379 mg 化合物 1, INT-2(2.0 eq.), 15 mL DMF 作溶剂, 室温氮气条件下反应, 反应结束后, 旋蒸除去 DMF 溶剂, 经硅胶柱层析分离提纯, 得到 386 mg 化合物 2, 产率为 74.7%, LC-MS[M+1]: 613.1、615.1。

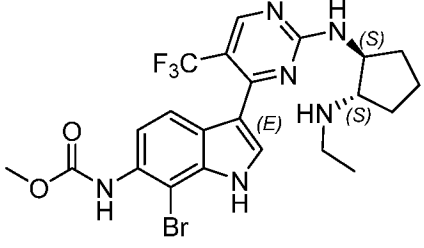
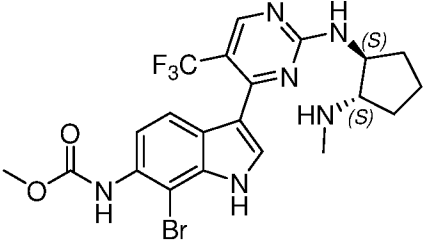
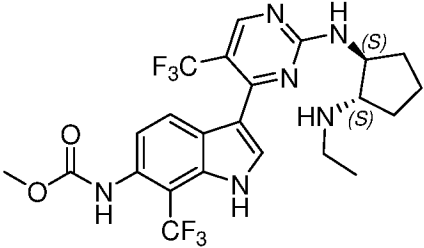
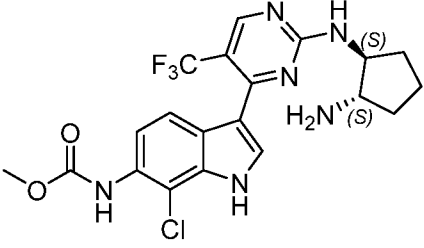
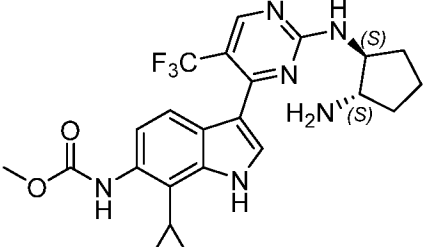
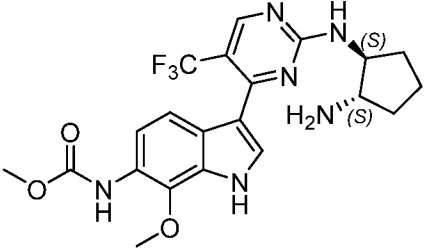
5 (2) T-57 盐酸盐和 T-57 的合成

往 50 mL 三口烧瓶中加入 253 mg 化合物 2, 用 10 mL 乙酸乙酯溶清, 再加入 3 mL 4M 的盐酸二氧六环溶液, 室温氮气搅拌反应 1 小时, 反应结束后, 抽滤, 固体依次用适量的乙酸乙酯和乙醚洗涤, 得到 190 mg 黄色固体 T-57 盐酸盐, 产率为 83.7%, LC-MS[M+1]: 513.1、515.1, HPLC 纯度为 95.7%。

10 将化合物 T-57 盐酸盐 (60mg) 加 NaHCO₃ 水溶液至碱性 (pH=8.0), EA 萃取干燥, 旋干, 得到化合物 T-57。HPLC 纯度: 95.7%。LC-MS[M+1]: 513.1、515.1。

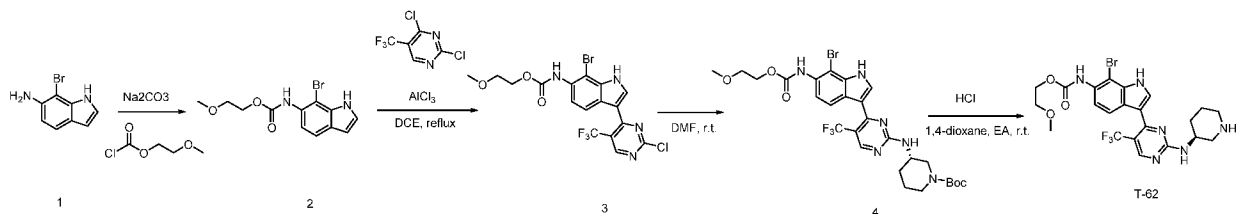
参照实施例 T-57 的方法, 合成了如下化合物:

实施例	化合物结构	表征数据
T-58	 <p style="text-align: center;">T-58</p>	LC-MS[M+1]: 513.1、515.1
T-59	 <p style="text-align: center;">T-59</p>	LC-MS[M+1]: 513.1、515.1
T-67	 <p style="text-align: center;">T-67</p>	LC-MS[M+1]: 513.1、515.1

T-115	 <p style="text-align: center;">T-115</p>	LC-MS[M+1]: 541.1、543.1
T-116	 <p style="text-align: center;">T-116</p>	LC-MS[M+1]: 527.0、529.0
T-117	 <p style="text-align: center;">T-117</p>	LC-MS[M+1]: 531.1
T-118	 <p style="text-align: center;">T-118</p>	LC-MS[M+1]: 469.1、471.1
T-119	 <p style="text-align: center;">T-119</p>	LC-MS[M+1]: 475.1
T-120	 <p style="text-align: center;">T-120</p>	LC-MS[M+1]: 465.1

实施例 T-60

合成路线如下：



合成步骤：

(1) 化合物 2 的合成

5 无水无氧冰水浴条件下，往 25 mL 三口烧瓶中依次加入 5 mL 氯甲酸-2-甲氧基乙基酯，碳酸钠(2.0 e.q.)，保温搅拌反应半小时后加入 500 mg 化合物 1，逐渐升温至室温，继续反应，反应结束后，加水淬灭，经水和 EA 萃取分液，有机层用无水硫酸钠干燥，浓缩后经硅胶柱层析分离提纯，得到 597 mg 化合物 2，产率为 80.5%。

10 (2) 化合物 3 的合成

氮气条件下，往装有 150 mL 二氯乙烷的三口烧瓶中加入 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶(1.5 e.q.)和三氯化铝(2.0 e.q.)，升温至回流，反应半小时后加入 2.34 g 化合物 2，保温过夜反应，反应结束后，加入冰水淬灭，DCM 和水萃取分液，浓缩除去大部分 DCM，用 EA 重结晶，抽滤得到 1.5 g 固体化合物 3，产率为 40.8%。

15 (3) 化合物 4 的合成

往 100 mL 三口烧瓶中加入 500 mg 化合物 3，(S)-1-Boc-3-氨基哌啶(2.0 e.q.)，15 mL DMF 作溶剂，室温氮气条件下反应，反应结束后，旋蒸除去 DMF 溶剂，经硅胶柱层析分离提纯，得到 430 mg 化合物 4，产率为 64.6%。LC-MS[M+1]: 657.1、659.1。

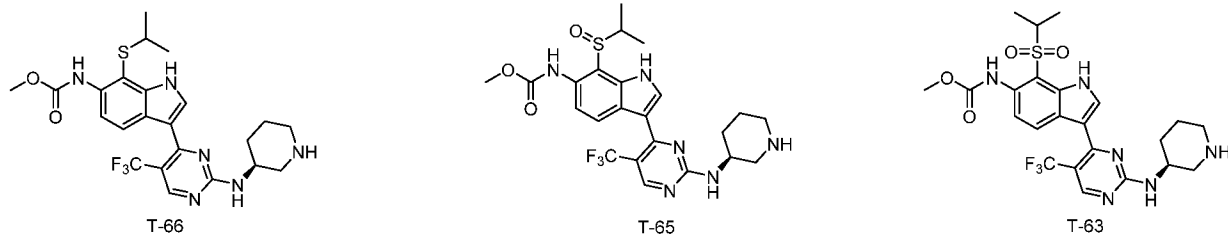
20 (4) 化合物 T-62 盐酸盐和 T-62 的合成

往 50 mL 三口烧瓶中加入 420 mg 化合物 4，用 10 mL 乙酸乙酯溶清，再加入 3 mL 1 M 的盐酸二氧六环溶液，室温氮气搅拌反应 1 小时，反应结束后，抽滤，固体依次用适量的乙酸乙酯和乙醚洗涤，得到 320 mg 黄色固体化合物 T-62 盐酸盐，产率为 84.4%，LC-MS[M+1]: 557.1、559.1，HPLC 纯度为 97.9%。

25 将化合物 T-62 盐酸盐 (100mg) 加 NaHCO₃ 水溶液至碱性 (pH=8.0)，EA 萃取干燥，旋干，得到化合物 T-62。HPLC 纯度: 97.7%。LC-MS[M+1]: 557.1、559.1。

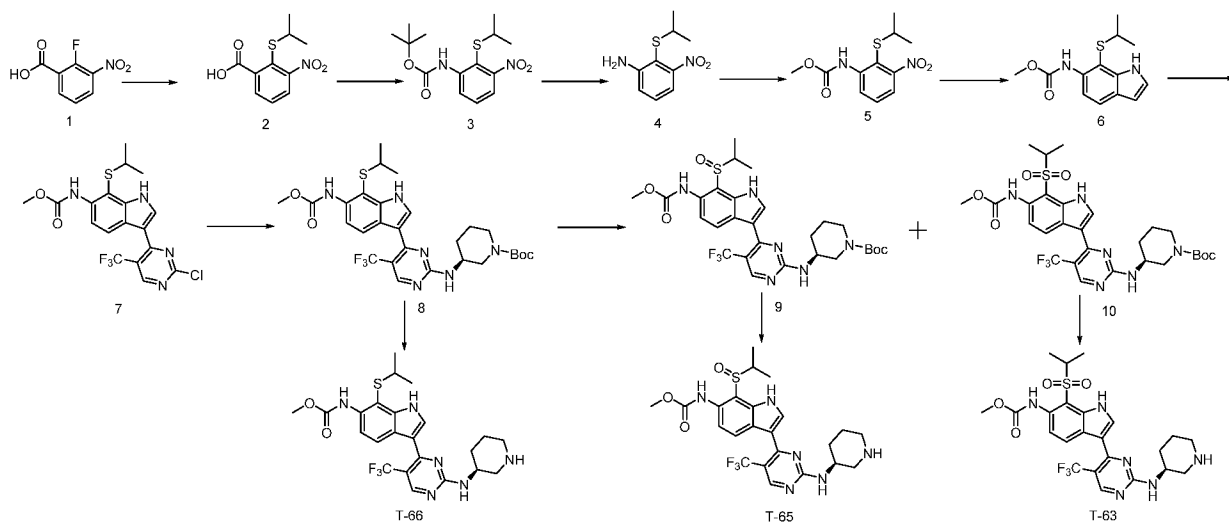
实施例 T-63、T-65 和 T-66

本发明合成的化合物：



5 实验过程如下：

合成路线如下：



合成步骤：

(1) 化合物 2 的合成

10 将化合物 1 (7.4g, 1.0eq) 溶解到 N,N-二甲基甲酰胺 (80mL) 中，然后加入异丙硫醇钠 (8.0g, 2.5eq)，然后升温到 50℃ 反应 2 小时。TLC 监测反应完全，冷却到室温，然后加入 80mL 冰水，用 2mol/L 的盐酸调节 pH 到 5，然后用乙酸乙酯萃取，合并有机相，干燥，旋干得到 11.5g 的化合物 2 的粗品。

(2) 化合物 3 的合成

15 氮气条件下，将化合物 2 (9.64g, 1.0eq) 溶解到叔丁醇 (100mL) 中，然后再加入三乙胺 (10mL, 1.8eq) 和叠氮磷酸二苯酯 (13.2g, 1.2eq)。然后缓慢加热到 80℃ (控制升温速度，由于会放出大量气体，防止喷料)，反应 12 个小时。TLC 监控反应完全。将反应液冷却到室温，然后加入 100mL 水，用乙酸乙酯萃取，有机相干燥，旋干过柱得到 8.5g 的化合物 3，收率 68%。

20 (3) 化合物 4 的合成

将化合物 3 (8.5g, 1.0eq) 加入到 120mL 的 4mol/L 的盐酸二氧六环溶液中, 室温反应过夜。TLC 监控反应完全, 过滤, 收集滤饼, 干燥得到 6.7g 的化合物 4, 收率 100%。

(4) 化合物 5 的合成

- 5 将化合物 4 (6.7g, 1.0eq) 加入到氯甲酸甲酯 (90mL) 中, 然后 0℃ 下, 分批加入碳酸钠 (17.4g, 4.0eq), 加毕, 自然升温到室温, 反应过夜。TLC 监控反应完全, 过滤, 滤饼用 120mL 乙酸乙酯洗涤, 收集有机相, 直接旋干得到 8g 化合物 5 的粗品。产率为 94%。

(5) 化合物 6 的合成

- 10 氮气下, 将化合物 5 (4.0g, 1.0eq) 加入到 80mL 四氢呋喃中, 然后降温到 -78℃, 缓慢滴加乙烯基溴化镁 (113mL, 6.0eq), 加毕, 在此温度下反应 1 小时, 然后缓慢升温到室温反应 1 小时, TLC 监控反应完全。将体系降温到 -10℃, 然后加入氯化铵水溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 旋干过柱得到 1.2g 的化合物 6, 产率 30%。

- 15 (6) 化合物 7 的合成

氮气条件下, 往装有 50 mL 二氯乙烷的三口烧瓶中加入 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶 (1.72g, 3.0eq) 和三氯化铝 (0.706g, 2.0eq), 升温至回流, 反应半小时后加入 0.7g 化合物 6, 保温过夜反应, 反应结束后, 加入冰水淬灭, DCM 和水萃取分液, 浓缩, 过柱得到 0.4g 的体化合物 7, 产率为 34%。

- 20 (7) 化合物 8 的合成

往 50 mL 三口烧瓶中加入 175mg 化合物 7, (S)-1-Boc-3-氨基哌啶 (158mg, 2.0eq), 2mL DMF 和 2mL 乙腈作溶剂, 室温氮气条件下反应 14 小时, 反应结束后, 旋蒸除去乙腈溶剂, 然后将剩余反应液倒入 10mL 水中, 收集滤饼, 然后将滤饼过柱得到 72mg 化合物 8, 产率为 30%。

- 25 (8) 化合物 9 的合成

将化合物 8 (100mg, 1.0eq) 加入到二氯甲烷 (2mL) 中, 然后 -10℃ 下加入间氯过氧苯甲酸 (45.2mg, 0.99eq), 在此温度下反应 2 小时, 然后升温到室温反应过夜。TLC 监测反应完全。过滤, 滤液用 10% 的氢氧化钠溶液洗涤, 然后有机相旋

干过柱得到 80mg 的化合物 9，收率 77%。

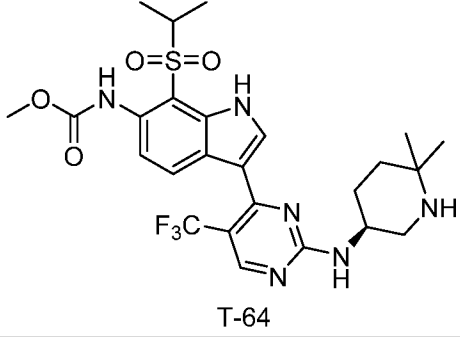
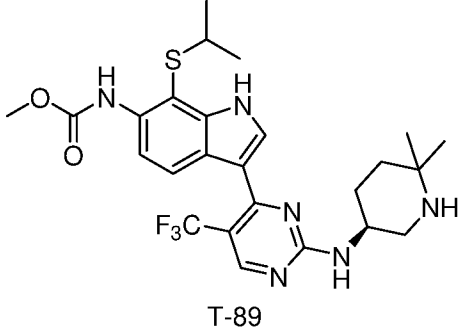
(9) 化合物 10 的合成

将化合物 8 (100mg, 1.0eq) 加入到 2mL 的二氯甲烷中，然后室温下加入间氯过氧苯甲酸 (114mg, 2.5eq)，反应过夜。TLC 监测反应完全。过滤，滤液用 10% 的氢氧化钠水溶液洗涤，有机相旋干过柱得到 90mg 的化合物 10，收率 86%。

(10) 化合物 T-63、65 和 66 盐酸盐的合成

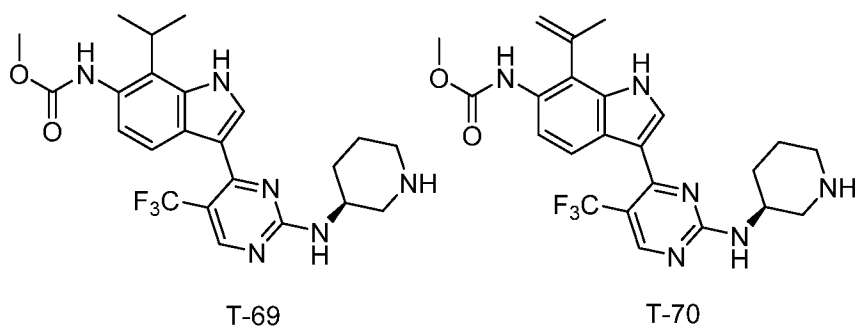
往三个 25 mL 三口烧瓶中分别加入 100mg 化合物 8、化合物 9 和化合物 10，然后分别各加入 3mL 的盐酸二氧六环溶液，室温氮气搅拌反应 1 小时，反应结束后，抽滤，固体依次用适量的乙醚洗涤，得到 50mg 的化合物 T-63 盐酸盐，69mg 的化合物 T-65 盐酸盐以及 48mg 化合物 T-66 盐酸盐。

