

(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

2020 年 8 月 6 日 (06.08.2020)



WIPO | PCT



(10) 国际公布号

WO 2020/156285 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)

(74) 代理人: 武汉智嘉联合知识产权代理事务所(普通合伙) (WUHAN ZHI JIA JOINT INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY(GENERAL PARTNERSHIP)); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区东信路光谷创业街7栋7层02室, Hubei 430000 (CN).

(21) 国际申请号:

PCT/CN2020/073028

(22) 国际申请日: 2020 年 1 月 19 日 (19.01.2020)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

201910087070.8 2019年1月29日 (29.01.2019) CN

(71) 申请人: 博瑞生物医药(苏州)股份有限公司 (BRIGHTGENE BIO-MEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街 218 号纳米科技园 C25 栋, Jiangsu 215123 (CN)。

(72) 发明人: 方华祥(FANG, Huaxiang); 中国湖北省武汉市东湖开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地项目B、C、D区研发楼B1栋二楼B274-5室, Hubei 430073 (CN)。 李芳芳(LI, Fangfang); 中国湖北省武汉市东湖开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地项目B、C、D区研发楼B1栋二楼B274-5室, Hubei 430073 (CN)。 许勇(XU, Yong); 中国湖北省武汉市东湖开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地项目B、C、D区研发楼B1栋二楼B274-5室, Hubei 430073 (CN)。 黄璐(HUANG, Lu); 中国湖北省武汉市东湖开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地项目B、C、D区研发楼B1栋二楼B274-5室, Hubei 430073 (CN)。 陶进峰(TAO, Jinfeng); 中国湖北省武汉市东湖开发区高新大道666号武汉国家生物产业基地项目B、C、D区研发楼B1栋二楼B274-5室, Hubei 430073 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, 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。

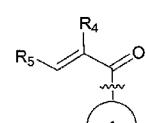
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI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

本国际公布:

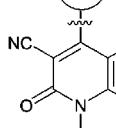
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: BENZOPYRIDONE HETEROCYCLIC COMPOUND AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种苯并吡啶酮杂环化合物及其用途



(57) Abstract: A compound represented by formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a stereoisomer thereof, or a tautomer thereof, or a hydrate thereof, or a solvate thereof, or a metabolite thereof, or a prodrug thereof. R1-R5 and group A are as defined in the description. The compound is used for the preparation of drugs for treating diseases caused by KRAS G12C mutation and for treating and/or preventing cancers.



(57) 摘要: 式 I 所示化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药, 其中, 所述 R1 ~ R5 以及 A 基团如说明书所定义。所述化合物用于制备治疗由 KRAS G12C 突变引起的疾病, 治疗和/或预防癌症的药物。

(1)

一种苯并吡啶酮杂环化合物及其用途

技术领域

本发明属于生物医药技术领域，涉及一种苯并吡啶酮杂环化合物及其用途。

背景技术

在癌症研究领域，KRAS 是最为知名的致癌基因之一，癌基因 RAS 在人类肿瘤中频发突变，约占人类所有恶性肿瘤突变的三分之一。RAS 家族包括 HRAS、NRAS 和 KRAS。KRAS 作为 RAS 蛋白家族的主要亚型，其突变占所有 RAS 蛋白突变的 86%，且多发于胰腺癌、结直肠癌和肺癌中。在非小细胞肺癌(NSCLC) 中 15%~30% 的患者有 KRAS 基因突变，其中肺腺癌占 30%~50%，高于 EGFR、ALK 等；大肠癌患者 KRAS 基因突变异常的概率为 30%-35%；在胰腺癌中，超过 90% 的患者存在 KRAS 基因突变。KRAS 信号通路是一个重要的抗肿瘤途径，靶向 KRAS 信号正成为抗肿瘤药物发现的一个重要领域。但是由于 KRAS 蛋白表面缺少良好的小分子结合空腔，基于 KRAS 的小分子抑制剂的研发一直是医药领域的难点之一，目前全球仍无上市的 KRas 抑制剂药物，因此研发新的 KRAS 小分子抑制剂拥有巨大的临床价值和广阔的市场前景。

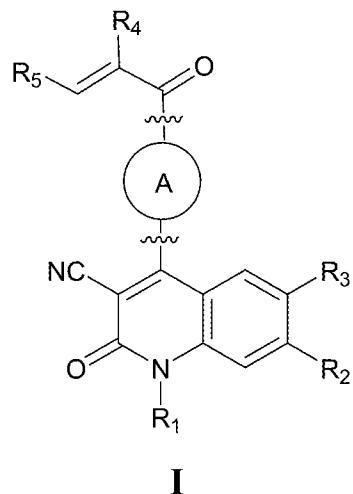
发明内容

本发明所要解决的技术问题在于，提供一种结构新颖的苯并吡啶酮杂环化合物及其用途。本发明所述的化合物具有 KRAS G12C 抑制活性，为 KRAS G12C 抑制剂提供了一种新的商业选择。

本发明是通过以下技术方案来解决技术问题的。

根据本发明的第一方面，本发明提供了一种如式 I 所示化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化

物、或其代谢产物、或其前药：



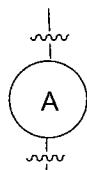
其中，

所述 R₁ 独立地选自为任选地被多个 R₆ 取代的芳基或任选地被多个 R₆ 取代的杂芳基；当被多个 R₆ 取代时，R₆ 可以相同或不同。

所述 R₂ 独立地选自为任选地被多个 R₇ 取代的芳基或任选地被多个 R₇ 取代的杂芳基；当被多个 R₇ 取代时，R₇ 可以相同或不同。

所述 R₃ 选自 H、卤素、氟基、酰胺基、羟基、氨基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 杂烷基、C₁-C₃ 卤代烷基、或 C₃-C₈ 杂环烷基，所述 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 杂烷基、C₁-C₃ 卤代烷基、或 C₃-C₈ 杂环烷基任选取 0~3 个 R₇ 所取代，当被多个 R₇ 取代时，R₇ 可以相同或不同。

所述 R₄ 和 R₅ 各自独立地选自 H、卤素、任选地被 0~3 个 R₇ 取代的 C₁-C₈ 烷基、或任选地被 0~3 个 R₇ 取代的 C₁-C₈ 杂烷基；



所述 为选自任选地被 0~3 个 R₈ 取代的 C₄-C₈ 单杂环烷基、任选地被 0~3 个 R₈ 取代的 C₆-C₁₂ 桥杂环烷基、或任选地被 0~3 个 R₈ 取代的 C₆-C₁₂ 螺杂环烷基；

所述 R₆ 选自卤素、OH、CN、NH₂、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 杂烷基、C₁-C₃ 卤代烷基、C₁-C₃ 卤代烷氧基、C₃-C₈ 环烷基、或 C₃-C₈ 杂环烷基，C₁-C₈ 烷基、其中

C₁-C₈ 杂烷基、C₁-C₃ 卤代烷基、C₁-C₃ 卤代烷氧基、C₃-C₈ 环烷基、或 C₃-C₈ 杂环烷基可被多个下述基团所取代：F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CH₃O、CF₃、CHF₂、CH₂F、环丙基、异丙基、N(CH₃)₂、NH(CH₃)₂；

所述 R₇ 选自卤素、OH、CONH₂、CN、NH₂、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 杂烷基、C₁-C₃ 卤代烷基、C₁-C₃ 卤代烷氧基、C₃-C₈ 环烷基、或 C₃-C₈ 杂环烷基，其中 C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 杂烷基、C₁-C₃ 卤代烷基、C₁-C₃ 卤代烷氧基、C₃-C₈ 环烷基、或 C₃-C₈ 杂环烷基可被多个下述基团所取代：F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CH₃O、CF₃、CHF₂、CH₂F、环丙基、异丙基、N(CH₃)₂、NH(CH₃)₂；