参照实施例 T-63 的方法，合成了如下化合物：

实施例	化合物结构	表征数据
T-64	 <p style="text-align: center;">T-64</p>	LC-MS[M+1]: 569.2
T-89	 <p style="text-align: center;">T-89</p>	LC-MS[M+1]: 537.2

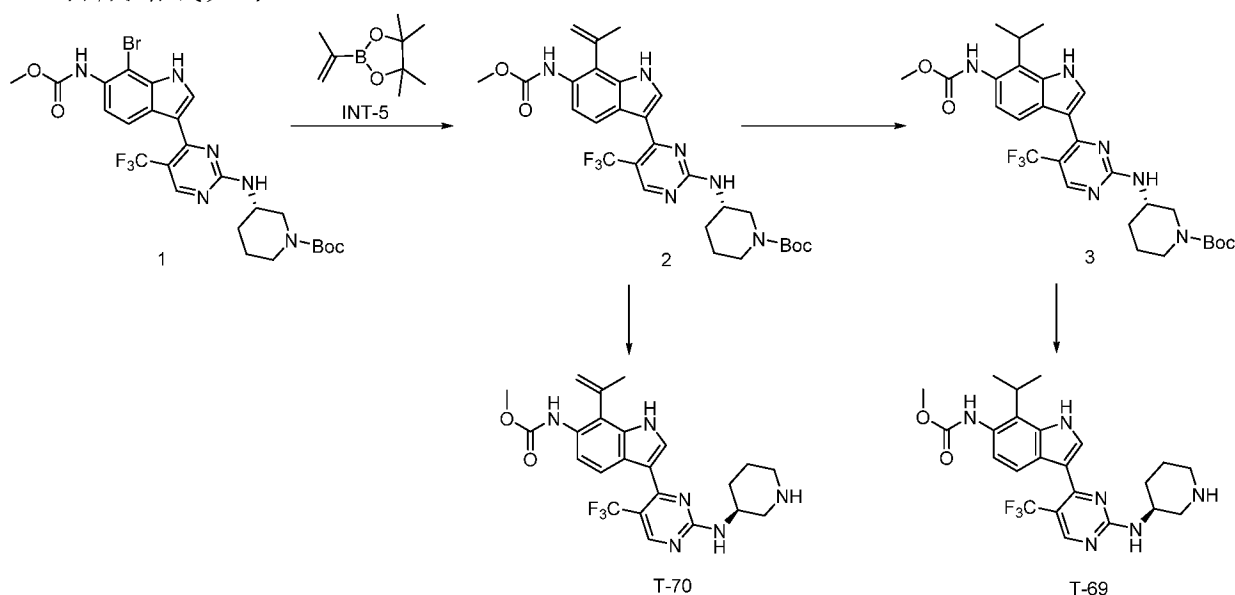
实施例 T-69 和 T-70

本发明合成的化合物：



实验过程如下：

合成路线如下：



5 合成步骤：

(1) 化合物 2 的合成

将原料化合物 1 1.0g (1.0eq)、异丙烯硼酸酯 1.37g (5.0eq)、Pd(dppf)Cl₂ 0.24g (0.2eq)、碳酸钾 0.67g (3.0eq)，溶剂二氧六环 20ml，水 2ml 混合均匀，用氮气置换三次后，氮气保护，油浴升温至 100℃，反应 18h。TLC 显示无原料剩余，加入水和 EA 萃取干燥，拌样过柱，得到 0.7g。收率 75%。

(2) 化合物 3 的合成

将 200mg(1eq) 化合物 2，3ml 甲醇和 10mg Pd/C 依次加入反应体系中，H₂ 置换空气后氢气球闭压反应过夜。36h 反应完毕后，硅藻土垫虑除去多余钯碳，母液旋干后得到 150mg 粗品 3。

15 (3) 化合物 T-69 的合成

150mg 化合物 3、2ml 4M HCl/二氧六环溶液和 4ml LEA 加入至反应体系中，室温，5h 后 TLC 检测反应结束，抽滤得到粗品的目标产物。HPLC 纯度 84%，用饱和碳酸氢钠溶液游离，EA 萃取后爬大板纯化得到 T-69 38mg，纯度 93.8%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.50 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.06 – 7.86 (m, 1H), 7.80 – 7.63 (m, 1H), 6.95 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H),

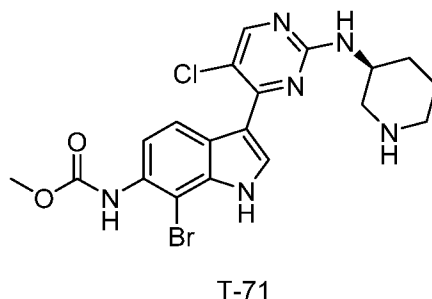
3.62 (s, 2H), 3.08 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 20.8, 11.1$ Hz, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.38 (d, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.23 (s, 2H).

(4) 化合物 T-70 的合成

将 400mg(1eq) 化合物 2, 3mL 4M 盐酸/二氧六环溶液和 5mL EA 依次加入反应体系中, 室温反应过夜。反应完毕后, 用饱和碳酸氢钠溶液游离, 萃取旋干。由制备液相分离得到 T-70 53mg。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.51 (s, 1H), 8.65 – 8.48 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.51 – 5.38 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.35 (s, 8H), 3.06 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.72 – 1.53 (m, 1H), 1.52 – 1.36 (m, 1H), 1.23 (s, 1H).

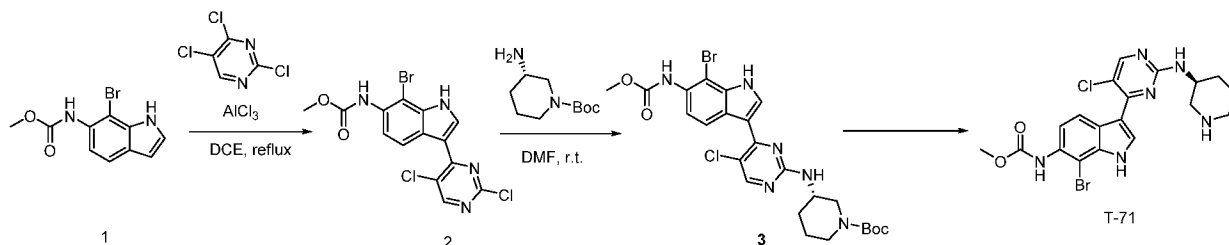
10 实施例 T-71

本发明合成的化合物:



实验过程如下:

合成路线如下:



15

合成步骤:

(1) 化合物 2 的合成

氮气条件下, 往装有 100 mL 二氯乙烷的三口烧瓶中加入 2,4,5-三氯嘧啶(1.5 e.q.)和三氯化铝(2.0 e.q.), 升温至回流, 反应半小时后加入 2.78 g 化合物 1, 保温过夜反应, 反应结束后, 加入冰水淬灭, DCM 和水萃取分液, 浓缩除去大部分 DCM, 用 EA 重结晶, 抽滤得到 1.16 g 固体化合物 2, 产率为 27.2%。

20

(2) 化合物 3 的合成

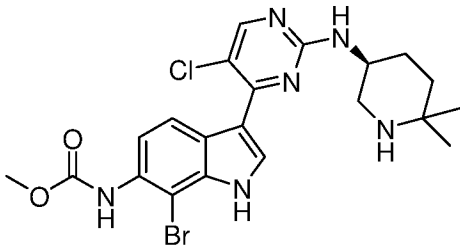
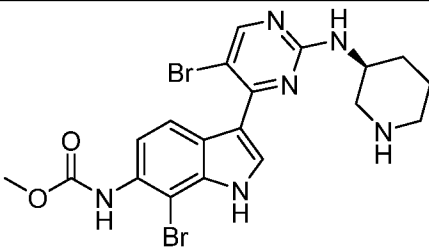
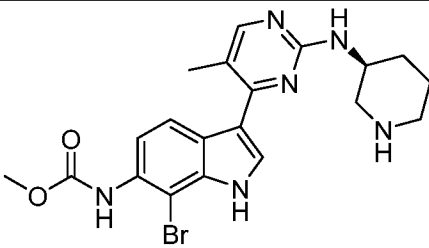
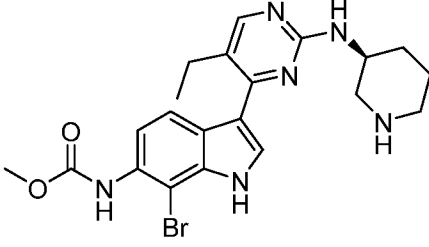
往 100 mL 三口烧瓶中加入 400 mg 化合物 2, (S)-1-Boc-3-氨基哌啶(2.0 e.q.), DIPEA(5.0 e.q.), 15 mL NMP 作溶剂, 室温氮气条件下反应, 反应结束后, EA 和

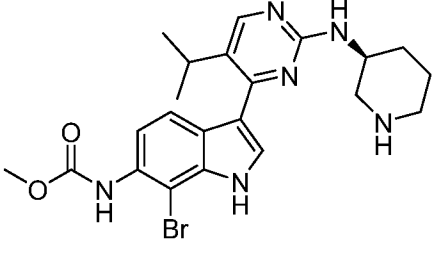
水萃取分液，有机相用无水硫酸钠干燥，经硅胶柱层析分离提纯，得到 230 mg 化合物 **3**，产率为 41.3%。

(3) 化合物 T-71 的合成

往 50 mL 三口烧瓶中加入 100 mg 化合物 **3**，加入 5 mL 二氯甲烷，溶清后再加入 2 mL 三氟乙酸，室温搅拌反应半小时，反应结束后，浓缩除去多余溶剂，调 pH 值至碱性，萃取旋干，经中压制备反向柱分离提纯得到 40 mg 化合物 **4**，产率为 48.4%，HPLC 纯度为 96.6%，LC-MS[M+1]: 479.0、481.0。

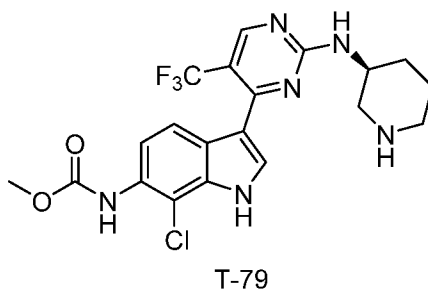
参照实施例 T-01 和 T-71 的方法，合成了如下化合物：

实施例	化合物结构	表征数据
T-72	 <p style="text-align: center;">T-72</p>	LC-MS[M+1]: 507.0、509.0
T-75	 <p style="text-align: center;">T-75</p>	LC-MS[M+1]: 524.9、526.9
T-76	 <p style="text-align: center;">T-76</p>	LC-MS[M+1]: 459.1、461.1
T-77	 <p style="text-align: center;">T-77</p>	LC-MS[M+1]: 473.1、475.1

T-78	 <p style="text-align: center;">T-78</p>	LC-MS[M+1]: 487.1、489.1
------	---	-------------------------

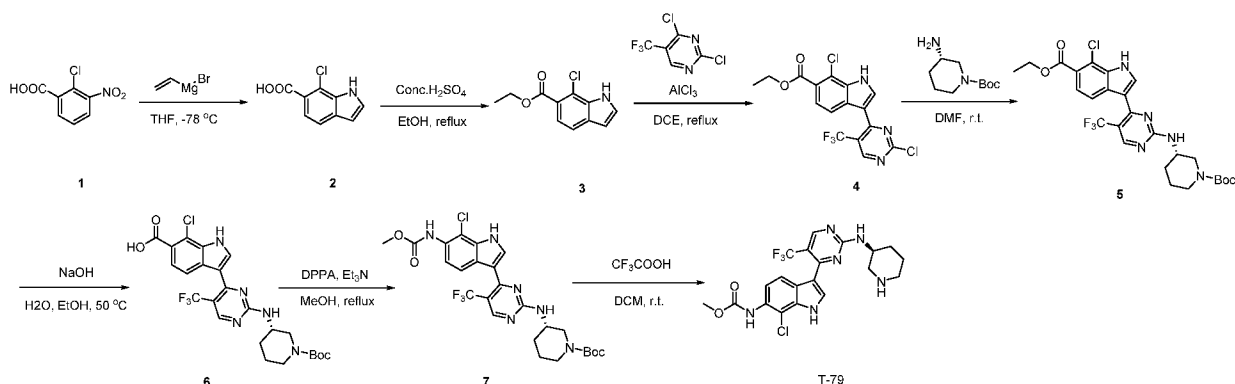
实施例 T-79

本发明合成的化合物：



5 实验过程如下：

合成路线如下：



合成步骤：

(1) 化合物 2 的合成

10 氮气条件下，往 500 mL 的三口烧瓶中分别加入 20 g 化合物 1 和 200 mL 无水四氢呋喃，降至 -78°C ，滴加乙烯基溴化镁 (10 e. q.) 的 THF 溶液，控温反应，反应结束后，加入水淬灭，EA 和水萃取，有机相经无水硫酸钠干燥后，浓缩，硅胶柱层析分离提纯，得到 3.56g 化合物 2。

(2) 化合物 3 的合成

15 往 150 mL 三口烧瓶中分别加入 3.56 g 化合物 2，35 mL 无水乙醇，以浓硫酸 (1.0 e. q.) 作催化剂，氮气条件下回流过夜反应，反应结束后，冷却至室温，浓

缩除去多余溶剂，经硅胶柱层析分离提纯得到 1.6 g 化合物 **3**。

(3) 化合物 4 的合成

氮气条件下，往装有 50 mL 二氯乙烷的三口烧瓶中加入 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶 (2.0 e. q.) 和三氯化铝 (3.0 e. q.)，升温至回流，反应半小时后加入 1.7 g 化合物 **3**，保温过夜反应，反应结束后，加入冰水淬灭，DCM 和水萃取分液，浓缩除去大部分 DCM，用 EA 重结晶，抽滤得到 500 mg 固体化合物 **4**，产率 16.3%，LC-MS[M+1]: 404.0、406.0。

(4) 化合物 5 的合成

往 100 mL 三口烧瓶中加入 500 mg 化合物 **4**，(S)-1-Boc-3-氨基哌啶 (2.0 e. q.)，10 mL DMF 作溶剂，室温氮气条件下反应，反应结束后，旋蒸除去 DMF 溶剂，经硅胶柱层析分离提纯，得到 384 mg 化合物 **5**，产率为 54.6%，LC-MS[M+1]: 568.1、570.1。

(5) 化合物 6 的合成

往 50 mL 三口烧瓶中加入 384 mg 化合物 **5**，用 10 mL 乙醇溶清，然后滴加 5 M 的氢氧化钠水溶液 (5.0 e. q.)，50°C 条件下保温反应过夜，得到 353.1 mg 水解产物 **6**，产率为 97.0%。

(6) 化合物 7 的合成

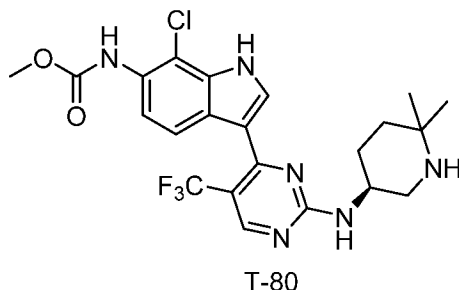
氮气条件下，往 10 mL 反应支管中先后加入 150 mg 化合物 **6** 和 5 mL 无水甲醇，溶清后，又分别加入 DPPA (10.0 e. q.) 和 Et₃N (5.0 e. q.)，升温至回流反应两小时，反应结束后，冷却至室温，加水淬灭，经 EA 和水萃取分液，有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩，经硅胶柱层析分离提纯，得到 100 mg 化合物 **7**，产率为 63.3%，LC-MS[M+1]: 569.2、571.2。

(7) 化合物 T-79 的合成

氮气条件下，往 50 mL 三口烧瓶中分别加入 100mg 化合物 **7**，6 mL 二氯甲烷和 2 mL 三氟乙酸，室温搅拌反应，反应结束后，浓缩，调 pH 值至 8，然后萃取，干燥旋干，过柱得到 40 mg 化合物 **T-79**，产率为 48.8%，HPLC 纯度 93%，LC-MS[M+1]: 469.1、471.1。