所述 R₈ 选自 H、卤素、CN、OH、C₁-C₃ 烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷基或氟基取代的 C₁-C₃ 烷基。

根据本发明的实施例，优选所述 R₁ 和 R₂ 各自独立地为选自环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、苯基，吡啶基，嘧啶基、吡唑基，噻唑基，噁唑基、咪唑基、或吲唑基；

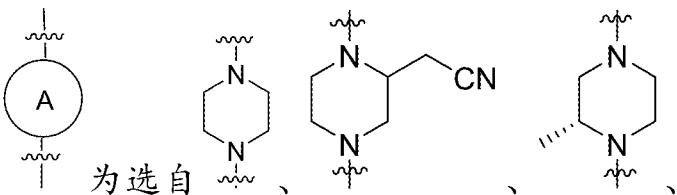
根据本发明的实施例，优选所述 R₃ 为选自氢、氯、氟、氨基、氨基、羟基、异丙基、环丙基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、-OCH₂CH₃、-OCH₂CHF₂、或-OCH₂CF₃；

根据本发明的实施例，优选所述 R₄ 和 R₅ 各自独立地为选自氢、氯、氟、甲基、或-CH₂N(CH₃)₂；

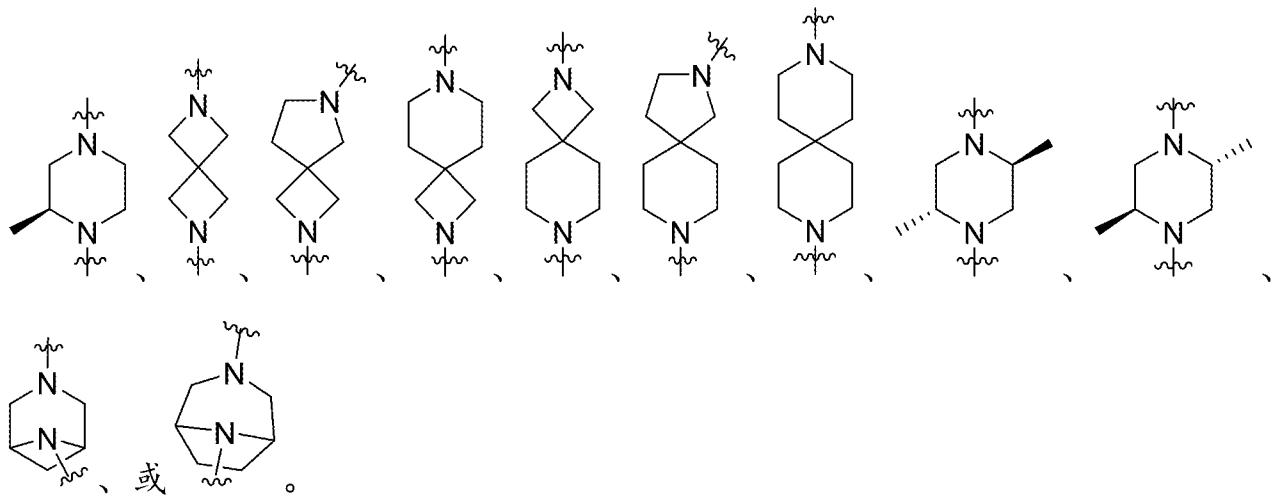
根据本发明的实施例，优选所述 R₆ 为选自氢、氯、氟、溴、氨基、氟基、羟基、甲基、乙基甲基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基，三氟甲氧基、-OCH₂CH₃、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃；

根据本发明的实施例，优选所述 R₇ 为选自氢、氯、氟、溴、氨基、甲酰胺基、氟基、羟基、甲基、乙基甲基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基，三氟甲氧基、-OCH₂CH₃、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃。

根据本发明的实施例，优选所述 R₈ 为选自氢、甲基、-CH₂OH 或-CH₂CN。

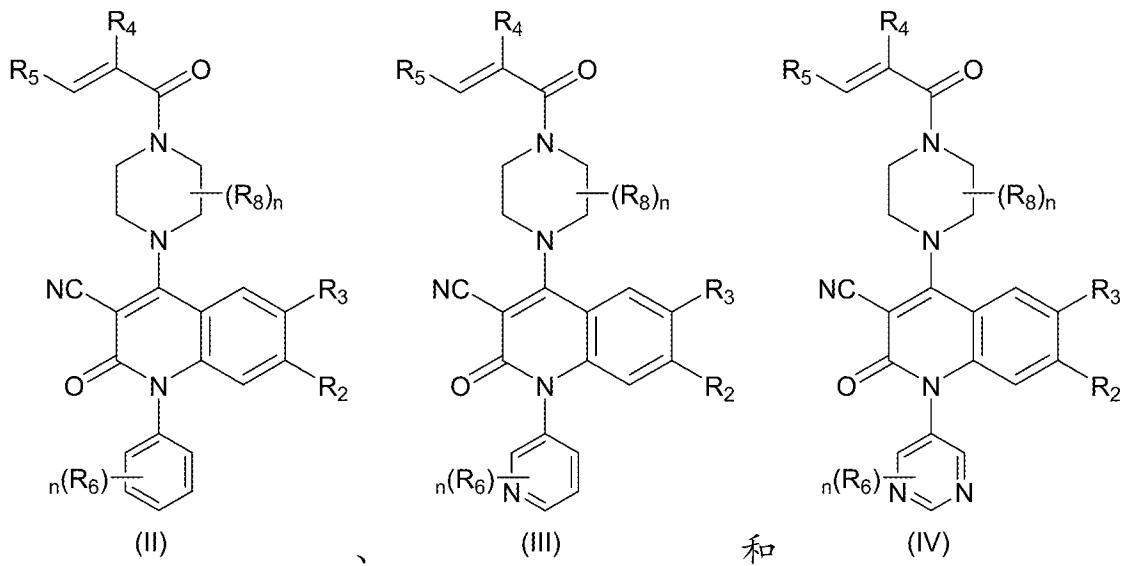


根据本发明的实施例，优选所述 ---T--- 为选



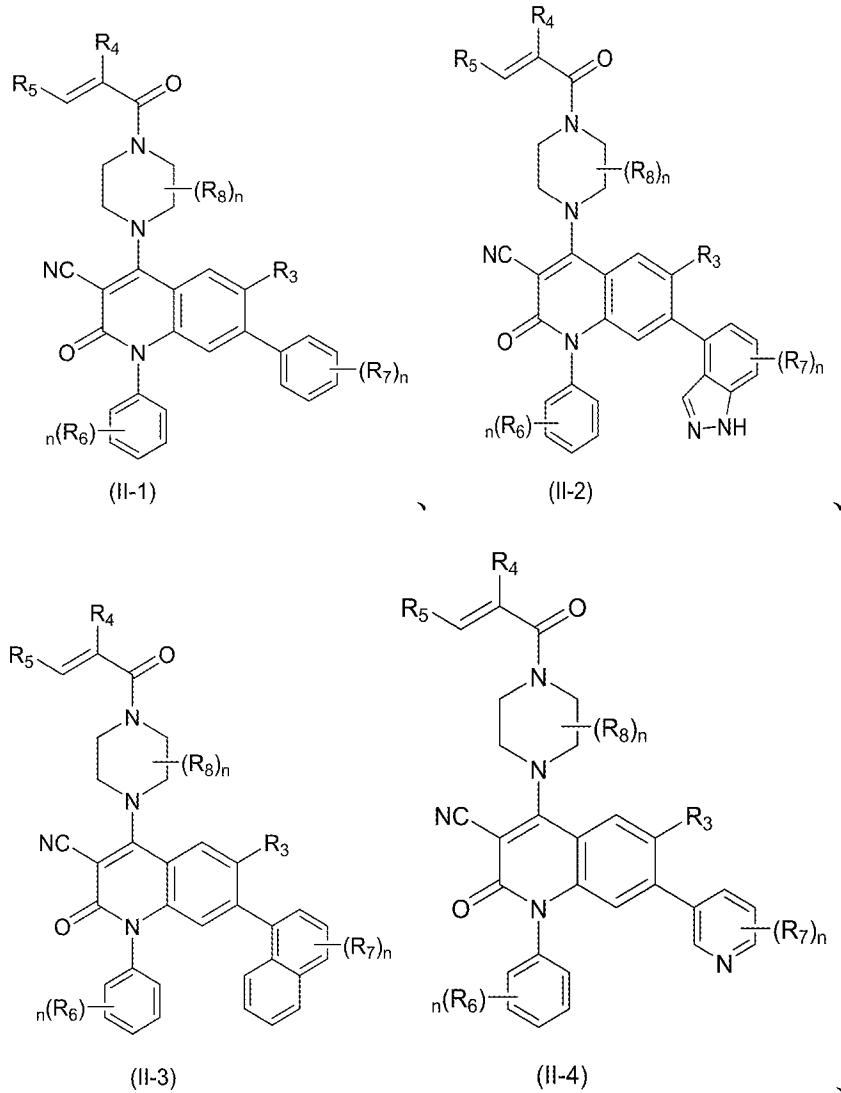
本发明“C₁-C₈杂烷基”、“C₃-C₈杂环烷基”、“杂芳基”、“单杂环烷基”、“C₆-C₁₂桥杂环烷基”、“C₆-C₁₂螺杂环烷基”所述之“杂”表示杂原子或杂原子团，分别独立地选自-O-、-S-、-CN、-NH-、=O、-O-N=、-C(=O)O-、-C(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)NH-、-S(=O)₂NH-、或-NHC(=O)NH-；以上任何一种情况下，杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自1、2或3。

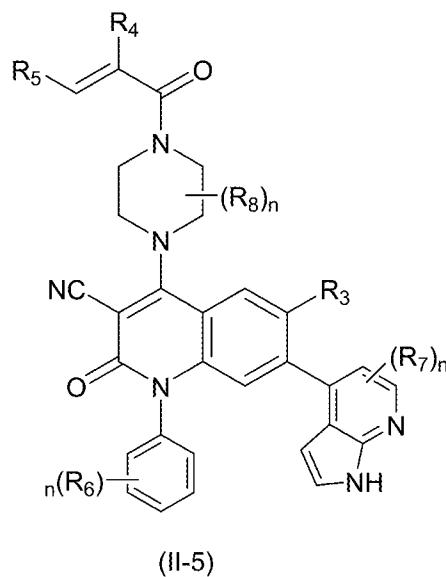
在本发明的一些方案中，所述化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药，选自



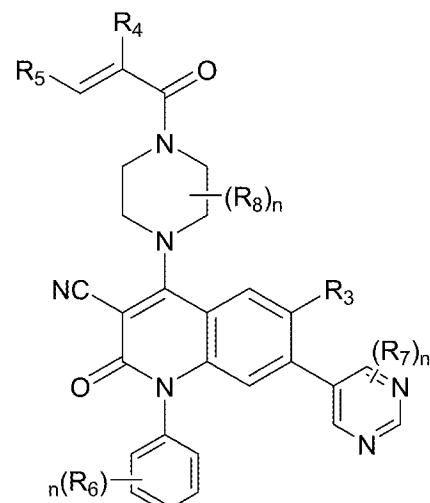
其中，R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇和R₈如权利要求1或2所定义，n为0、1、2、3或4。

在本发明的一些方案中，所述化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药，更优选自

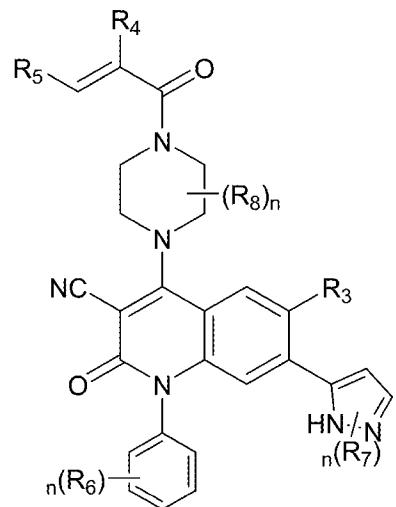




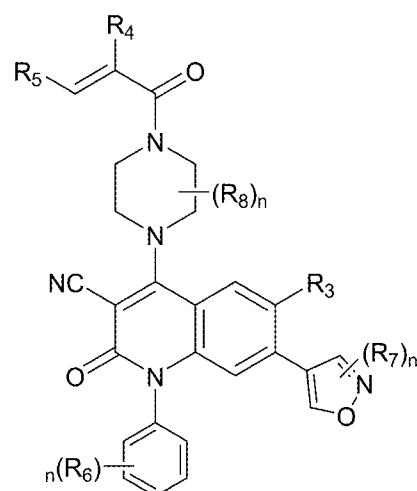
(II-5)



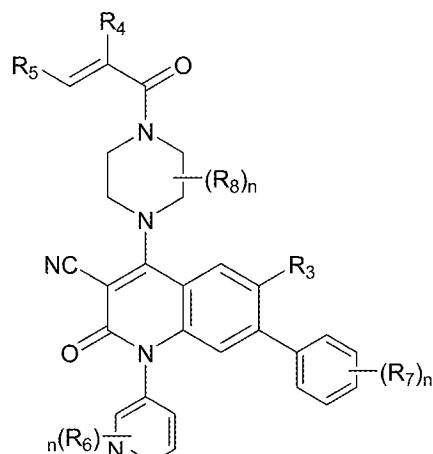
(II-6)



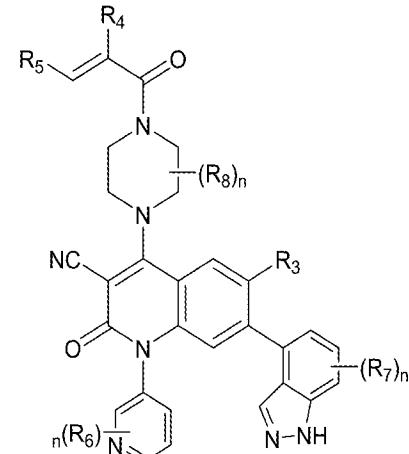
(II-6)