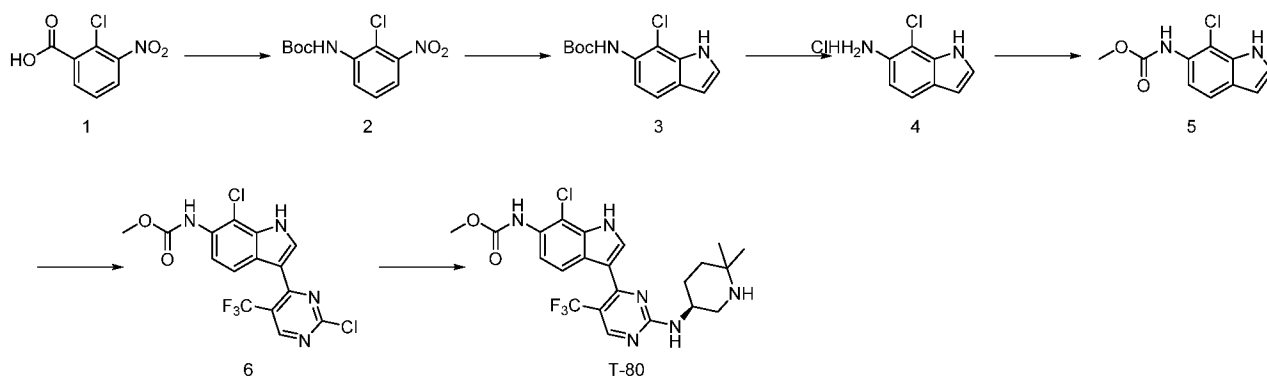
实施例 T-80

本发明合成的化合物：



实验过程如下：

合成路线如下：



5

合成步骤：

(1) 化合物 2 的合成

将 20g 化合物 1 溶于叔丁醇 (300mL) 中，常温搅拌，将三乙胺 (20.2g, 0.2mol) 加入反应液中，溶液由澄清黄色变成澄清红棕色，氮气保护，缓慢滴加 DPPA (41.3g, 0.15mol)，控制好反应温度，防止喷料。温度计监视温度稳定在 80° C，反应 3-5 小时。加氯化铵水溶液淬灭反应，然后 EA 萃取，萃取完后，合并有机相，用饱和氯化钠洗一遍，无水硫酸钠干燥，旋干过柱子，纯 EA/PE=10:1 即得 26g 化合物 2。

(2) 化合物 3 的合成

氮气保护，将乙烯基溴化镁 (670mL, 1mol/L, 0.67mol) 加入到反应瓶中，在液氮浴下搅拌，直到温度降到 -70° C 到 -80° C，然后将化合物 2 (26g) 溶于 THF (100mL) 中，氮气保护下，缓慢滴加到反应液中，加毕，然后自然升温到室温，过夜反应。冰浴下用饱和氯化铵淬灭，开始时有大量气泡产生，温度升温很快，注意滴加速度，防止喷料，用饱和氯化铵淬灭后，有大量固体析出，然后加入 EA 萃取，不溶的固体可以用水使其溶解，萃取完后，合并有机相用饱和氯化钠洗一遍，无水硫酸钠干燥，旋干过柱 PE:EA=5:1 即可得 13g 化合物 3。

20

(3) 化合物 4 的合成

将化合物 3 (13g) 在冰浴下加入到反应瓶中, 然后加入 50mL 的 1, 4-二氧六环, 然后搅拌下滴加 4mol/L 的盐酸/1, 4-二氧六环溶液 (80mL), 然后反应 5 小时。反应结束后, 有大量的固体产, 过滤得 12g 化合物 4。

(4) 化合物 5 的合成

5 氮气保护下, 冰浴下将化合物 4 (12g) 加入反应瓶中, 然后加入 100mL 二氯甲烷, 然后再加碳酸钠 (40.7g, 0.3mol), 最后, 缓慢滴加氯甲酸甲酯 (11.3g, 0.12mol), 加完后, 冰浴保持 3h。然后加入冰水淬灭反应, 然后用 EA 萃取, 萃取完后, 有机相用饱和氯化钠洗一遍, 无水硫酸钠干燥旋干, 用 PE:EA=2:1 过柱即可得到 4g 化合物 5。

10 (5) 化合物 6 的合成

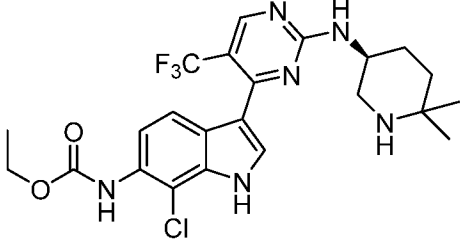
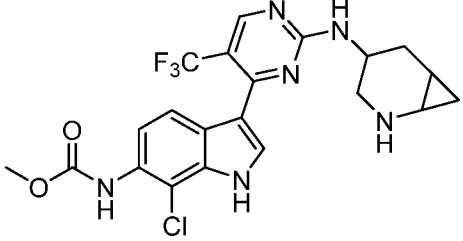
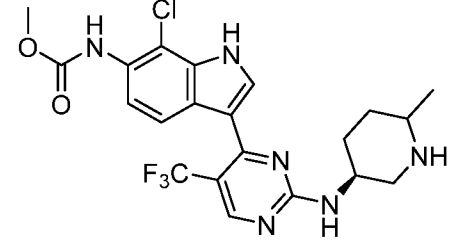
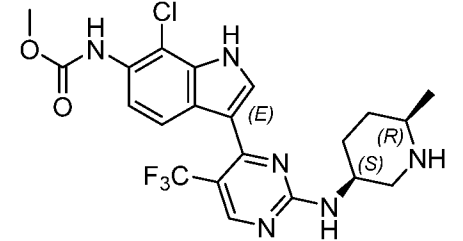
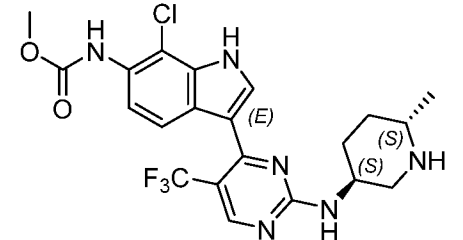
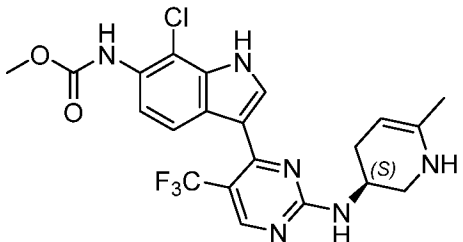
氮气条件下, 将三氯化铝 (0.03mol) 加入到 2, 4-二氯-5-三氟甲基嘧啶 (0.034mol) 在 DCE (150mL) 的溶液中, 然后升温到 80°C 反应 30min 后, 缓慢加入 4g 化合物 5, 继续在 80°C 反应过夜。用水淬灭反应, 然后用二氯甲烷萃取, 萃取完后, 有机相用饱和氯化钠洗一遍, 无水硫酸钠干燥, 旋蒸完毕后, 固体用 EA (50mL) 打浆得到 3g 化合物 6。

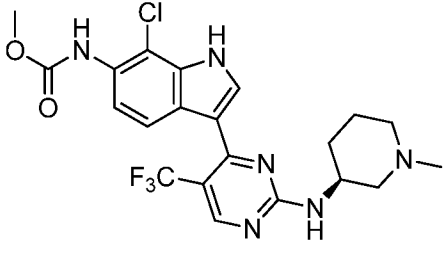
(6) 化合物 T-80 的合成

20 往 100 mL 三口烧瓶中加入 400 mg 化合物 2, (S)-6,6 二甲基-3-氨基哌啶盐酸盐(2.0 e.q.), DIPEA(5.0 e.q.), 15 mLNMP 作溶剂, 室温氮气条件下反应, 反应结束后, EA 和水萃取分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 经硅胶柱层析分离提纯, 得到 130 mg 化合物 T-80, 产率为 26.1%。

参照实施例 T-79 和 T-80 的方法, 合成了如下化合物:

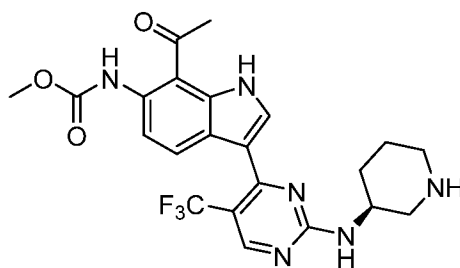
实施例	化合物结构	表征数据
T-81	<p style="text-align: center;">T-81</p>	LC-MS[M+1]: 495.1、497.1

<p>T-82</p>	 <p>T-82</p>	<p>LC-MS[M+1]: 511.1、513.1</p>
<p>T-126</p>	 <p>T-126</p>	<p>LC-MS[M+1]: 481.1、483.1</p>
<p>T-145</p>	 <p>T-145</p>	<p>LC-MS[M+1]: 483.1、485.1</p>
<p>T-146</p>	 <p>T-146</p>	<p>LC-MS[M+1]: 483.1、485.1</p>
<p>T-147</p>	 <p>T-147</p>	<p>LC-MS[M+1]: 483.1、485.1</p>
<p>T-148</p>	 <p>T-148</p>	<p>LC-MS[M+1]: 481.1、483.1</p>

T-168	 <p style="text-align: center;">T-168</p>	LC-MS[M+1]: 483.1、485.1
-------	--	-------------------------

实施例 T-98

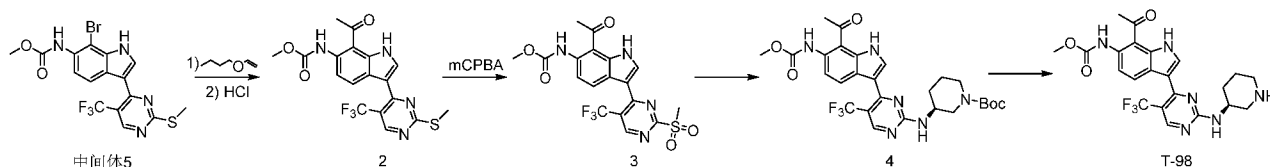
本发明合成的化合物：



T-98

实验过程如下：

5 合成路线如下：



合成步骤：

(1) 化合物 2 的合成

在 250 ml 三口烧瓶中加入 17g (1 eq) 中间体 5 溶解在 170ml 正丁醇搅拌溶解，
 10 依次加入 10.1g (2eq) 碳酸钾，7.4g (2.0eq) 乙烯丁基醚，3.3g (0.4eq) Xantphos，
 1.6g (0.2eq) 醋酸钯，氮气置换 3 遍，95℃ 反应过夜。TLC 监测反应至完全。加水，用乙酸乙酯萃取 2 遍，乙酸乙酯相转移至 250ml 单口瓶中，加 5ml (1.5eq) 浓盐酸室温搅拌 3h。TLC 监测反应至完全。直接过柱纯化得到 13.4 g 化合物 2。

(2) 化合物 3 的合成

15 在 250 ml 单口瓶中将 8 g 化合物 2 溶解在 160 mL 的 DCM 中，冰浴降温至 0 °C，
 搅拌下加入 9.7 g (3 eq) m-CPBA，室温反应 3 h 后，析出大量固体，TLC 监测反应至完全。直接抽滤，DCM 润洗，干燥后得 5.4g 化合物 3。

(3) 化合物 4 的合成

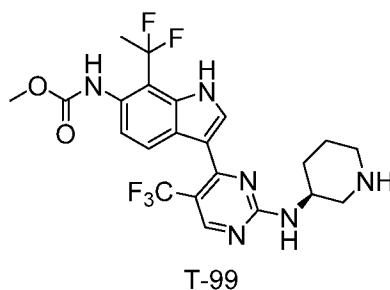
在 50 ml 单口瓶中将 500mg 化合物 3 溶于 5ml DMF 中，加入 440mg (2eq) (S)-1-Boc-3-氨基哌啶，0.28g (2eq) 二异丙基乙胺，室温反应 5h，TLC 监测反应至完全。加水，乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，旋干，柱层析分离，得 300mg 化合物 4。

5 (4) T-98 的合成

在 50 ml 圆底烧瓶中加入 300mg 化合物 4，10ml 4M/L 的盐酸二氧六环，室温反应 3h，TLC 监测反应至完全。加入饱和碳酸氢钠溶液，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥后，旋干。爬大板纯化，得 100mg 化合物 T-98。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.59 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.55 - 8.37 (m, 10 1H), 7.80 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.96 - 3.81 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.15 - 3.00 (m, 1H), 2.84 - 2.77 (m, 1H), 2.53 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.99 (s, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 0.89 - 0.79 (m, 2H)。

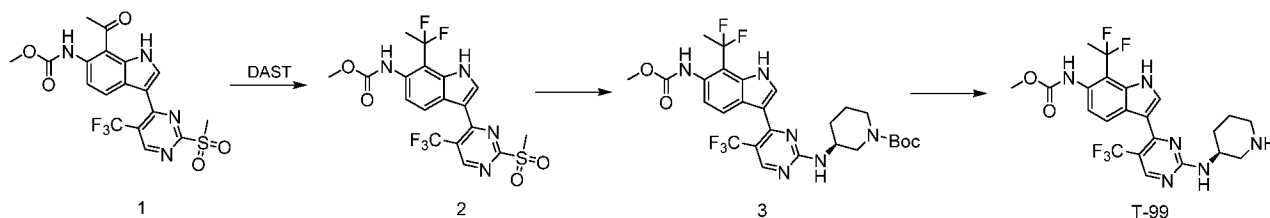
实施例 T-99

15 本发明合成的化合物：



实验过程如下：

合成路线如下：



20 合成步骤：

(1) 化合物 2 的合成

在 50 ml 单口瓶中加入 1g (1 eq) 化合物 1，加入 20ml 四氢呋喃搅拌溶解，冰浴下滴加 3ml (3eq) DAST，室温反应过夜。TLC 监测反应至完全。冰浴下加水，

用乙酸乙酯萃取 2 遍，过柱纯化得到 150mg 化合物 2。

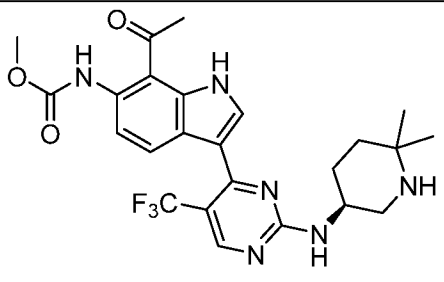
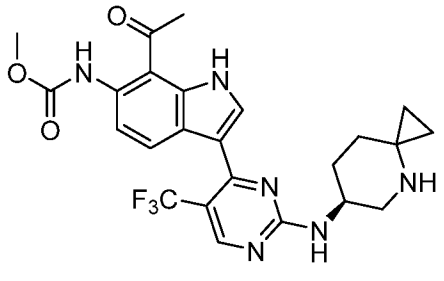
(2) 化合物 3 的合成：

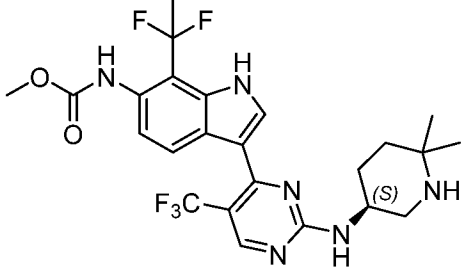
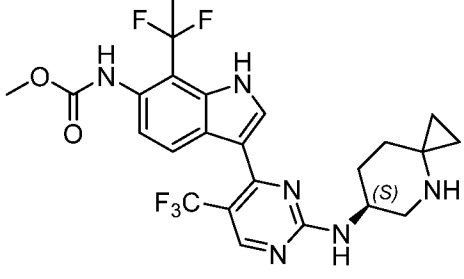
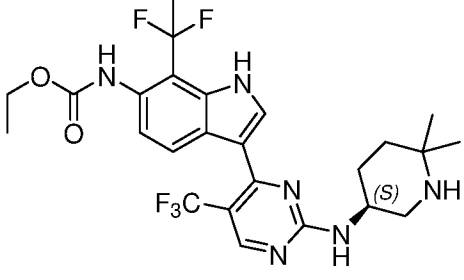
在 25 ml 单口瓶中将 150mg 化合物 2 溶于 2ml 四氢呋喃中，加入 125mg(2eq) (S)-1-Boc-3-氨基哌啶，81mg (2eq) 二异丙基乙胺，室温反应 3h，TLC 监测反应至完全。加水，乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，旋干，柱层析分离，得 100mg 化合物 3。

(3) T-99 的合成：

在 25 ml 圆底烧瓶中加入 100mg 化合物 3，3ml 4M/L 的盐酸二氧六环，室温反应 3h，TLC 监测反应至完全。加入饱和碳酸氢钠溶液，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥后，旋干。爬大板纯化，得 40mg 化合物 T-99。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.54 (s, 1H), 8.89 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.15 (s, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.08 (t, J = 19.2 Hz, 3H), 1.89 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.64 (s, 2H), 1.24 (s, 1H), 0.99 - 0.74 (m, 2H)。

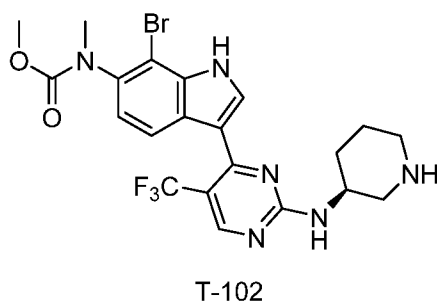
参照实施例 T-98 和实施例 T-99 的方法，合成了如下化合物：

实施例	化合物结构	表征数据
T-134	 <p style="text-align: center;">T-134</p>	LC-MS[M+1]: 505.2
T-135	 <p style="text-align: center;">T-135</p>	LC-MS[M+1]: 503.2