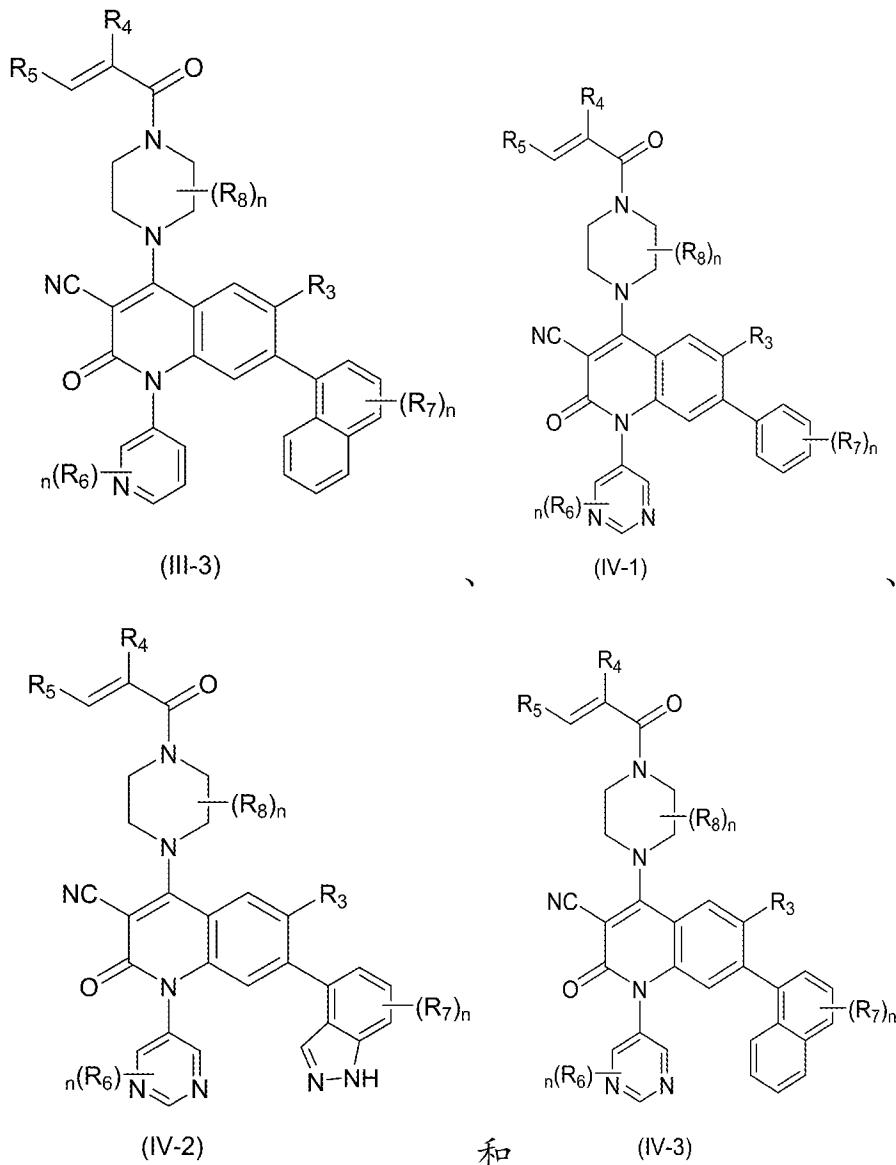
(II-7)



(III-1)



(III-2)



其中，

R_3 选自 H、F、Cl、OH、 CF_3 、 CH_3 、环丙基、 OCF_3 、 CHF_2 或 OCH_3 ；

R_4 和 R_5 独立地选自 H、F 或 CH_3 ；

R_6 选自 H、F、Cl、Br、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、环丙基或 $-CH_2N(CH_3)_2$ ；

R_7 选自 H、F、Cl、Br、 NH_2 、OH、 OCH_3 、CN、 CF_3 、 $CONH_2$ 、甲基、乙基、异丙基、环丙基或 CHF_2 ；

R_8 选自 H 或甲基；

n 为 0、1、2、3 或 4。

本发明中，本领域技术人员可对化合物通式中所述基团及其取代基进行选择，以提供稳定的化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互

变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药，包括但不限于本发明的实施例中所述的化合物。

本发明的一些方案中，本发明提供的上述化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药、或其药物组合物在制备治疗和/或预防癌症药物中的用途，应用本发明所述的化合物，可以用来治疗和/或预防癌症，其中可以用来治疗和/或预防的癌症包括但不限于胰腺癌、结直肠癌、肺癌。

本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

技术效果：

本发明合成了一系列新的化合物，经相关的酶和细胞的活性测试表明，本发明所述的化合物有着优良的细胞活性，其体外对细胞增殖的IC₅₀值达到nM级别。可在多种肿瘤中获得良好的应用。本发明化合物对KRAS G12C突变的人非小细胞肺癌细胞NCI-H358及Mia PaCa2细胞均具有非常好的抑制作用。并且具有良好的选择性。本发明化合物在动物体内药效实验中显示出了非常优秀的抗肿瘤活性。本发明所述的化合物，可作为制备成KRAS G12C抑制剂的药物，用于预防和/或治疗KRAS G12C突变的疾病，用于制备成治疗和/或预防癌症的药物，其中所述治疗和/或预防的癌症包括但不限于胰腺癌、结直肠癌、肺癌。

术语和定义

除非有相反陈述，否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

“烷基”指饱和的脂族烃基团，包括1至20个碳原子的直链和支链基团，例如可以是1至18个碳原子、1至12个碳原子、1至8个碳原子、1至6个碳原子或1至4个碳原子的直链和支链基团。在本文中“烷基”可以是一价的、二价的或三价基团。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、

1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、及其各种支链异构体等。非限制性实施例还包括亚甲基、次甲基、亚乙基、次乙基、亚丙基、次丙基、亚丁基、次丁基及其各种支链异构体。烷基可以是任选取代的或未取代的。

“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括3至12个环原子，例如可以是3至12个、3至10个、或3至6个环原子，或者可以是3、4、5、6元环。单环环基的非限制性实施例包含环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等。环基可以是任选取代的或未取代的。

“杂环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括3至20个环原子，例如可以是3至16个、3至12个、3至10个或3至6个环原子，其中一个或多个环原子选自氮、氧或S(O)_m(其中m是0、1、或2)的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包括3至12个环原子，其中1-4个是杂原子，更优选杂环烷基环包含3至10个环原子，最优选5元环或6元环，其中1-4个是杂原子，更优选1-3个是杂原子，最优选1-2个是杂原子。单环杂环基的非限制性实施例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括螺环、稠环、或桥环的杂环基。

“螺杂环基”指5至18元，两个或两个以上环状结构，且单环之间彼此共用一个原子的多环基团，环内含有1个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的电子的芳香系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或S(O)_p(其中p选自0、1或2)的杂原子，其余环原子为碳。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基或双螺杂环基。更优选为3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺杂环基。其中“a元/b元单螺杂环基”指a元单环和b元单环彼此公用一个原子的螺杂环基。“螺杂环基”的非限制

性实施例包括但不限于：二氮杂螺[3.3]庚烷。

“桥杂环基”指 5 至 14 元，或 5 至 18 元，含有两个或两个以上环状结构，彼此共用两个不直接相连接的原子的多环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共辄的 π 电子的芳香系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或硫的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更优选为双环或三环。“稠杂环基”的非限制性实施例包括但不限于：二氮杂双环[3.1.1]庚烷。

“卤代烷基”或“卤代烷氧基”表示烷基或烷氧基基团被一个或多个相同或不同的卤素原子所取代，优选的烷基或烷氧基的实例包括但不限于：三氟甲基、三氟乙基、三氟甲氧基。

“芳基”表示含有 6-14 个环原子的单环、双环和三环的碳环体系、其中，至少一个环体系是芳香族的，其中每一个环体系包含 3-7 个原子组成的环，且有一个或多个连接点与分子的其余部分相连。实例包括但不限于：苯基、萘基、蒽等。优选地，所述芳基为 6-10 个或 6-7 个环原子的碳环体系。

“杂芳基”表示含有 5-14 个环原子的单环、双环和三环体系，其中，至少一个环体系是芳香族的，且至少一个环体系包含一个或多个选自氮、氧、硫的杂原子，其中每一个环体系包含 5-7 个原子组成的环，且有一个或多个连接点与分子的其余部分相连。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳环”或“杂芳族化合物”交换使用。实例包括但不限于：呋喃基、咪唑基、2-吡啶基、3 吡啶基、噻唑基、嘌呤基、喹啉基。优选地，所述杂芳基为 5-10 个环原子的环体系。

“卤素”是指氟、氯、溴和碘，优选氟、氯和溴。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生，该说明包括 该事件或环境发生或不发生地场合。例如：“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多5个，更优选为1-3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。

“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机氨或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、碳酸氢根、磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐（参见 Berge et al., “Pharmaceutical Salts”, Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)）。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。优选地，以常规方式使盐与碱或酸接触，再分离母体化合物，由此再生成化合物的中性形式。化合物的母体形式与其各种盐的形式的不同之处在于某些物理性质，例如在极性溶剂中的溶解度不同。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述式I所示化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如药学上可药用的赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化

学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

除了盐的形式，本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转化成本发明的化合物。此外，前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。

本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在，包括水合物形式。一般而言，溶剂化形式与非溶剂化的形式相当，都包含在本发明的范围之内。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+) -对对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-和(L)-对映体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

除非另有说明，术语“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

除非另有说明，术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而引起。

除非另有说明，术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

除非另有说明，“(D)”或者“(+)”表示右旋，“(L)”或者“(−)”表示左旋，“(DL)”或者“(±)”表示外消旋。

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

表示直形实线键 (—) 和直形虚线键 (···)。

本发明的化合物可以存在特定的。除非另有说明，术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下，不同官能团异构体处于动态平衡，并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的(如在溶液中)，则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体(proton tautomer)(也称质子转移互变异构体(prototropic tautomer))包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键异构体(valence tautomer)包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

除非另有说明，术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于100%，并且，该异构体或对映体的含量大于等于60%，或者大于等于70%，或者大于等于80%，或者大于等于90%，或者大于等于95%，或者大于等于96%，或者大于等于97%，或者大于等于98%，或者大于等于99%，或者大于等于99.5%，或者大于等于99.6%，或者大于等于99.7%，或者大于等于99.8%，或者大于等于99.9%。

除非另有说明，术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。例如，其中一种异构体或对映体的含量为90%，另一种异构体或对映体的含量为10%，则异构体或对映体过量(ee值)为80%。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及(D)-和(L)-异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地

与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚 (³H)，碘-125 (¹²⁵I) 或 C-14 (¹⁴C)。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

本发明的附加方面和优点将在下面的描述中部分给出，部分将从下面的描述中变得明显，或通过本发明的实践了解到。

具体实施方式

本发明所示化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药的制备，可通过以下实施例中所述的示例性方法以及本领域技术人员所用的相关公开文献操作完成，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

本发明所述化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或质谱(MS)来确定的。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 或 Varian Oxford-300 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d₆)，氘代氯仿(CDCl₃)氘代甲醇(CD₃OD)内标为四甲基硅烷(TMS)化学位移是以 10⁻⁶(ppm)作为单位给出。

MS 的测定用 Agilent SQD(ESI)质谱仪 (生产商：Agilent，型号：6110)或 Shimadzu SQD(ESI)质谱仪(生产商：Shimadzu，型号：2020)。

HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18, 150 X 4.6mm, 5wn, 色谱柱) 和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18, 150X 4.6mm, 5ym 色谱柱)。

薄层层析硅胶板使用青岛海洋 GF254 硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15mm-0.2mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4mm-0.5mm 硅胶板。

柱层析一般使用青岛海洋 200-300 目硅胶为载体。

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，韶远化学科技 (Accela ChemBio Inc)、北京耦合化学品等公司。

实施例中如无特殊说明，反应均在氩气氛或氮气氛下进行。

氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

实施例中如无特殊说明，反应的温度为室温，温度范围是 20°C-30°C。

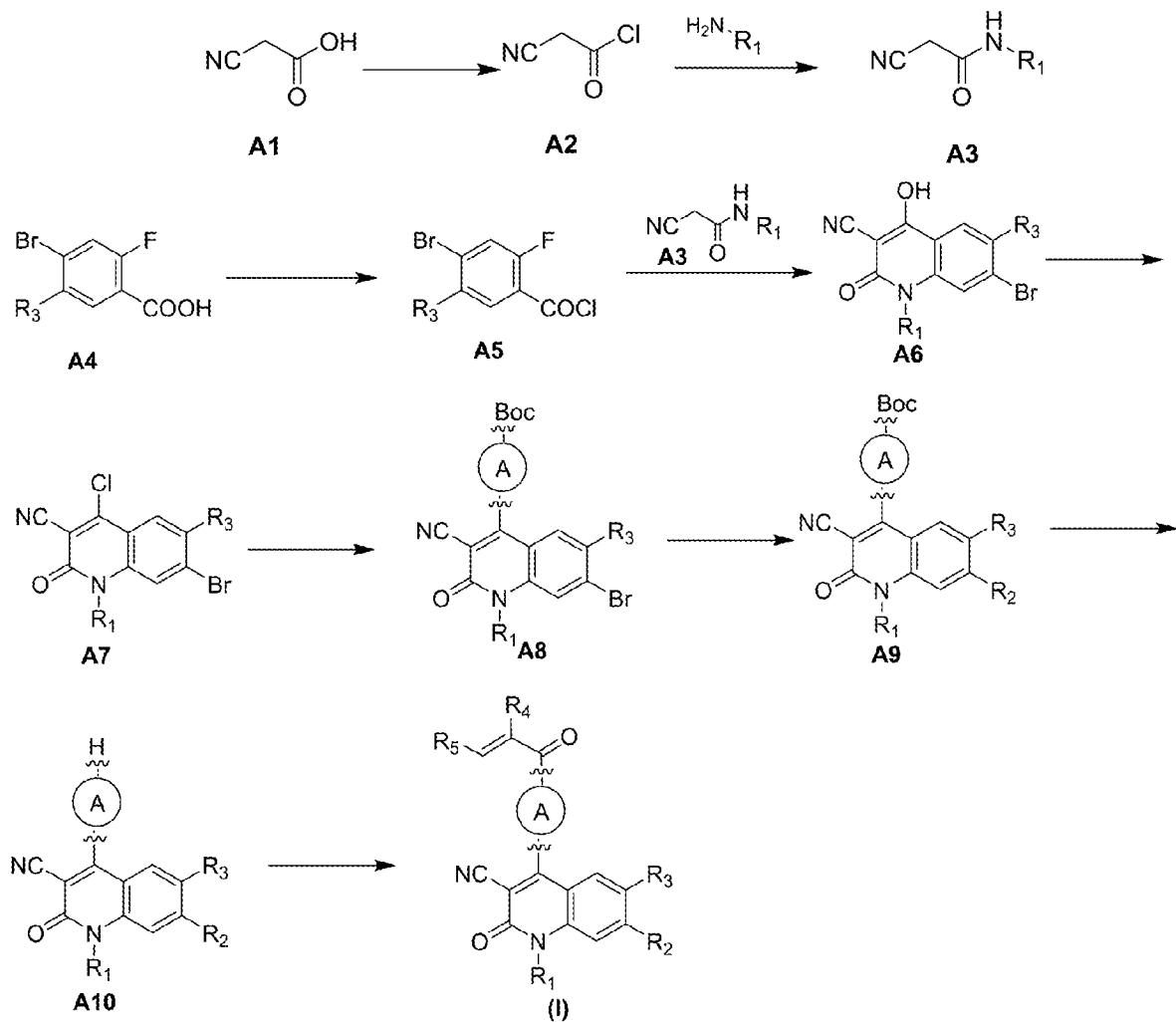
实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂的体系有 A：二氯甲烷和甲醇体系；B：石油醚和乙酸乙酯体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