T-136	 <p style="text-align: center;">T-136</p>	LC-MS[M+1]: 527.2
T-137	 <p style="text-align: center;">T-137</p>	LC-MS[M+1]: 525.2
T-153	 <p style="text-align: center;">T-153</p>	LC-MS[M+1]: 541.2

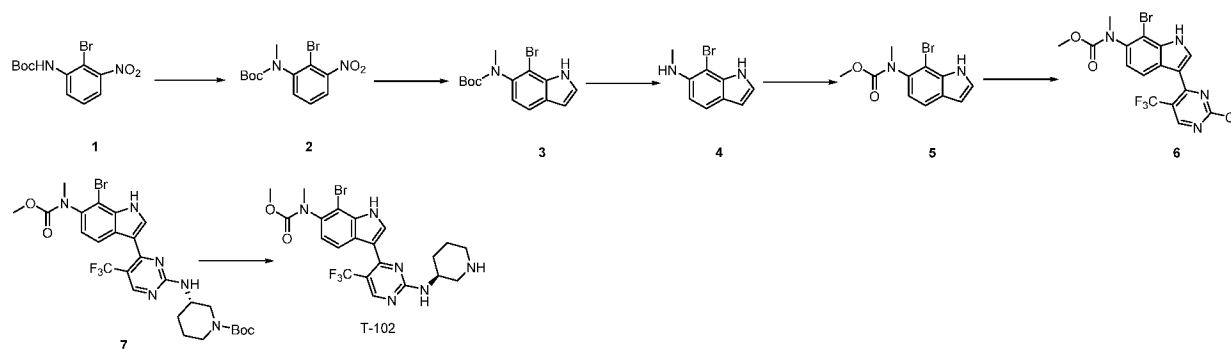
实施例 T-102

本发明合成的化合物：



5 实验过程如下：

合成路线如下：



合成步骤：

(1) 化合物 2 的合成

将 4.7g (1eq) 化合物 1 溶于 10mL THF 中，在盐冰浴下加入 1.8g (6eq) 的 NaH，并搅拌 5min，后加入 1.6g (5eq) CH₃I，并室温反应。反应结束后，加入 50mL 水，EA 萃取干燥，旋干，得 4.9g 化合物 2 粗品。

(2) 化合物 3 的合成

将 4.9g (1eq) 化合物 1 溶于 40mL THF 中，在 -78℃ 和 N₂ 保护的条件下，缓慢的滴加入乙烯基溴化镁 (6eq) 中，待滴加结束后升至室温反应。反应结束后，加入 50mL 水，EA 萃取干燥，旋干，过柱得 1.5g 化合物 3。

(3) 化合物 4 的合成

取 1.5g (1eq) 化合物 5 于 10mL 4M/L 的盐酸二氧六环中，室温反应。反应结束后，加入 NaHCO₃ 水溶液，调制溶液至碱性，EA 萃取干燥，旋干，制备分离得 1.0g 化合物 4。LC-MS[M+1]: 224.9、226.9。

(4) 化合物 5 的合成

将 1.0g (1eq) 化合物 4 溶于 6ml 氯甲酸甲酯中，加入 300mg Na₂CO₃ 室温下反应。反应结束后加水，EA 萃取干燥，旋干，得 0.86g 化合物 5 粗品。

(5) 化合物 6 的合成

在 50 mL 圆底烧瓶中，加入 1.5g (3eq) 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶，25 mL DCE 和 0.5g (1.7eq) AlCl₃ 升温至 80℃。N₂ 保护，反应 30min 后，加入 0.5g (1eq) 化合物 2，继续在 N₂ 保护下，80℃ 反应。待反应结束后，加水，EA 萃取，蒸干有机层，并加入 EA 打浆得 0.3g 化合物 6。LC-MS[M+1]: 462.9、464.9。

(6) 化合物 7 的合成

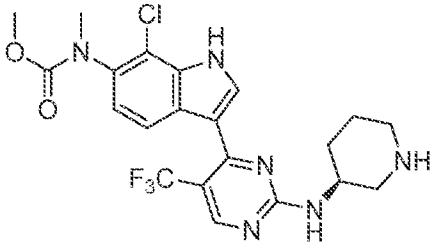
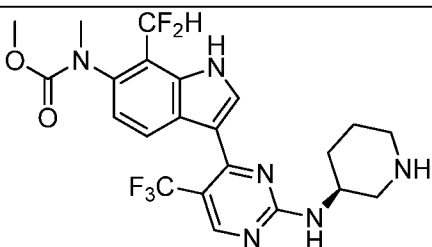
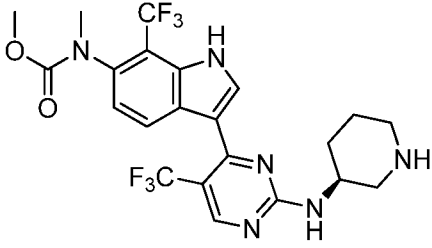
将 0.3g (1.0eq) 化合物 3 溶于 6mL DMF 中，并加入 0.3g (2.2eq) 的 (S)-1-Boc-3-

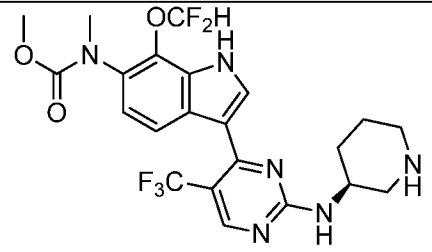
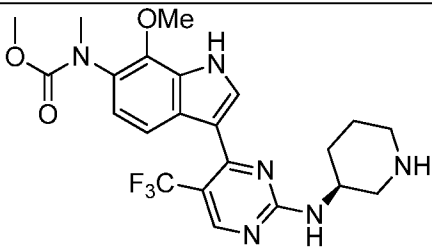
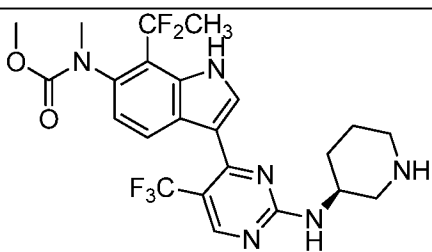
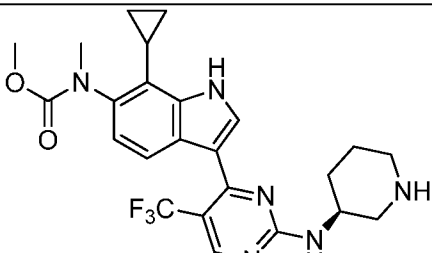
氨基哌啶，室温搅拌下，反应过夜。反应结束后，加水，EA 萃取干燥，旋干，过柱得 0.3g 化合物 7。

(7) 化合物 T-102 的合成

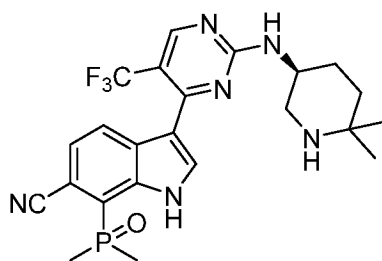
取 250mg (1eq) 化合物 7 于 6mL 4M/L 的盐酸二氧六环和 4mL EA 中，室温反应。反应结束后，抽滤，滤饼用甲基叔丁基醚洗涤，得 200mg 化合物 T-102。HPLC: 97.4%。LC-MS[M+1]: 527.0、529.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.40 - 12.06 (m, 1H), 8.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.27 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.34 - 6.92 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.55 (d, *J* = 18.3 Hz, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.00 - 2.72 (m, 2H), 1.95 (d, *J* = 36.9 Hz, 2H), 1.67 (d, *J* = 61.6 Hz, 2H)。

参照实施例 T-102 的方法，合成了如下化合物：

实施例	化合物结构	表征数据
T-162	 <p style="text-align: center;">T-162</p>	LC-MS[M+1]: 483.1, 485.1
T-163	 <p style="text-align: center;">T-163</p>	LC-MS[M+1]: 499.2
T-164	 <p style="text-align: center;">T-164</p>	LC-MS[M+1]: 517.1

T-165	 <p style="text-align: center;">T-165</p>	LC-MS[M+1]: 515.1
T-166	 <p style="text-align: center;">T-166</p>	LC-MS[M+1]: 479.2
T-170	 <p style="text-align: center;">T-170</p>	LC-MS[M+1]: 513.2
T-175	 <p style="text-align: center;">T-175</p>	LC-MS[M+1]: 489.2

参照专利 W02020093006A1 合成其专利中的化合物 compound101, 作为与本发明的对比例, 结构式如下:



compound101

5 试验例 1 酶活性试验

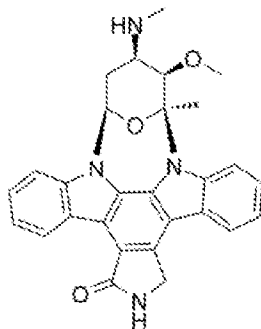
下面上述实施例部分化合物及对比例进行生物活性测试实验。

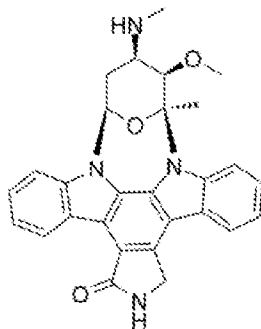
生物活性测试实验过程如下：

受试化合物 CDK7 激酶 IC₅₀ 值检测（在无锡佰翱得公司检测）。

1、化合物配制：

- 5 将化合物粉末溶解在 100%DMSO 中，配制成 10mM 储存液，将储存液进一步稀释成 0.5mM 作为起始浓度，并连续 3 倍稀释，从而获得 10 个不同浓度的化合物溶液，使用复孔检测，化合物和酶预孵育时间分别为 0 分钟和 60 分钟。以



- 10 Staurosporine 化合物(结构式为 ) 作为阳性对照,使用 Mobility shift assay 的方法,检测该化合物在 CDK7、CDK9、CDK12 和 CDK2 等 CDK 激酶上的活性。

2、激酶反应过程：

- 1) 化合物溶液及阳性对照用双蒸水稀释 8.3 倍后加至 384 孔板,每个浓度 2uL/孔；
- (2) 在化合物孔和阳性对照孔分别加 6nM CDK7/Cyclin H/MAT1 激酶溶液；
- 15 (3) 室温孵育 0 和 60 分钟；
- (4) 加入 2mM ATP 和 2pM 5-FAM-CDK7 肽底物 (5-FAM-YSPTSPSYSPTSPSYSPTSPSKKKK) 溶液 (CDK9 抑制反应使用 8 nM CDK9/Cyclin T1 聚合物及 2 pM 5-FAM GSRTPMY-NH2 肽底物； CDK12 抑制反应使用 50 nM CDK12 (aa686-1082)/Cyclin K 聚合物及 2 pM 5-FAM GSRTPMY-NH2 肽底物； CDK2 抑制反应使用 0.5 nM CDK2/Cyclin E1 聚合物及 2 pM 5-FAM-YSPTSPSYSPTSPSYSPTSPSKKKK 肽底物) ；
- 20 (5) 将 384 孔板 25℃ 孵育 30 分钟；
- (6) 加入 4uL 120 mM EDTA 停止激酶反应；
- (7) 用 Caliper/LabChip EZ Reader (Perkin Elmer) 读取转化率；
- 25 (8) 通过 GraphPad Prism 8 软件进行曲线拟合得到 IC₅₀ 数值。

通过上述检测,得到受试样品对 CDK7 激酶的抑制活性 IC₅₀ (nM) 值如表 1 所示,其中 A≤50nM; 50nM<B<500 nM; C≥500nM。

表 1

化合物	CDK7 激酶 IC ₅₀ (nM)	CDK2 激酶 IC ₅₀ (nM)	CDK9 激酶 IC ₅₀ (nM)	CDK12 激酶 IC ₅₀ (nM)
星形孢菌素 (Staurosporine)	C	A	B	C
T-01	A	C	C	C
T-02	B	C	C	C
T-03	A	C	C	C
T-04	A	C	C	C
T-05	A	C	C	C
T-06	A	C	C	C
T-07	A	C	C	C
T-08	A	C	C	C
T-09	A	C	C	C
T-10	A	C	C	C
T-11	A	C	C	C
T-12	A	C	C	C
T-13	A	C	C	C
T-14	A	C	C	C
T-15	A	C	C	C
T-16	A	C	C	C
T-17	A	C	C	C
T-18	A	C	C	C
T-19	A	C	C	C
T-20	B	C	C	C
T-21	B	C	C	C
T-22	B	C	C	C
T-23	B	C	C	C
T-24	A	C	C	C
T-25	B	C	C	C
T-26	B	C	C	C
T-27	A	C	C	C
T-28	B	C	C	C
T-29	C	C	C	C

T-30	C	NT	NT	NT
T-31	A	C	C	C
T-32	B	NT	NT	NT
T-33	B	NT	NT	NT
T-34	A	C	C	C
T-35	A	C	C	C
T-36	A	C	C	C
T-37	A	B	C	C
T-38	A	NT	NT	NT
T-39	B	NT	NT	NT
T-40	B	NT	NT	NT
T-41	B	NT	NT	NT
T-42	A	C	C	C
T-43	A	C	C	C
T-44	A	C	C	C
T-45	B	NT	NT	NT
T-46	B	NT	NT	NT
T-47	B	NT	NT	NT
T-48	A	C	C	C
T-49	A	NT	NT	NT
T-50	C	NT	NT	NT
T-51	C	NT	NT	NT
T-52	A	C	C	C
T-53	C	NT	NT	NT
T-54	B	NT	NT	NT
T-55	C	NT	NT	NT
T-56	B	NT	NT	NT
T-57	B	NT	NT	NT
T-58	B	NT	NT	NT
T-59	B	NT	NT	NT
T-60	A	C	C	C
T-61	B	NT	NT	NT
T-62	A	C	C	C
T-63	A	C	C	C
T-64	A	C	C	C

T-65	A	C	C	C
T-66	A	C	C	C
T-67	A	C	C	C
T-68	A	C	C	C
T-69	A	C	C	C
T-70	A	C	C	C
T-71	A	NT	NT	NT
T-72	A	NT	NT	NT
T-73	C	NT	NT	NT
T-74	C	NT	NT	NT
T-75	A	C	C	C
T-76	A	NT	NT	NT
T-77	A	NT	NT	NT
T-78	B	NT	NT	NT
T-79	A	C	C	C
T-80	A	C	C	C
T-81	A	C	C	C
T-82	A	C	C	C
T-83	A	NT	NT	NT
T-84	A	C	C	C
T-85	A	C	C	C
T-86	A	C	C	C
T-87	A	NT	NT	NT
T-88	A	C	C	C
T-89	A	NT	NT	NT
T-90	A	NT	NT	NT
T-91	A	NT	NT	NT
T-92	B	NT	NT	NT
T-93	A	NT	NT	NT
T-94	A	NT	NT	NT
T-95	A	NT	NT	NT
T-96	A	C	C	C
T-97	A	NT	NT	NT
T-99	A	NT	NT	NT
T-100	A	C	C	C

T-101	A	NT	NT	NT
T-102	A	C	C	C
T-102	A	C	C	C
T-103	A	NT	NT	NT
T-105	A	C	C	C
T-106	A	C	C	C
T-107	A	C	C	C
T-108	A	C	C	C
T-109	A	C	C	C
T-110	A	NT	NT	NT
T-111	A	NT	NT	NT
T-115	A	NT	NT	NT
T-117	A	NT	NT	NT
T-121	A	NT	NT	NT
T-122	A	NT	NT	NT
T-123	A	NT	NT	NT
T-126	A	NT	NT	NT
T-126	B	NT	NT	NT
T-127	A	C	C	C
T-128	A	C	C	C
T-129	B	C	C	C
T-130	B	C	C	C
T-131	B	C	C	C
T-132	A	C	C	C
T-133	B	NT	NT	NT
T-134	A	C	C	C
T-135	A	C	C	C
T-136	A	C	C	C
T-137	A	C	C	C
T-138	A	C	C	C
T-139	A	C	C	C
T-140	B	C	C	C
T-141	B	NT	NT	NT
T-142	A	C	C	C
T-143	B	C	C	C

T-144	B	NT	NT	NT
T-145	B	NT	NT	NT
T-146	B	C	C	C
T-147	B	NT	NT	NT
T-148	B	NT	NT	NT
T-149	B	C	C	C
T-150	A	C	C	C
T-151	B	C	C	C
T-152	B	NT	NT	NT
T-153	A	C	C	C
T-154	A	C	C	C
T-155	A	C	C	C
T-156	A	C	C	C
T-157	A	NT	NT	NT
T-158	A	NT	NT	NT
T-160	A	C	C	C
T-161	A	C	C	C
T-162	A	C	C	C
T-163	A	C	C	C
T-164	A	C	C	C
T-165	A	C	C	C
T-166	A	NT	NT	NT
T-167	A	NT	NT	NT
T-168	A	C	C	C
T-169	A	C	C	C
T-170	A	NT	NT	NT
T-171	A	NT	NT	NT
T-172	A	NT	NT	NT
T-173	A	NT	NT	NT
T-174	A	NT	NT	NT
T-175	A	NT	NT	NT