实施例中如无特殊说明，使用的制备 HPLC (甲酸) 方法指该化合物经色谱法在甲酸体系 (A 相： H₂O+0.225% 甲酸，B 相：乙腈) 下分离得到。

纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂的体系包括 A：二氯甲烷和甲醇体系；B：石油醚和乙酸乙酯体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和酸性或碱性试剂等进行调节。

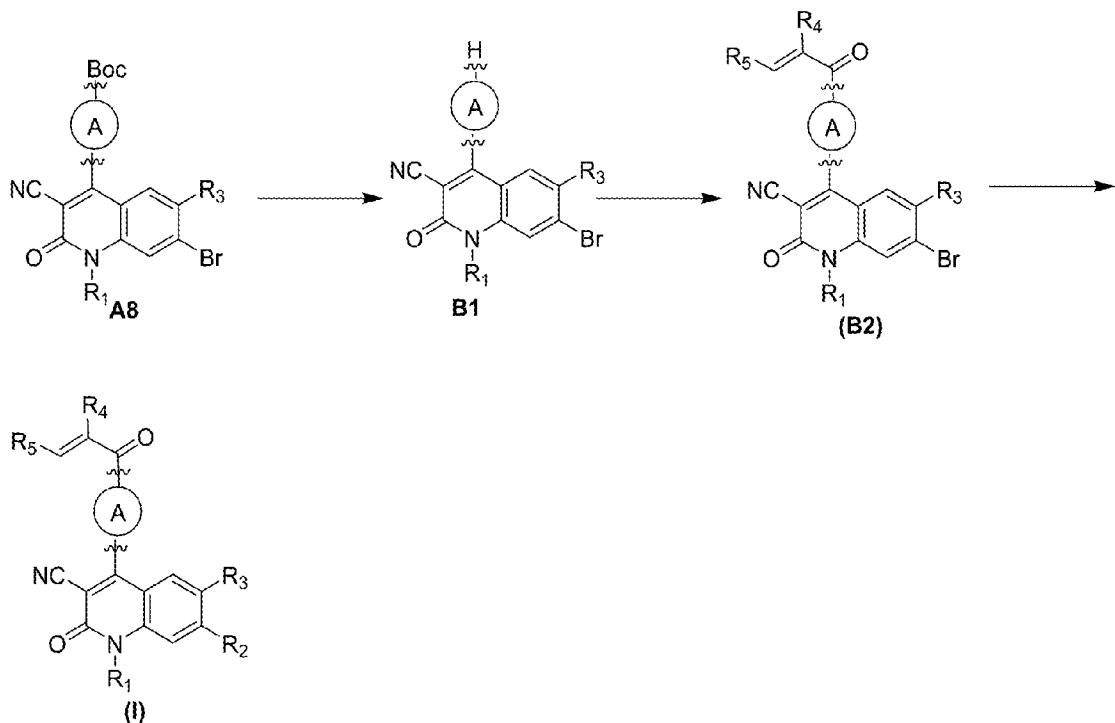
下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括 但不限于本发明的实施例。对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明 具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。下列合成方案描述了制备本发明公开化合物的步骤。除非另有说明外，各取代基具有如本发明所述的定义。

方案 A：



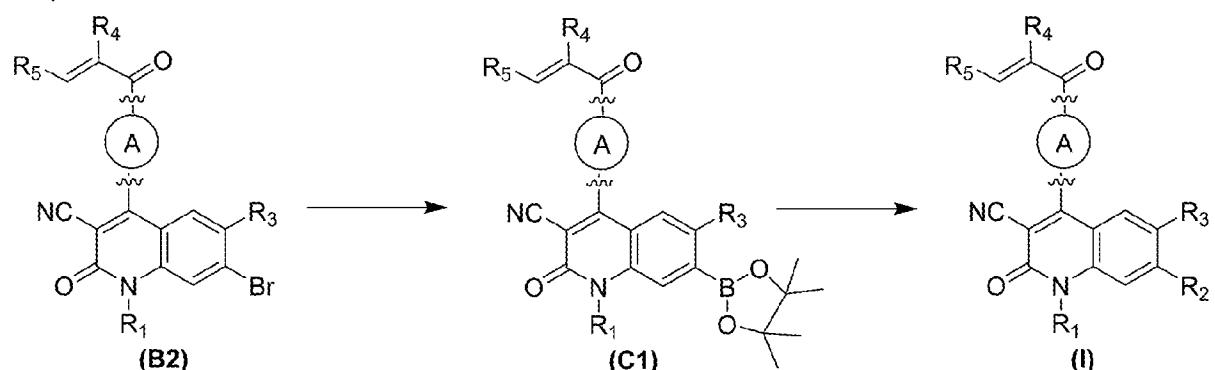
化合物 A1 和氯化亚砜或草酰氯反应得到 A2，然后再与氨基化合物反应得到 A3。化合物 A4 和氯化亚砜或草酰氯反应得到 A5。化合物 A5 和 A3 在合适的强碱作用下，如钠氢或 LiHMDS，发生分子内关环得到 A6。化合物 A6 与合适的氯代试剂（如三氯氧磷）反应得到 A7。化合物 A7 与 Boc 保护的胺在合适的碱（如 TEA 或 DIPEA）作用下反应得到化合物 A8。化合物 A8 在合适的钯催化剂条件下（如 Pd(dppf)₂Cl₂ 二氯甲烷络合物，与相应的硼酸或硼酸酯发生 Suzuki 反应）得到化合物 A9。化合物 A9 在酸性条件下发生脱保护反应得到 A10。将化合物 A10 在合适的碱（如 TEA 或 DIPEA）存在下和合适的酰化试剂（如丙烯基酰氯）反应得到化合物 (I)。

方案 B：



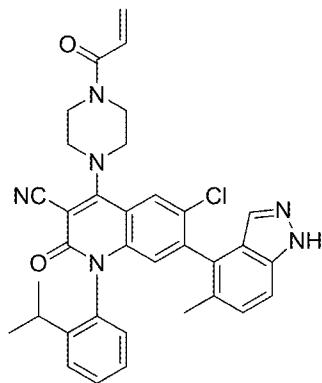
化合物 A8 在酸性条件下发生脱保护反应得到 B1。化合物 A9 在酸性条件下发生脱保护反应得到 A10。将化合物 A10 在合适的碱（如 TEA 或 DIPEA）存在下和合适的酰化试剂（如丙烯基酰氯）反应得到化合物 B2。化合物 B2 在与相应的硼酸或硼酸酯发生 Suzuki 反应得到化合物 (I)。

方案 C：



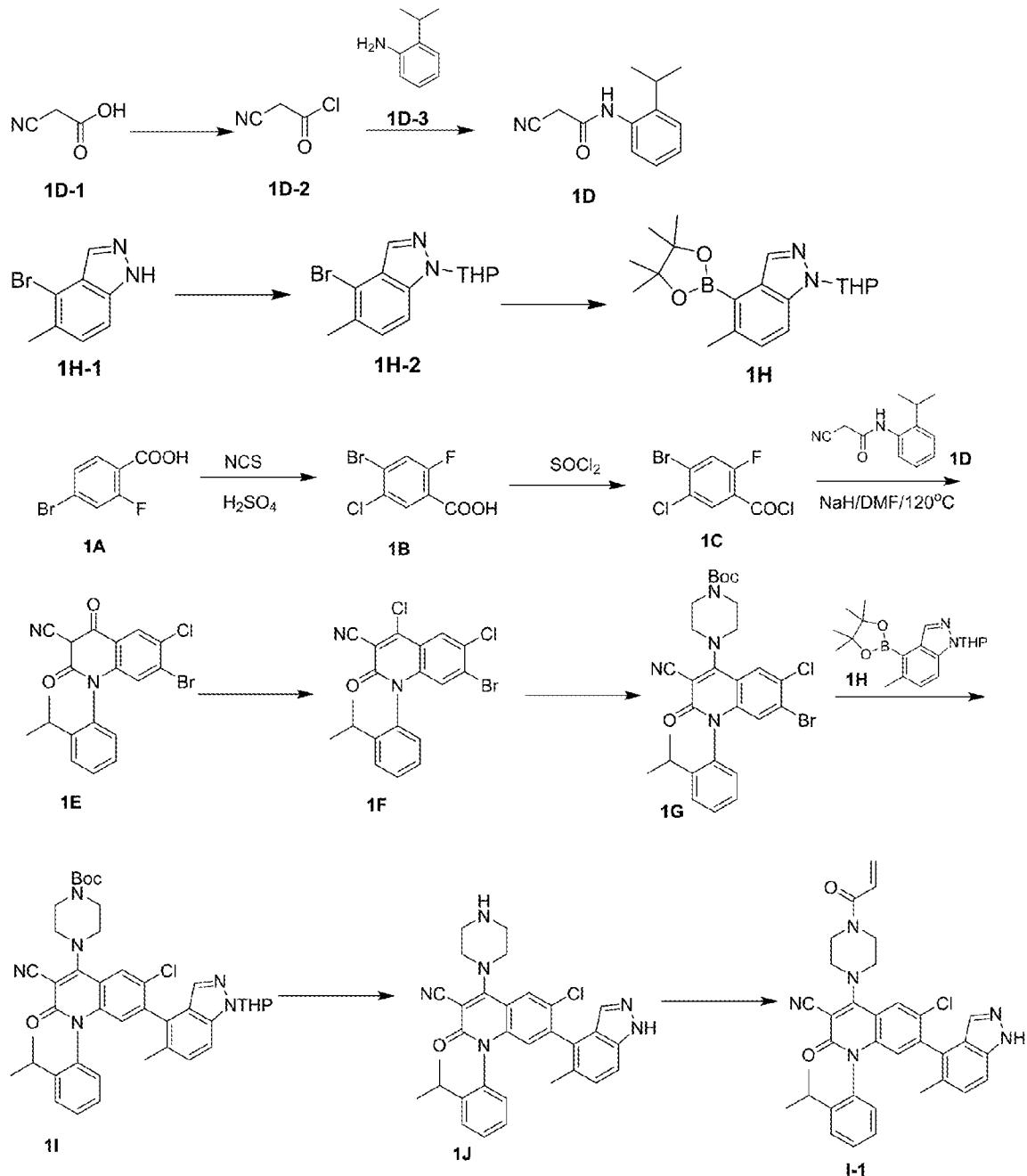
化合物 B2 与联硼酸频那醇酯在合适的钯催化剂条件下（如 Pd(dppf)₂Cl₂ 二氯甲烷络合物）的条件下发生反应得到硼酯酯中间体 C1。化合物 C1 与相应的卤代物如溴代物或氯代物在合适的钯催化剂条件下（如 Pd(dppf)₂Cl₂ 二氯甲烷络合物）的条件下发生反应得到化合物 (I)。

实施例 1：化合物 I-1 的制备



I-1

合成路线（参考方案 A）：



制备方法：

第一步：合成化合物 1D-2

将 2-氯基乙酸 1D-1(8.5g, 100mmol) 在二氯甲烷 (DCM) (100mL) 中的混合物中加入草酰氯 (15.3g, 120mmol) 和 DMF (0.1ml) , 然后在室温下搅拌 3 小时。 TLC 显示反应结束后，减压下除去溶剂，得到化合物 1D-2 (11g) ，为白色固体，其无需进一步纯化直接用于下一步骤。

第二步：合成化合物 1D

将上一步得到的化合物 1D-2(11g) 溶于 DCM(100mL) , 然后加入 2-异丙基苯胺 ID-3(14.8g, 110mmol) 和三乙胺(20.2g, 200mmol) , 然后在室温下搅拌 3 小时。 TLC 显示反应结束后，减压下除去溶剂，所得残余物用硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯= 10:1 (V:V 体积比)) , 得到化合物 1D (17.8g, 白色固体), 产率： 88%。

MS m/z (ESI): 203[M+1].

第三步：合成化合物 1H-2

将化合物 4-溴-5-甲基-1H-吲唑 1H-1 (3g, 14.2mmol) 加入到 DCM (30mL) 然后依次加入 3,4-二氢-2H-吡喃 (2.39g, 28.4mmol, 2.60mL) 和对甲苯磺酸一水合物 (270mg, 1.42mmol) , 并将混合物在室温下搅拌 2 小时。 TLC 显示完成后，将反应混合物在真空下浓缩，所得残余物用硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯= 10:1 (V:V 体积比)) 得到化合物 1H-2 (4g, 白色固体) , 收率 95.3%。

MS m/z (ESI): 297[M+1].

第四步：合成化合物 1H

将化合物 1H-2 (550mg, 1.85mmol) 加入到二氧六环(10ml)中，加入 KOAc (364mg, 3.7mmol) 、联硼酸频那醇酯 (705mg, 2.8mmol) , 将反应液用氮气置换三次后，依次加入 Pd(dppf)Cl₂ 的二氯甲烷络合物 (159mg, 0.19mmol)。将所得反应液再次用氮气置换三次后在 100°C 下搅拌过夜。 TLC 显示反应结束后，将反应液在真空下浓缩，所得残余物用硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯= 10:1(V:V 体积比)) 得到化合物 1H(429mg, 淡黄色透明液体)，收率 67.3%。

MS m/z (ESI): 345[M+1].

第五步：合成化合物 1B

室温下将化合物 1A(22g, 100mmol)加入到浓硫酸(250ml)中，搅拌溶解后冷却到 0℃~5℃，然后分批加入 N-氯代丁二酰亚胺 (NCS) (13.3g, 100mmol)，加完后升温到室温反应过夜，TLC 显示反应结束，搅拌将反应液缓慢加入到大量冰水(1L)中，有大量固体析出来，过滤，固体用水洗涤，得到的固体再进一步用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇/甲酸= 100/1/0.1 (V:V:V 体积比))，得到化合物 1B(11.4 g, 淡黄色固体)，产率：45%。

MS m/z(ESI): 253[M+1].

第六步：合成化合物 1C

室温下将化合物 1B(10g, 39.5mmol)溶于二氯甲烷(150ml)中，然后加入氯化亚砜(9.4g, 79mmol)，再升温到 45℃反应 2 小时，TLC 显示反应结束，旋干溶剂得到化合物 1C(13g)，无需纯化直接用于下一步。

第七步：合成化合物 1E

室温下将化合物 1D(8g, 40mmol)加入到 DMF(100ml)中，搅拌溶解后冰水浴冷却到 0℃~5℃，然后分批加入 60% 钠氢(4g, 100nmol)，加完后反应液升温到室温继续反应半小时后，将上一步得到的化合物 1C(13g)的 DMF 溶液(50ml)滴加到反应瓶中，加完后，室温搅拌 1 小时，然后升温到 120℃反应 4 小时，TLC 显示反应结束，LCMS 显示有目标 MS，将反应液冷却到室温后，缓慢加入水(500ml)进行稀释，并且盐酸 (6N) 调节 pH 到 3~4，用二氯甲烷萃取 (3×150 mL)。有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇= 100/1 (V:V 体积比))，得到化合物 1E(2.14 g, 淡黄色固体)，产率：13%。

MS m/z(ESI): 417[M+1].