注：NT 代表没有测试

从上表可知，通过体外生物活性筛选，以星形孢菌素 (Staurosporine) 为对照品，本申请所合成的化合物对 CDK7 激酶均有很好的抑制能力，且有很好的选择性，

有望进一步开发成为用于调节 CDK7 激酶活性或治疗 CDK7 相关疾病方面的药物。

试验例 2 细胞抗增殖实验

一、实验材料和设备：

5 人乳腺癌细胞 MDA-MB 231, MDA-MB453, 卵巢癌细胞 OVCAR3 和 A2780, 结直肠癌细胞 HCT-116 和 WiDr 以及肺癌细胞 Calu-6 购于北京北纳创联生物科技有限公司。DMEM 培养基(Bio-Channel), DMSO(二甲基亚砜), MTT (噻唑蓝), 0.25% EDTA-Tripsin (胰酶消化液), 1xPBS (磷酸盐缓冲液, PH7.2), 96 孔板(Corning), 胎牛血清 (FBS), 10,000 U/mL 青霉素-G/链霉素, 高速冷冻离心机 (EPPENDORF
10 5810R), 酶联免疫检测仪 (Tecan Spark)。

二、实验准备：

1、细胞铺板

A) 肿瘤细胞在 37°C, 5% CO₂ 及饱和湿度的条件下, 在 DMEM (高糖, 含 10%FBS 和 100U/mL 青霉素-G/链霉素) 中培养至 80-90%密集度。

15 B) 去除 10cm 培养皿中的培养基;

C) 用 10 ml 1xPBS 润洗细胞一遍;

D) 加 4 ml 0.25% EDTA-Tripsin 放入 37 °C, 5% CO₂ 培养箱胰酶消化 5 分钟, 转移到 15 ml 离心管, 200g 离心 5 分钟, 弃上清得到细胞沉淀;

E) 用 4 ml DMEM 培养基重悬, 计数并调整到 50,000 细胞/ml。

20 F) 将细胞悬液加入 96 孔板每孔体积 100 μ L, 在 37°C, 5% CO₂ 培养箱中培养过夜。

2、化合物处理

化合物稀释

A) 配制受测化合物梯度稀释溶液: 将测试化合物分别配成 10mM 和 1mM 的
25 储液。先用 1 μ l 和 0.5 μ l 的 10mM 储液分别溶解于 1ml 无 DMSO 培养液中, 得到 10 和 5 μ M 浓度的稀释化合物。然后用 1.5 μ l 的 1mM 储液溶解于 1.5ml 的无 DMSO 培养液中, 得到 1 μ M 浓度的稀释化合物, 再以 0.025%DMSO 培养液进行 3 倍连续梯度稀释, 共 7 个浓度。上述所有稀释后的 10 个化合物浓度如下:

30 10 μ M, 5 μ M, 1 μ M, 333.33 nM, 111.11 nM, 37.03 nM, 12.35 nM, 4.15 nM, 1.37 nM, 0.46 nM

B) 充分混匀后分别取 100 μ L 培养化合物溶液替代细胞培养板中的培养液, 每

个浓度 4 个复孔；

C) 将细胞转移至培养箱孵育 3 天。

3、MTT 检测

A) 取出细胞培养板在生物安全柜中加入 5 mg/ml MTT 10 μ L；

5 B) 把细胞培养板放回培养箱继续孵育 3 小时；

C) 取出细胞培养板去除培养液，加入异丙醇（含 0.4 mM HCl，0.1% NP-40）
100 μ L，室温摇床 30 分钟；

D) 在 TECAN 酶联免疫检测仪上选择 570nm 波长测定吸光度值。

4、数据分析

10 使用如下公式计算存率(% Cell Viability)：

$$\%Cell\ Viability=100\% \times (Lum_Sample - Lum_LC) / (Lum_HC - Lum_LC)$$

Lum_HC: 0.1%DMSO 对照组细胞读数

Lum_Sample: 加入化合物的细胞读数

Lum_LC: 空白培养基读数

15 通过 GraphPad Prism 8 软件进行曲线拟合得到 IC50 数值。

如表 2 所示。

表 2

化合物	MDA-MB 231 (nM)	MDA-MB453 (nM)	OVCAR3 (nM)	A2780 (nM)	HCT-116 (nM)	WiDr (nM)	Calu-6 (nM)
T-01	144.9	51.87	41.79	7.97	62.45	12.21	68.89
T-17	NT	NT	NT	4.76	NT	26.77	NT
T-34	573	120.2	215	8.73	NT	NT	NT
T-36	470.8	115.9	197.4	NT	NT	NT	208.8
T-37	52.67	10.84	25.15	7.65	47.81	13.76	40.09
T-42	181.1	77.88	98.37	12.31	136.8	22.22	109.8
T-52	119.3	17.73	51.06	16.15	89.18	28.34	106.8
T-62	75.5	23.76	38.76	12.5	55.43	6.35	57.01
T-70	NT	NT	NT	4.47	NT	45.49	NT
T-79	144.1	53.14	69.77	14.18	35.3	16.34	113.8
T-81	NT	NT	55.5	1.26	NT	NT	NT
T-91	NT	NT	80.2	8.75	NT	NT	NT
T-98	NT	NT	127.0	5.55	NT	NT	NT
T-99	NT	NT	53.4	1.54	NT	NT	NT
T-122	NT	NT	NT	0.54	NT	NT	NT
T-128	NT	NT	9.08	8.68	NT	NT	NT
T-132	NT	NT	100.3	4.52	NT	NT	NT

T-135	NT	NT	161.4	4.61	NT	NT	NT
T-142	NT	NT	120.1	5.05	NT	NT	NT
T-150	NT	NT	160.7	13.5	NT	NT	NT
T-156	NT	NT	NT	1.23	NT	NT	NT
Compound 101	1662	112.5	245.8	8.76	88.8	11.17	207.4

注：NT 代表未测试

由表 2 可以看出，本发明化合物对人乳腺癌细胞 MDA-MB 231, MDA-MB453, 卵巢癌 OVCAR3 和 A2780, 结直肠癌细胞 HCT-116 和 WiDr, 以及肺癌细胞 Calu-6 均有非常好的抑制作用，且比专利 W02020093006A1 中最好的化合物 compound101 的活性要好。

试验例 3 化合物药代动力学实验

本发明化合物 T-01 与对照化合物(专利 W02020093006A1 中化合物 compound101)做的口服给药的头对头的药代动力学对比。

10 大鼠药代动力学实验方案

(1) 所需动物：健康成年 SD 大鼠，雄性，3 只，6-8 周龄；体重 200-300 克。

(2) 所需设备：分析天平、动物体重秤、磁力搅拌器、冷冻离心机、单道手动移液器等。

(3) 所需试剂：EDTA-Na₂ 抗凝剂等。称取 EDTA-Na₂ 11.2 g，置于试剂瓶中，加入生理盐水 100 mL，振荡使完全溶解。配制完成后分装入 1.5 mL 离心管中，每支 20 μ L，用于全血样品采集。

(3) 精密称量约 10 mg 的待测样品，加入换算后 5%的 DMSO 溶解，再加入百分之 30 的 PEG400 和 65%的 (10%Hp- β -CD in PBS) 超声，涡旋混匀，获得浓度为 1 mg/mL 的溶液；临用前新鲜配制。

(4) 吸取 0.1mL 样品于 1.5 mL 离心管中，于-80° C 保存，用于给药溶液浓度分析。

(5) 动物饲养于大鼠笼中，开试验前一天开始禁食(不少于 10 h)不禁水；试验当天分别称重、并于尾部标记。给药前分别采集空白血。采血方式采用尾静脉取血。

(6) 给药途径：灌胃(p.o.)；给药剂量：10 mg/kg；给药体积：10mL/kg。

(7) 操作流程：用带防咬手套的左手将大鼠捉拿，使其直立，将 16 号灌胃针从口中喉咙处伸入，试探能感受到无明显阻力的情况下进针，再将药物注射入胃中即可。

(8) 受试动物分别于给药前及给药后 0.5 h, 1 h, 2h, 4 h, 6 h, 8h, 12h, 24 h 采集全血 0.2 ml 于 EDTA-Na₂ 抗凝管中，上下颠倒 3-4 次混匀，于 4° C 10000 g 离心 5 min 分离血浆，于 -80° C 保存待测。采血方式采用尾静脉取血。

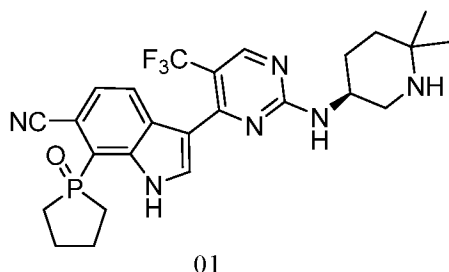
(9) 建立 LC-MS/MS 法测定血浆中的原形药物浓度，绘制血药浓度-时间曲线，并采用非房室模型计算主要药动学参数。

(10) T-01 与参照化合物的药代动力学参数具体如图 1 所示(其中，纵坐标为药物在血浆中的浓度)。

从图 1 可以看出，本发明的化合物比参照化合物 (compound101) 有更好的药代动力学参数，无论是从血药浓度 C_{max} 还是在 AUC 上都比参照化合物要好 5 倍左右。

15 制备实施例 1

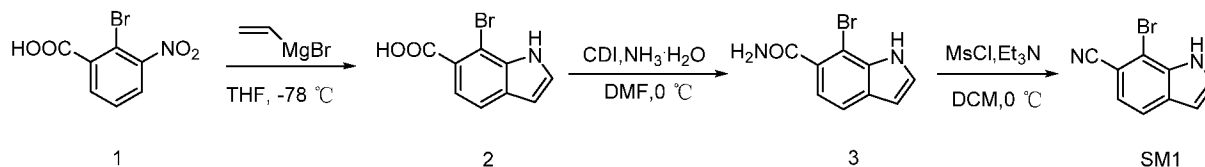
本发明合成的化合物：



实验过程如下：

一、中间体 SM1 的合成

20 合成路线如下：



1、化合物 2 的合成

在 2 L 三口烧瓶中氮气保护下加入 730 mL (6 eq) 乙烯基溴化镁，液氮-乙醇降温至 -78 °C，将 30 g 化合物 1 溶解在 700 mL 无水四氢呋喃中，并搅拌下缓慢滴加入反应瓶，保持温度不高于 -70 °C，滴加完毕后缓慢升至室温，搅拌过夜。TLC 显示无原料，目标产物点为主点。加氯化铵水溶液淬灭，稀盐酸调 pH 至 2，乙酸

乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，减压旋至有大量固体析出时，减压抽滤，得滤饼 16 g 化合物 2。LC-MS[M+1]: 240、242。

2、化合物 3 的合成

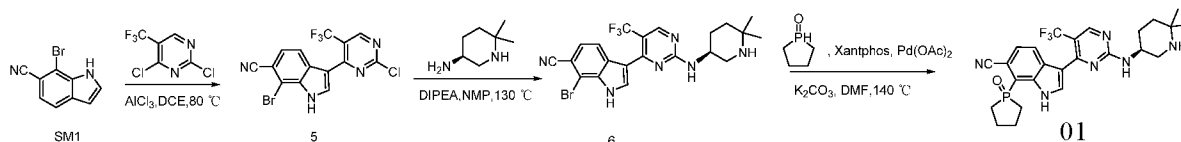
在 100 mL 三口烧瓶中将 8 g 化合物 2 溶解在 15 mL 的 DMF 中，冰浴降温至 0 °C，搅拌下缓慢加入 11 g (2 eq) CDI, 搅拌反应 1 h 后，冰浴下缓慢加入 50 mL 氨水 (10 eq), TLC 监测反应至完全。加水，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，旋干，柱层析得 6 g 化合物 3。LC-MS[M+1]: 239、241。

3、中间体 SM1 的合成

在 100 mL 三口烧瓶中将 6 g 化合物 3 和 25.5 g (10 eq) 三乙胺溶于 DCM 中，冰浴降温至 0 °C，搅拌下加入 23 g (8 eq) 甲磺酰氯，室温过夜，TLC 监测反应至完全。乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，旋干，柱层析分离，得 3.3 g 化合物 4。LC-MS[M+1]: 221、223。

二、化合物 01 的合成

合成路线如下：



15

1、化合物 5 的合成

在 100 mL 圆底烧瓶中将 9 g (3 eq) 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶溶于 150 mL DCE 中，搅拌下加入 3 g (1.5 eq) 无水三氯化铝，氮气保护下升温至 80 °C，搅拌半小时。降至室温，加入 3 g 化合物 SM1，升温至 80 °C，TLC 监测反应至完全。该反应产物有两种位置异构体存在，含量比接近为 3:1。加水，乙酸乙酯萃取，减压旋至有大量固体析出，减压抽滤得单一构型化合物 5 的滤饼 1.2 g，滤液通过柱层析分离得 1.6 g 两种构型混合的化合物 5。LC-MS[M+1]: 401、403。

20

2、化合物 6 的合成

在 100 mL 圆底烧瓶中加入 1.2 g 化合物 5，1 g (1.2 eq) (S)-6,6-二甲基哌啶-3-胺，1.5 g (4 eq) DIPEA, 6 mL N-甲基吡咯烷酮，氮气保护下，搅拌升温至 130 °C 反应 3 h，TLC 监测反应至完全。加水，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥有机相，柱层析分离得 1.2 g 化合物 6。LC-MS[M+1]: 493、495。

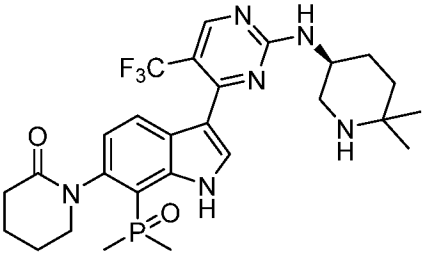
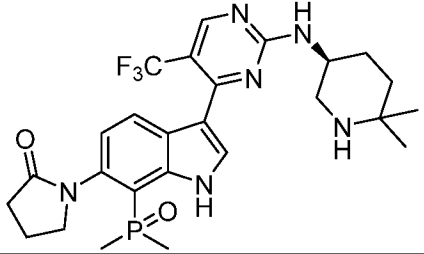
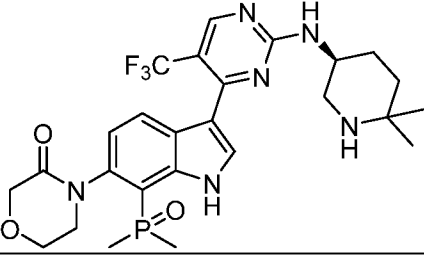
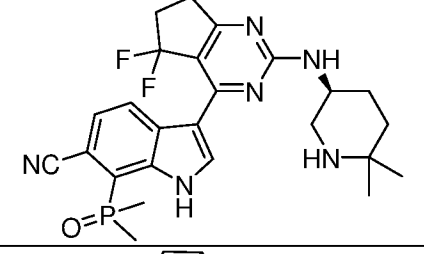
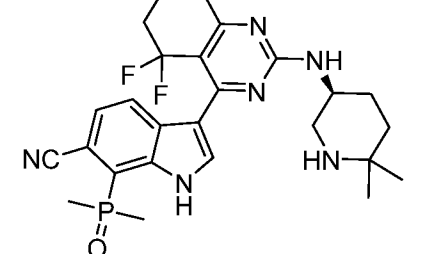
25

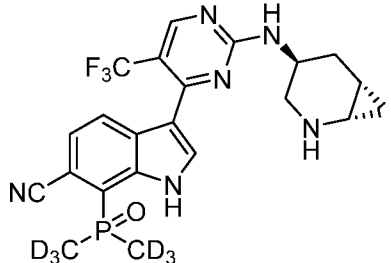
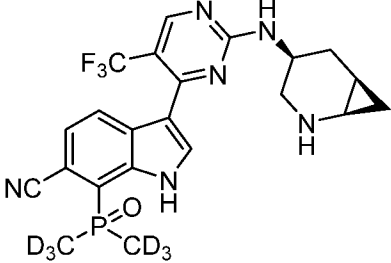
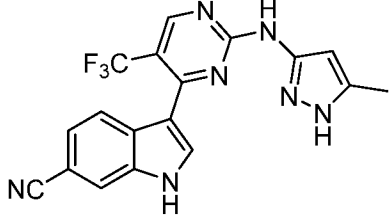
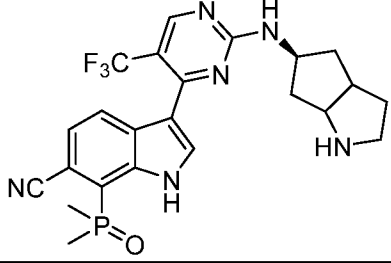
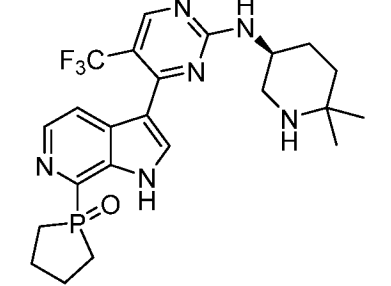
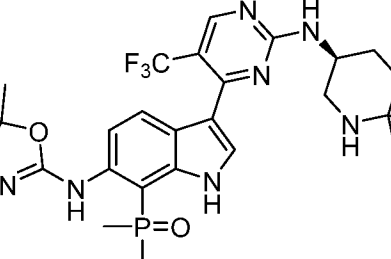
3、化合物 01 的合成

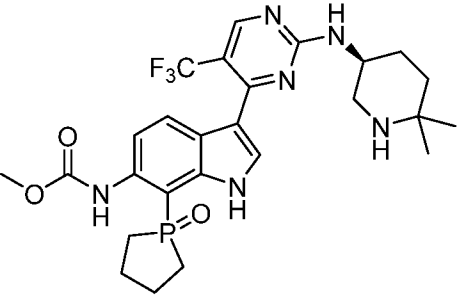
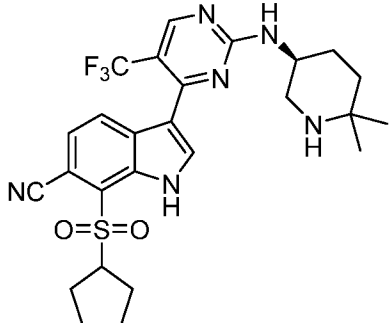
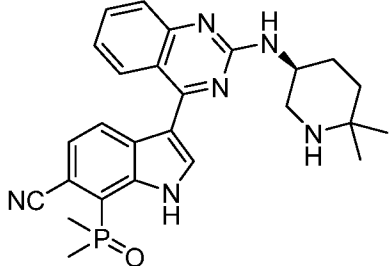
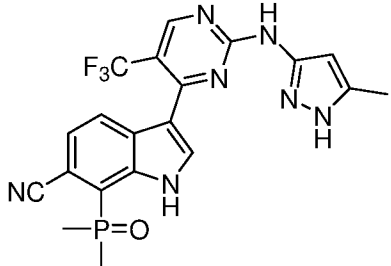
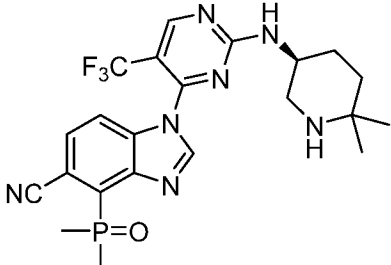
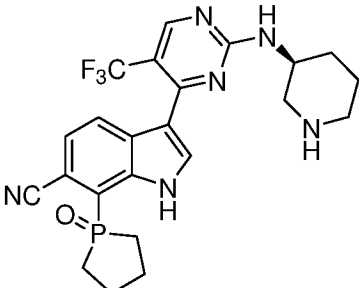
在 100 mL 三口烧瓶中加入 0.1 g 化合物 6, 0.02 g (1.2 eq) 二甲基氧磷, 0.03 g (0.2 eq) Xantphos, 0.09 g (2 eq) 磷酸三钾, 0.005 g (0.1 eq) 醋酸钯, 1 mL DMF, 氮气保护, 升温至 140 °C, TLC 监测反应至完全。加入水和乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 柱层析分离, 得 5 mg 化合物 01。LC-MS[M+1]: 517。

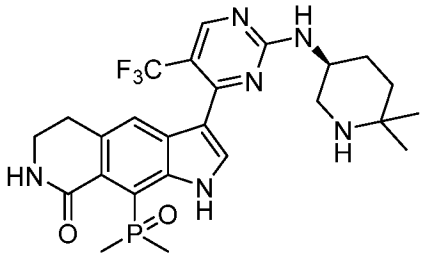
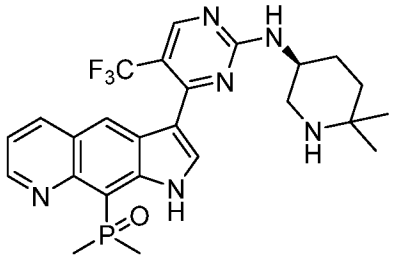
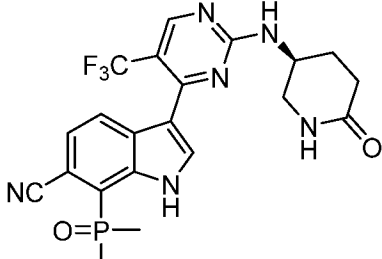
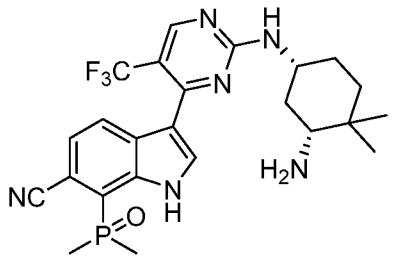
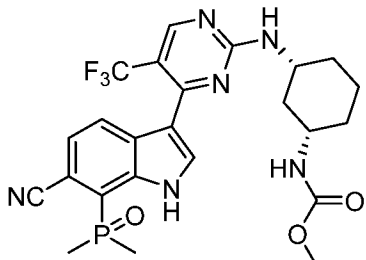
5

参照制备实施例 1 的方法一的方法或参照方法二, 合成了如下化合物:

化合物编号	化合物结构	表征数据
02		LC-MS[M+1]: 563
03		LC-MS[M+1]: 549
04		LC-MS[M+1]: 565
08		LC-MS[M+1]: 499
09		LC-MS[M+1]: 513

<p>10</p>		<p>LC-MS [M+1]: 481</p>
<p>11</p>		<p>LC-MS [M+1]: 481</p>
<p>12</p>		<p>LC-MS [M+1]: 384</p>
<p>13</p>		<p>LC-MS [M+1]: 489</p>
<p>14</p>		<p>LC-MS [M+1]: 493</p>
<p>18</p>		<p>LC-MS [M+1]: 578</p>

<p>20</p>		<p>LC-MS [M+1]: 565</p>
<p>23</p>		<p>LC-MS [M+1]: 547</p>
<p>24</p>		<p>LC-MS [M+1]: 473</p>
<p>28</p>		<p>LC-MS [M+1]: 460</p>
<p>31</p>		<p>LC-MS [M+1]: 492</p>
<p>32</p>		<p>LC-MS [M+1]: 489</p>

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

试验例 1 酶活性试验

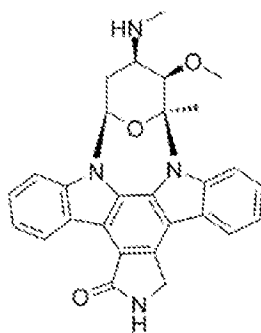
下面上述实施例部分化合物及对比例进行生物活性测试实验。

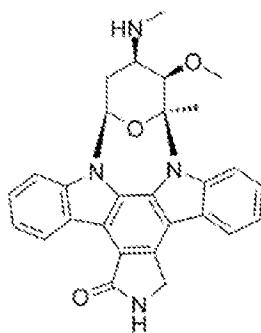
生物活性测试实验过程如下：

5 受试化合物 CDK7 激酶 IC₅₀ 值检测（在无锡佰翱得公司检测）。

1、化合物配制：

将化合物粉末溶解在 100% DMSO 中，配制成 10mM 储存液，将储存液进一步稀释成 0.5mM 作为起始浓度，并连续 3 倍稀释，从而获得 10 个不同浓度的化合物溶液，使用复孔检测，化合物和酶预孵育时间分别为 0 分钟和 60 分钟。以



Staurosporine 化合物(结构式为 ) 作为阳性对照,使用 Mobility shift assay 的方法,检测该化合物在 CDK7、CDK9、CDK12 和 CDK2 等 CDK 激酶上的活性。

2、激酶反应过程:

- 5 1) 化合物溶液及阳性对照用双蒸水稀释 8.3 倍后加至 384 孔板,每个浓度 2uL/孔;
 - (2) 在化合物孔和阳性对照孔分别加 6nM CDK7/Cyclin H/MAT1 激酶溶液;
 - (3) 室温孵育 0 和 60 分钟;
 - (4) 加入 2mM ATP 和 2pM 5-FAM-CDK7 肽底物
 - 10 (5-FAM-YSPTSPSYSPTSPSYSPTSPSKKKK) 溶液 (CDK9 抑制反应使用 8 nM CDK9/Cyclin T1 聚合物及 2 pM 5-FAM GSRTPMY-NH2 肽底物; CDK12 抑制反应使用 50 nM CDK12 (aa686-1082)/Cyclin K 聚合物及 2 pM 5-FAM GSRTPMY-NH2 肽底物; CDK2 抑制反应使用 0.5 nM CDK2/Cyclin E1 聚合物及 2 pM 5-FAM-YSPTSPSYSPTSPSYSPTSPSKKKK 肽底物) ;
 - 15 (5) 将 384 孔板 25℃ 孵育 30 分钟;
 - (6) 加入 4uL 120 mM EDTA 停止激酶反应;
 - (7) 用 Caliper/LabChip EZ Reader (Perkin Elmer) 读取转化率;
 - (8) 通过 GraphPad Prism 8 软件进行曲线拟合得到 IC₅₀ 数值。
- 通过上述检测,得到受试样品对 CDK7 激酶的抑制活性 IC₅₀ (nM) 值如表 3 所示,
- 20 其中 A ≤ 10nM; 10nM < B < 500 nM; C ≥ 500nM。

表 3

化合物	CDK7 激酶 IC ₅₀ (nM)
星形孢菌素 (Staurosporine)	A
01	A
02	A

12	B
14	A
20	A
23	A
24	B
28	A
31	A
48	A
66	A

从上表可知，通过体外生物活性筛选，以星形孢菌素 (Staurosporine) 为对照品，本申请所合成的化合物对 CDK7 激酶均有很好的抑制能力，有望进一步开发成为用于调节 CDK7 激酶活性或治疗 CDK7 相关疾病方面的药物。

5 试验例 2 细胞抗增殖实验

一、实验材料和设备：

人乳腺癌细胞 MDA-MB 231, MDA-MB453, 卵巢癌细胞 OVCAR3, 结直肠癌细胞 HCT-116 和肺癌细胞 NCI-H209 购于北京北纳创联生物科技有限公司。DMEM 培养基 (Bio-Channel), DMSO (二甲基亚砜), MTT (噻唑蓝), 0.25% EDTA-Tripsin (胰酶消化液), 1xPBS (磷酸盐缓冲液, PH7.2), 96 孔板 (Corning), 胎牛血清 (FBS), 10,000 U/mL 青霉素-G/链霉素, 高速冷冻离心机 (EPPENDORF 5810R), 酶联免疫检测仪 (Tecan Spark)。

二、实验准备：

1、细胞铺板

15 A) 肿瘤细胞在 37°C, 5% CO₂ 及饱和湿度的条件下, 在 DMEM (高糖, 含 10%FBS 和 100U/mL 青霉素-G/链霉素) 中培养至 80-90% 密集度。

B) 去除 10cm 培养皿中的培养基;

C) 用 10 ml 1xPBS 润洗细胞一遍;

20 D) 加 4 ml 0.25% EDTA-Tripsin 放入 37 °C, 5% CO₂ 培养箱胰酶消化 5 分钟, 转移到 15 ml 离心管, 200g 离心 5 分钟, 弃上清得到细胞沉淀;

E) 用 4 ml DMEM 培养基重悬, 计数并调整到 50,000 细胞/ml。

F) 将细胞悬液加入 96 孔板每孔体积 100 μ L, 在 37°C, 5% CO₂ 培养箱中培养

过夜。

2、化合物处理

化合物稀释

A) 配制受测化合物梯度稀释溶液： TY 2600 1 mM, TY 2601 1 mM, TY-2648a 1 mM, TY-2648b 1 mM 和 TY-2650 1 mM 储液。然后用 1.5 μ l 储液溶解于 1.5ml 无 DMSO 培养液中，再以 0.1% DMSO 培养液进行 3 倍连续梯度稀释，共 9 个浓度，稀释后化合物浓度如下：

333.33 nM, 111.11 nM, 37.03 nM, 12.35 nM, 4.15 nM, 1.37 nM, 0.46 nM, 0.15 nM

10 B) 充分混匀后分别取 100 μ L 培养化合物溶液替代细胞培养板中的培养液，每个浓度 4 个复孔；

C) 将细胞转移至培养箱孵育 3 天。

3、MTT 检测

A) 取出细胞培养板在生物安全柜中加入 5 mg/ml MTT 10 μ L；

15 B) 把细胞培养板放回培养箱继续孵育 3 小时；

C) 取出细胞培养板去除培养液，加入异丙醇（含 0.4 mM HCl, 0.1% NP-40 ）100 μ L，室温摇床 30 分钟；

D) 在 TECAN 酶联免疫检测仪上选择 570nm 波长测定吸光度值。

4、数据分析

20 使用如下公式计算存率(% Cell Viability) :

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

Lum_HC: 0.1%DMSO 对照组细胞读数

Lum_Sample: 加入化合物的细胞读数

Lum_LC: 空白培养基读数

25 通过 GraphPad Prism 8 软件进行曲线拟合得到 IC50 数值。

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

表 4

化合物	MDA-MB 231 (nM)	MDA-MB453 (nM)	OVCAR3 (nM)	HCT-116 (nM)
01	B	B	B	B
14	B	B	B	B
20	B	B	B	B

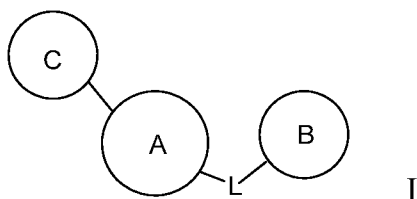
31	B	B	B	B
48	B	B	B	B

由表 4 可以看出,本发明化合物对人乳腺癌细胞 MDA-MB 231, MDA-MB453, 卵巢癌 OVCAR3 , 结直肠癌细胞 HCT-116 均有非常好的抑制作用。

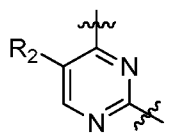
- 5 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考,就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解,在阅读了本发明的上述讲授内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

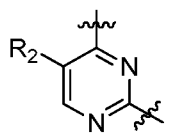
权 利 要 求

1、一种用作 CDK7 激酶抑制剂的化合物，其特征在于，所述化合物为式 I 化合物、或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药，



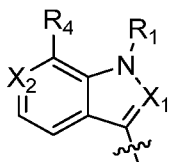
其中：



环 A 为 ，其中，R₂ 选自下组：卤素、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基；

环 B 选自取代或未取代的下组基团：含 1-3 个选自 N、O、S、S(O)或 S(O)₂ 的 4-7 元杂环基、含 1-3 个选自 N、O、S、S(O)或 S(O)₂ 的 5-9 元杂桥环烷基、5-9 元桥环烷基、含 1-3 个选自 N、O、S、S(O)或 S(O)₂ 的 6-10 元杂螺环烷基、6-10 元螺环烷基、含 1-3 个选自 N、O、S、S(O)或 S(O)₂ 的 6-10 元杂并环烷基、6-10 元并环烷基、含 1-3 个选自 N、O、S、S(O)或 S(O)₂ 的 5-6 元杂芳基、C6-C10 芳基；

L 选自下组：O、NR₁、-NR₁-(C1-C6 亚烷基)-；

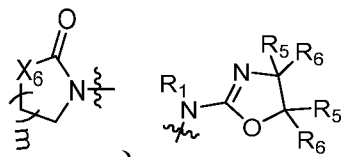


15 环 C 为 ；其中，

X₁ 选自下组：N、CH；

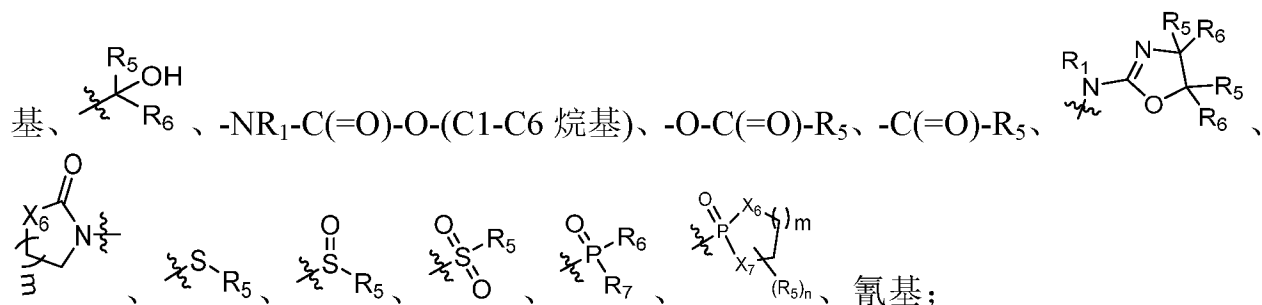
X₂ 选自下组：N、CR₂'；

R₂' 独立地选自取代或未取代的下组基团：氢、氨基、-NR₁-C(=O)-O-(C1-C6 烷基)、-NR₁-C(=O)-R₅、-NR₁-C(=O)-O-C1-C6 亚烷基-X₈-C1-C6 烷基、-O-C(=O)-NR₁R₅、



20 、羟基；

R₄ 选自取代或未取代的下组基团：H、卤素、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、C1-C6 杂烷基、C3-C6 环烷基、C3-C6 环烷氧基、卤代 C3-C6 环烷基、C6-C10 芳基、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 3-8 元杂环烷



R_1 独立地选自取代或未取代的下组基团：氢、氨基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{C}1-\text{C}6 \text{ 烷基})$ 、 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷基、卤代 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷基、 $\text{C}1-\text{C}6$ 杂烷基、 $\text{C}3-\text{C}6$ 环烷基、卤代 $\text{C}3-\text{C}6$ 环烷基、 $\text{C}6-\text{C}10$ 芳基、含 1、2 或 3 个选自 N 、 O 、 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、含 1、2 或 3 个选自 N 、 O 、 S 的杂原子的 3-8 元杂环烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_8\text{R}_9$ ；

5 各 R_5 、 R_6 、 R_7 独立地选自下组：氢、 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷基、卤代 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷基、含 1、2 或 3 个选自 N 、 O 、 S 的 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷基、 $\text{C}3-\text{C}6$ 环烷基、卤代 $\text{C}3-\text{C}6$ 环烷基、 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷胺基、 $\text{C}3-\text{C}6$ 环烷胺基、含 1、2 或 3 个选自 N 、 O 、 S 的杂原子的 3-8 元杂环烷基、 $\text{C}6-\text{C}10$ 芳基、含 1、2 或 3 个选自 N 、 O 、 S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、 NR_8R_9 ；

各 R_8 、 R_9 独立地选自下组：氢、 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷基；

各 X_6 和 X_7 独立地选自下组： O 、 CR_5R_6 、 NR_1 ；

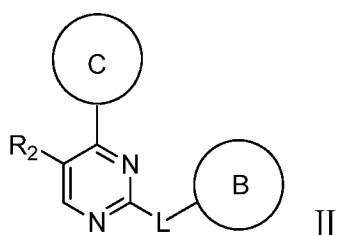
各 X_8 独立地选自下组： N 、 O 、 S ；

m 选自下组：0、1、2、3；

15 各 n 独立地选自下组：0、1、2、3、4 或 5；

所述取代独立地指被选自下组的基团取代： $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{C}1-\text{C}6 \text{ 烷基})$ 、氨基、卤代或未取代的 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷基、 $=\text{O}$ 、羟基、 $-\text{NH}(\text{C}1-\text{C}6 \text{ 烷基})$ 。

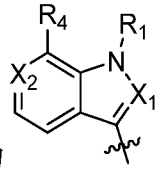
20 2、如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述化合物为式 II 化合物、或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药，



R_2 选自三氟甲基、氯、溴、甲基、乙基或异丙基；

25 环 B 选自取代或未取代的下组基团：含 1-3 个选自 N 、 O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$ 的 4-7 元杂环基、含 1-3 个选自 N 、 O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$ 的 5-9 元杂桥环烷基、5-9 元桥环烷基、含 1-3 个选自 N 、 O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$ 的 6-10 元杂螺环烷基、6-10 元螺环烷基、含 1-3 个选自 N 、 O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$ 的 6-10 元杂并环烷基、6-10 元并环烷基、含 1-3 个选自 N 、 O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$ 的 5-6 元杂芳基、5-6 元芳基；

L 选自下组： O 、 NR_1 、 $-\text{NR}_1-(\text{C}1-\text{C}6 \text{ 亚烷基})-$ ；

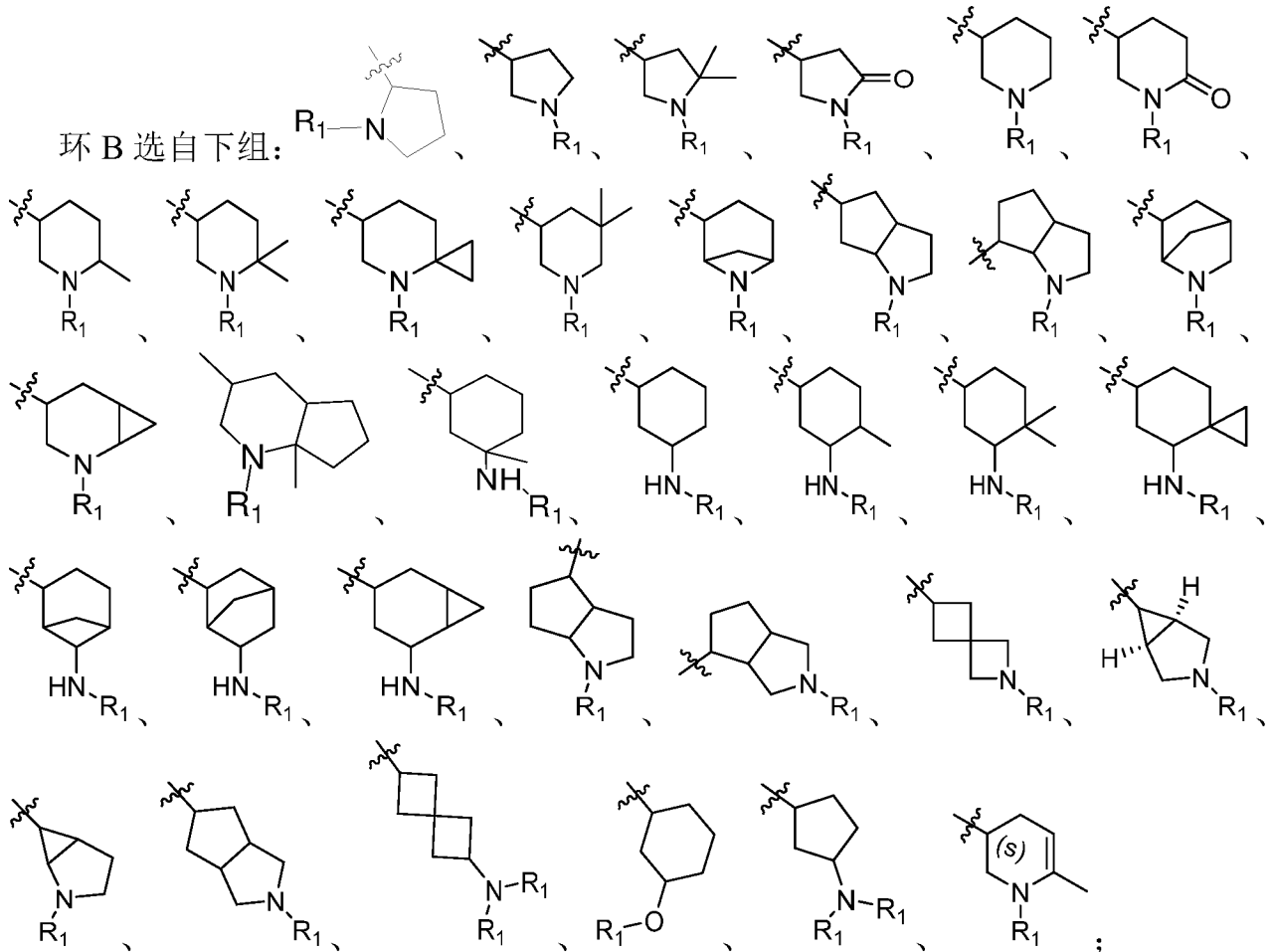


环 C 为

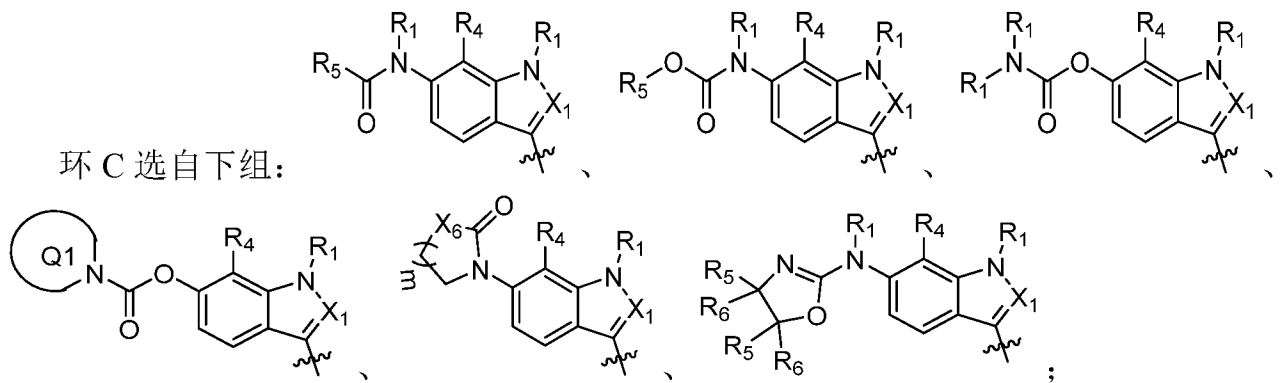
其中, R_1 、 R_4 、 X_1 、 X_2 如权利要求 1 所定义。

3、如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于,

5 环 B 选自下组:



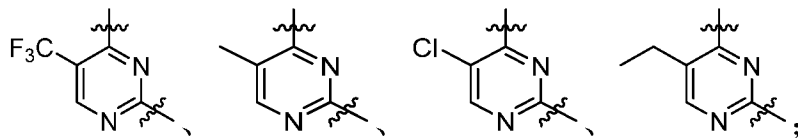
10 环 C 选自下组:

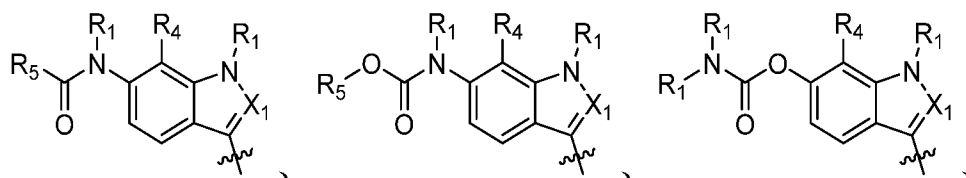


其中, R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 X_1 、 X_2 、 X_6 、 m 如权利要求 1 所定义, Q_1 为 3-7 元环。

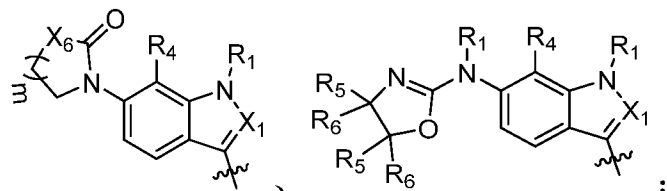
4、如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于,

环 A 选自下组:

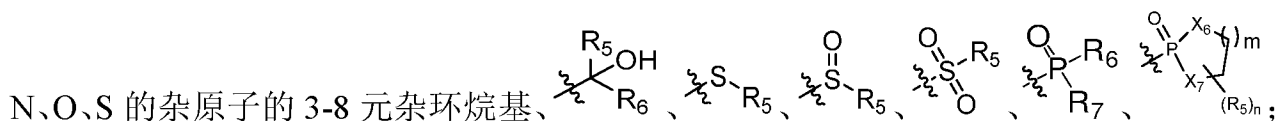




环 C 选自下组:

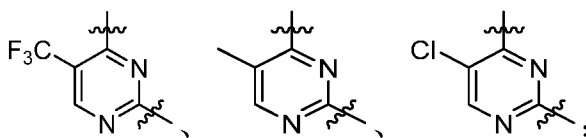


R₄ 选自下组: H、卤素、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、C1-C6 杂烷基、C3-C6 环烷基、卤代 C3-C6 环烷基、C6-C10 芳基、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、含 1、2 或 3 个选自

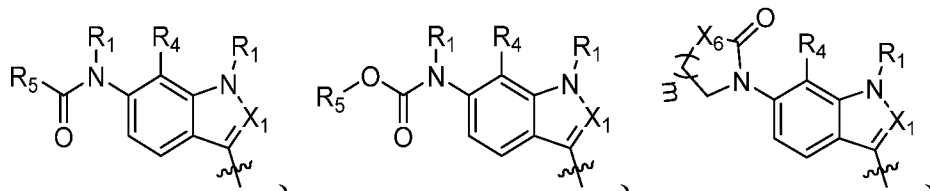


其中, R₁、R₅、R₆、R₇、X₁、X₆、X₇、m、n 如权利要求 1 所定义。

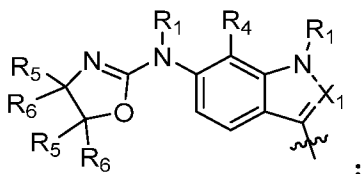
5、如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物选自下组:



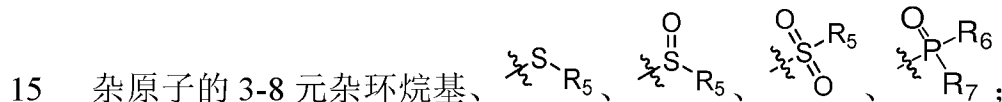
环 A 选自下组:



10 环 C 选自下组:



R₄ 选自下组: H、卤素、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、卤代 C3-C6 环烷基、C6-C10 芳基、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的



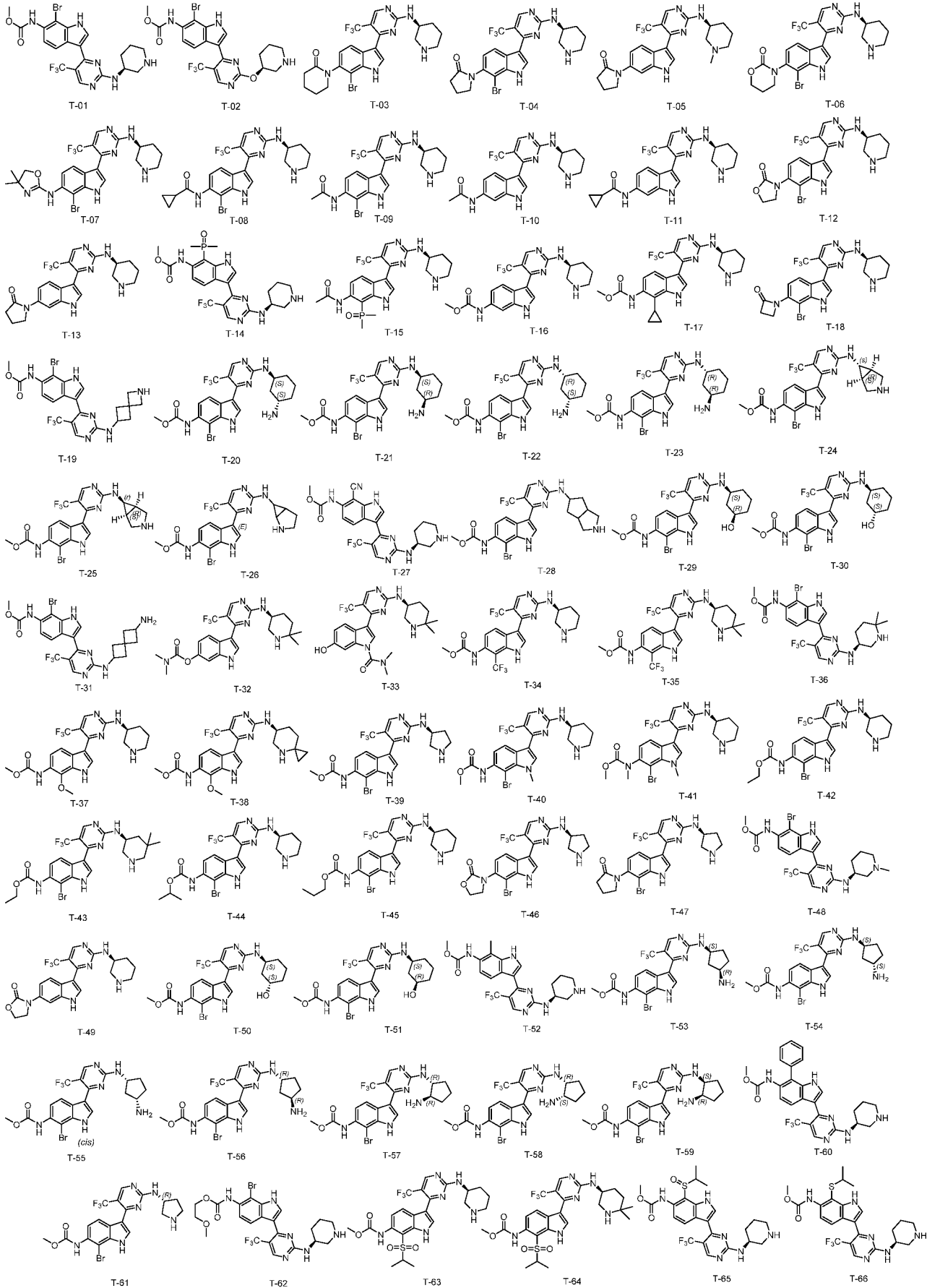
L 选自下组: O、NR₁;

其中, R₁、R₅、R₆、R₇、X₁、X₆、m 如权利要求 1 所定义。

6、如权利要求 5 所述的化合物, 其特征在于, R₄ 选自下组: H、卤素、C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C1-C6 烷氧基、卤代 C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、卤代 C3-C6 环烷基、C6-C10 芳基、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 5-10 元杂芳基、含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的杂原子的 3-8 元杂环烷基;

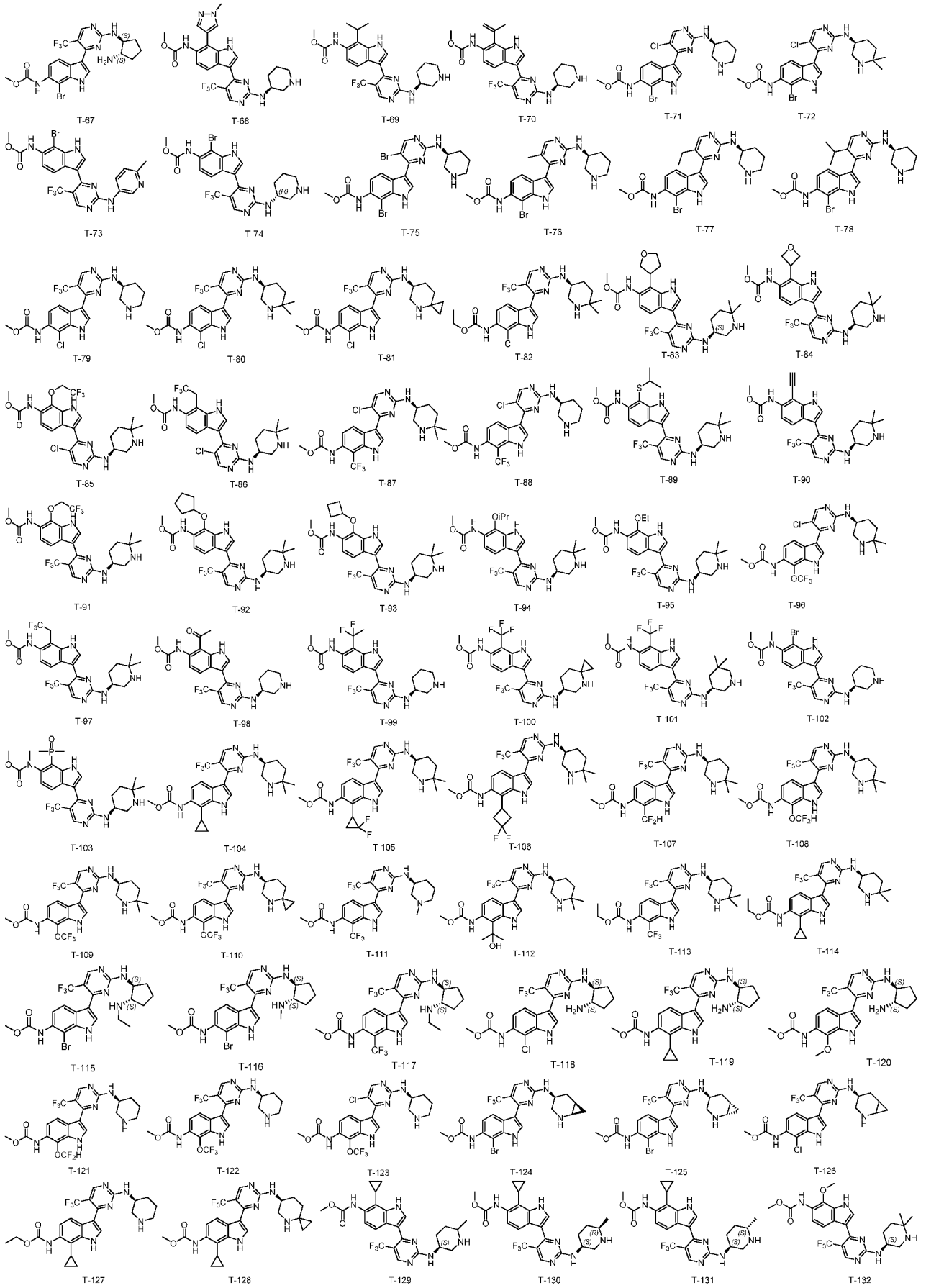
L 为 NH。

7、如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物选自下组:



5

10



5

10

10、一种权利要求 1 所述的化合物的用途，其特征在于，用于制备用于调节 CDK7 激酶活性或预防和/或治疗 CDK7 相关疾病的药物。

11、如权利要求 10 所述的用途，其特征在于，所述 CDK7 相关疾病选自下组：炎症、癌症、心血管疾病、感染、免疫性疾病、代谢性疾病。

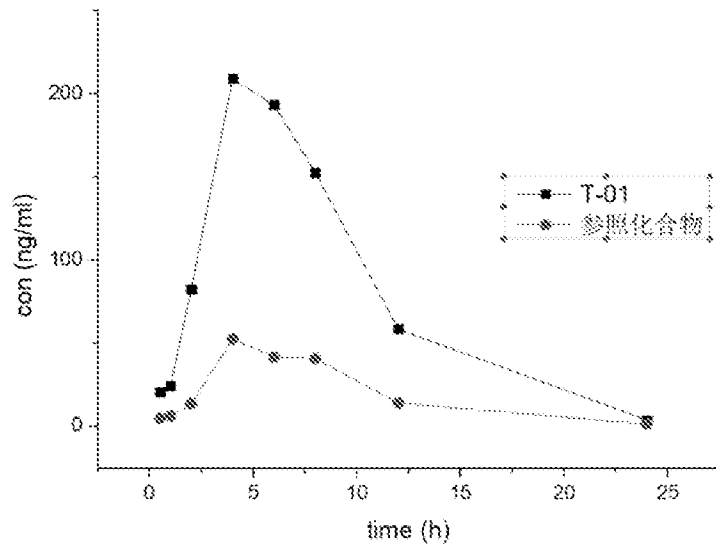


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/108429

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 401/14(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; C07F 9/6558(2006.01)i; C07F 9/6561(2006.01)i; C07F 9/6568(2006.01)i; C07F 9/6574(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61K 31/675(2006.01)i; A61K 31/5025(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D C07F A61P A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, CNTXT, VEN, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, 万方, Web of Science, 百度学术, Registry, Caplus, Marpat, 浙江同源康医药股份有限公司, 梁阿朋, 李钧, 董胜利, 吴豫生, 李美华, 牛成山, 徐宇, 细胞周期蛋白依赖性激酶, 嘧啶, 吡啶, 吡唑, 苯并吡唑, CDK-7, cyclin-dependent kinase, pyrimidine, indole, indazole.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 112661745 A (ZHEJIANG TONGYUANKANG MEDICINE CO., LTD.) 16 April 2021 (2021-04-16) paragraphs 0006-0070, 0073, 0079-0085	1-11
PX	WO 2021087138 A1 (SYROS PHARMACEUTICALS INC.) 06 May 2021 (2021-05-06) pages 1-4, page 50, description figure 1	1-11
X	CN 110036004 A (SYROS PHARMACEUTICALS, INC.) 19 July 2019 (2019-07-19) paragraphs 0048, 0071-0089, 0177, 0202-204, pages 40, 43-47, 50, 52, 157, description figure 1	1-11
X	WO 2016058544 A1 (SYROS PHARMACEUTICALS INC. et al.) 21 April 2016 (2016-04-21) paragraphs 378, 397, 435, 440, 445, 452, paragraphs 50, 72-76, 101, 127, 130-135	1-11
X	CN 105849099 A (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.) 10 August 2016 (2016-08-10) paragraphs 951, 1020	1-2
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 October 2021		Date of mailing of the international search report 03 November 2021
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Mahbub Alam et al. "Synthesis and SAR of aminopyrimidines as novel c-Jun N-terminal kinase (JNK) inhibitors" <i>Bioorganic Medicinal Chemistry Letters</i> , Vol. 17, No. 12, 30 March 2007 (2007-03-30), ISSN: 0960-894X, pages 3463-3467, particularly page 3465, table 1	1-2
X	WO 2020093011 A1 (SYROS PHARMACEUTICALS INC. et al.) 07 May 2020 (2020-05-07) PP. 1-4, 20 and 30	1-2, 8-11
A	WO 2019143719 A1 (SYROS PHARMACEUTICALS INC.) 25 July 2019 (2019-07-25) entire document	1-11
A	WO 2019143730 A1 (SYROS PHARMACEUTICALS INC.) 25 July 2019 (2019-07-25) entire document	1-11
A	CN 101723936 A (SHANGHAI GENOMICS, INC.) 09 June 2010 (2010-06-09) entire document	1-11
A	CN 111393415 A (SUZHOU XINNUOWEI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 10 July 2020 (2020-07-10) entire document	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/108429

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	112661745	A	16 April 2021	None	
WO	2021087138	A1	06 May 2021	None	
CN	110036004	A	19 July 2019	MX	2019000527 A 12 August 2019
				KR	20190038841 A 09 April 2019
				SG	11201900328 W A 27 February 2019
				EP	3484871 A1 22 May 2019
				RU	2019103870 A 14 August 2020
				RU	2019103870 A3 09 November 2020
				AU	2017295863 A1 07 February 2019
				BR	112019000716 A2 07 May 2019
				WO	2018013867 A1 18 January 2018
				WO	2018013867 A8 15 November 2018
				JP	2019527217 A 26 September 2019
				IL	264222 D0 28 February 2019
				CA	3030795 A1 18 January 2018
WO	2016058544	A1	21 April 2016	US	2017327496 A1 16 November 2017
				US	10308648 B2 04 June 2019
				US	2021061803 A1 04 March 2021
				US	2019337940 A1 07 November 2019
				US	10865206 B2 15 December 2020
CN	105849099	A	10 August 2016	WO	2015058140 A1 23 April 2015
				CA	2927920 A1 23 April 2015
				US	2019031642 A1 31 January 2019
				US	10906889 B2 02 February 2021
				JP	2016533379 A 27 October 2016
				JP	6491202 B2 27 March 2019
				AU	2014337044 A1 05 May 2016
				US	2016264554 A1 15 September 2016
				US	10047070 B2 14 August 2018
				EP	3057956 A1 24 August 2016
				EP	3057956 B1 05 May 2021
				AU	2019200372 A1 07 February 2019
				AU	2019200372 B2 23 July 2020
WO	2020093011	A1	07 May 2020	US	2020190126 A1 18 June 2020
				US	10738067 B2 11 August 2020
				SG	11202104438V A 28 May 2021
				IL	282737 D0 30 June 2021
				CA	3118324 A1 07 May 2020
				AU	2019374142 A1 27 May 2021
				AU	2019371454 A1 27 May 2021
				CA	3118330 A1 07 May 2020
				EP	3873477 A1 08 September 2021
				EP	3873462 A1 08 September 2021
WO	2019143719	A1	25 July 2019	AU	2019209470 A1 13 August 2020
				EP	3740207 A1 25 November 2020
				CA	3088526 A1 25 July 2019
WO	2019143730	A1	25 July 2019	CA	3088529 A1 25 July 2019
				AU	2019209475 A1 20 August 2020
				EP	3740206 A1 25 November 2020

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/108429

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	101723936	A	09 June 2010	CN	101723936	B	15 January 2014
				US	2011263541	A1	27 October 2011
				US	8309550	B2	13 November 2012
				WO	2010051781	A1	14 May 2010
<hr/>							
CN	111393415	A	10 July 2020	CN	111393415	B	20 November 2020
<hr/>							

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/108429

A. 主题的分类

C07D 401/14(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i;
C07F 9/6558(2006.01)i; C07F 9/6561(2006.01)i; C07F 9/6568(2006.01)i; C07F 9/6574(2006.01)i;
A61P 3/00(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P
35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61K 31/675(2006.01)i; A61K
31/5025(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D C07F A61P A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, CNTXT, VEN, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, 万方, Web of Science, 百度学术, Registry, Caplus, Marpat, 浙江同源康医药股份有限公司, 梁阿朋, 李钧, 董胜利, 吴豫生, 李美华, 牛成山, 徐宇, 细胞周期蛋白依赖性激酶, 嘧啶, 吡啶, 吡唑, 苯并吡唑, CDK-7, cyclin-dependent kinase, pyrimidine, indole, indazole.

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
PX	CN 112661745 A (浙江同源康医药股份有限公司) 2021年 4月 16日 (2021 - 04 - 16) 第0006-0070, 0073, 0079-0085段	1-11
PX	WO 2021087138 A1 (SYROS PHARMACEUTICALS INC) 2021年 5月 6日 (2021 - 05 - 06) 第1-4页, 第50页, 说明书附图1	1-11
X	CN 110036004 A (希洛斯医药股份有限公司) 2019年 7月 19日 (2019 - 07 - 19) 第0048, 0071-0089, 0177, 0202-204段, 第40, 43-47, 50, 52, 157页, 说明书 附图1	1-11
X	WO 2016058544 A1 (SYROS PHARMACEUTICALS INC等) 2016年 4月 21日 (2016 - 04 - 21) 第378, 397, 435, 440, 445, 452段, 第50, 72-76, 101, 127, 130-135 段	1-11
X	CN 105849099 A (达纳-法伯癌症研究所股份有限公司) 2016年 8月 10日 (2016 - 08 - 10) 第951, 1020段	1-2

其余文件在C栏的续页中列出。

见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2021年 10月 13日

国际检索报告邮寄日期

2021年 11月 3日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)
中国 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

唐建刚

电话号码 86-(20)-28958221

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	Mahbub Alam等. "Synthesis and SAR of aminopyrimidines as novel c-Jun N-terminal kinase (JNK) inhibitors" Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 第17卷, 第12期, 2007年 3月 30日 (2007 - 03 - 30), ISSN: 0960-894X, 第3463-3467页, 尤其是第3465页表1	1-2
X	WO 2020093011 A1 (SYROS PHARMACEUTICALS INC等) 2020年 5月 7日 (2020 - 05 - 07) 第1-4, 20, 30页	1-2, 8-11
A	WO 2019143719 A1 (SYROS PHARMACEUTICALS INC) 2019年 7月 25日 (2019 - 07 - 25) 全文	1-11
A	WO 2019143730 A1 (SYROS PHARMACEUTICALS INC) 2019年 7月 25日 (2019 - 07 - 25) 全文	1-11
A	CN 101723936 A (上海睿星基因技术有限公司) 2010年 6月 9日 (2010 - 06 - 09) 全文	1-11
A	CN 111393415 A (苏州信诺维医药科技有限公司) 2020年 7月 10日 (2020 - 07 - 10) 全文	1-11

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/108429

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	112661745	A	2021年 4月 16日	无			
WO	2021087138	A1	2021年 5月 6日	无			
CN	110036004	A	2019年 7月 19日	MX	2019000527	A	2019年 8月 12日
				KR	20190038841	A	2019年 4月 9日
				SG	11201900328W	A	2019年 2月 27日
				EP	3484871	A1	2019年 5月 22日
				RU	2019103870	A	2020年 8月 14日
				RU	2019103870	A3	2020年 11月 9日
				AU	2017295863	A1	2019年 2月 7日
				BR	112019000716	A2	2019年 5月 7日
				WO	2018013867	A1	2018年 1月 18日
				WO	2018013867	A8	2018年 11月 15日
				JP	2019527217	A	2019年 9月 26日
				IL	264222	D0	2019年 2月 28日
				CA	3030795	A1	2018年 1月 18日
WO	2016058544	A1	2016年 4月 21日	US	2017327496	A1	2017年 11月 16日
				US	10308648	B2	2019年 6月 4日
				US	2021061803	A1	2021年 3月 4日
				US	2019337940	A1	2019年 11月 7日
				US	10865206	B2	2020年 12月 15日
CN	105849099	A	2016年 8月 10日	WO	2015058140	A1	2015年 4月 23日
				CA	2927920	A1	2015年 4月 23日
				US	2019031642	A1	2019年 1月 31日
				US	10906889	B2	2021年 2月 2日
				JP	2016533379	A	2016年 10月 27日
				JP	6491202	B2	2019年 3月 27日
				AU	2014337044	A1	2016年 5月 5日
				US	2016264554	A1	2016年 9月 15日
				US	10047070	B2	2018年 8月 14日
				EP	3057956	A1	2016年 8月 24日
				EP	3057956	B1	2021年 5月 5日
				AU	2019200372	A1	2019年 2月 7日
				AU	2019200372	B2	2020年 7月 23日
WO	2020093011	A1	2020年 5月 7日	US	2020190126	A1	2020年 6月 18日
				US	10738067	B2	2020年 8月 11日
				SG	11202104438V	A	2021年 5月 28日
				IL	282737	D0	2021年 6月 30日
				CA	3118324	A1	2020年 5月 7日
				AU	2019374142	A1	2021年 5月 27日
				AU	2019371454	A1	2021年 5月 27日
				CA	3118330	A1	2020年 5月 7日
				EP	3873477	A1	2021年 9月 8日
				EP	3873462	A1	2021年 9月 8日
WO	2019143719	A1	2019年 7月 25日	AU	2019209470	A1	2020年 8月 13日
				EP	3740207	A1	2020年 11月 25日
				CA	3088526	A1	2019年 7月 25日
WO	2019143730	A1	2019年 7月 25日	CA	3088529	A1	2019年 7月 25日
				AU	2019209475	A1	2020年 8月 20日
				EP	3740206	A1	2020年 11月 25日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/108429

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	101723936	A	2010年 6月 9日	CN	101723936	B	2014年 1月 15日
				US	2011263541	A1	2011年 10月 27日
				US	8309550	B2	2012年 11月 13日
				WO	2010051781	A1	2010年 5月 14日
CN	111393415	A	2020年 7月 10日	CN	111393415	B	2020年 11月 20日