第八步：合成化合物 1F

室温下将化合物 1E(2g, 4.8mmol)加入到甲苯(30ml)中，然后加入三氯氧磷 (1.5g, 9.6mmol)，加完后将反应液升温到 110℃反应过夜，TLC 显示反应结束后，

将反应液冷却到室温，搅拌下将反应液倒入大量冰水(100ml)中淬灭反应，然后加入饱和碳酸氢钠溶液(100ml)，用乙酸乙酯萃取($3\times50\text{ mL}$)。有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1(V:V体积比))，得到化合物1F(1.4 g，淡黄色固体)，产率：67%。

MS m/z(ESI): 435[M+1].

第九步：合成化合物1G

室温下将化合物1G(435mg, 1mmol)和N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(258mg, 2mmol)加入到DMF(5 ml)，然后加入N-Boc哌嗪(372mg, 2mmol)，控温到110°C反应过夜。TLC显示反应结束，将反应液加入取20ml水中，用二氯甲烷萃取($3\times10\text{ml}$)，所得溶液依次用饱和碳酸钠溶液($2\times10\text{ mL}$)，水($2\times10\text{ mL}$)和盐水洗涤($2\times10\text{ mL}$)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压浓缩后残余物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇=100/1(V:V体积比))，得化合物1G(423mg，淡黄色固体)，产率：73%。

MS m/z(ESI): 585[M+1].

第十步：合成化合物1I

室温下将化合物1G(1.17g, 2mmol)加入到二氯六环(10 mL)和水(2mL)溶液中，再加入d磷酸钾(848mg, 4mmol)，化合物1H(460 mg, 3mmol)和Pd(dppf)Cl₂的二氯甲烷络合物(162mg, 0.2mmol)并将反应液在氮气保护下于100°C反应12小时，TLC显示反应结束。加入饱和碳酸氢钠(50 mL)，并用二氯甲烷($2\times20\text{ mL}$)萃取，有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1(V:V体积比))，得到化合物1I(822mg，淡黄色固体)，产率：57%。

MS m/z(ESI): 721[M+1].

第十一步：合成化合物1J的盐酸盐

室温下将化合物1I(820mg, 1.14mmol)溶解到乙酸乙酯中(5 mL)中，然后加入盐酸乙酸乙酯溶液(4N, 5ml)，混合物在室温搅拌2小时。溶液由澄清变

成浑浊，并有固体析出。TLC 监控反应，反应结束后，反应液冷却到 0℃，静置 1 小时，过滤，固体用乙醚洗涤后烘干得化合物 1J 的盐酸盐(599mg，白色固体)，产率：92%。

MS m/z(ESI): 537[M+1].

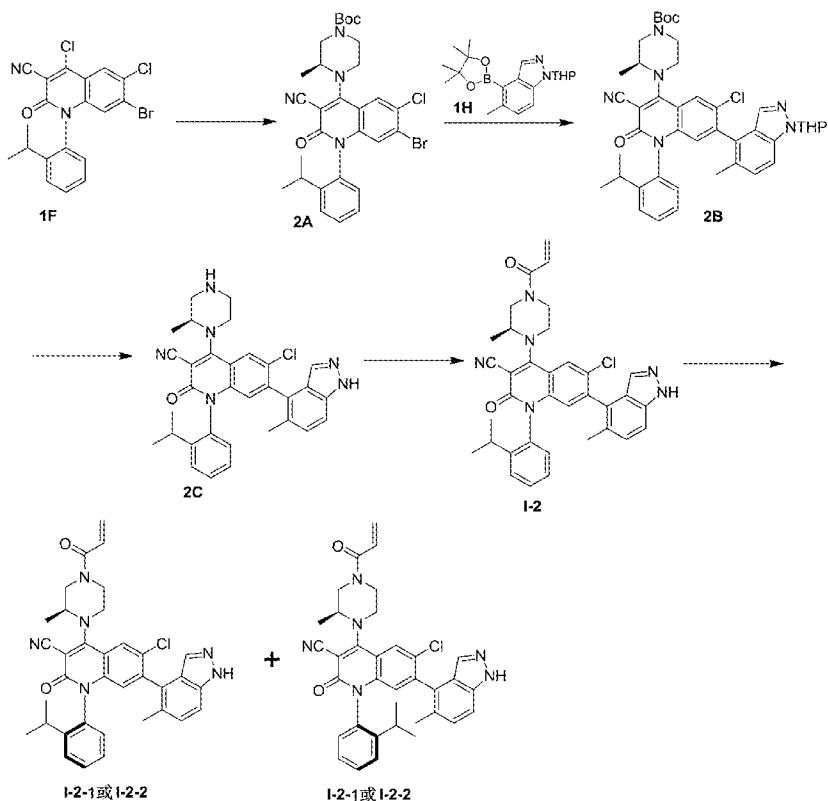
第十二步：合成式 I-1 所示化合物

将上一步得到的化合物 1J 的盐酸盐 (599mg) 溶于二氯甲烷 (10ml)，然后冷却到 -10℃，依次加入三乙胺 (202mg, 2mmol) 和丙烯酰氯(100mg, 1.1 mmol)，然后自然升到室温反应 1 小时后，TLC 显示反应结束。加入 MeOH (1 mL) 淬灭反应。反应液混合物旋干得到的残余物通过制备 HPLC(甲酸) 分离纯化得到目标产物式 I-1 所示化合物(33mg，白色固体)。

MS m/z(ESI): 591[M+1].

¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.20 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.143 (d,J=8Hz, 1H), 6.92-6.99(m, 1H), 6.47(s,1H), 6.31 (dd, J=2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.84 (dd, J=1.6, 10.4 Hz, 1H), 4.03(brs,4H), 3.90(brs,4H), 2.64-2.62 (m,1H), 2.08(s,3H), 1.17(d,J=7.2Hz,3H), 1.00(d,J=6.8Hz,3H).

实施例 2：化合物 I-2-1 和 I-2-2 的制备



第一步：合成化合物 2A

室温下将化合物 1G(435mg, 1mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(258mg, 2mmol)加入到 DMF (5 ml), 然后加入(S)-4-N-叔丁氧羰基-2-甲基哌嗪(400mg, 2mmol), 控温到 110°C 反应过夜。TLC 显示反应结束, 将反应液加入取 20ml 水中, 用二氯甲烷萃取(3×10ml), 所得溶液依次用饱和碳酸钠溶液(2×10 mL), 水(2×10 mL) 和盐水洗涤(2×10 mL), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 减压浓缩后残余物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇= 100/1 (V:V 体积比)), 得化合物 2A (480mg, 淡黄色固体), 产率: 80.2%。

MS m/z(ESI): 599[M+1].

第二步：合成化合物 2B

室温下将化合物 1G(1.2g, 2mmol) 加入到二氧六环 (10 mL)和水(2mL) 溶液中, 再加入磷酸钾(848mg, 4mmol), 化合物 1H(460 mg, 3mmol)和 Pd(dppf)Cl₂ 的二氯甲烷络合物 (162mg, 0.2mmol), 并将反应液在氮气保护下于 100°C 反应 12 小时, TLC 显示反应结束。加入饱和碳酸氢钠(50 mL), 并用二氯甲烷 (2×20 mL) 萃取, 有机相合并后用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯= 3:1 (V:V 体积比)), 得到化合物 2B(926mg, 淡黄色固体), 产率: 63%。

MS m/z(ESI): 735[M+1].

第三步：合成化合物 2C 的盐酸盐

室温下将化合物 2B(837mg, 1.14mmol) 溶解到乙酸乙酯中(5 mL)中, 然后加入盐酸乙酸乙酯溶液 (4N, 5ml), 混合物在室温搅拌 2 小时。溶液由澄清变成浑浊, 并有固体析出。TLC 监控反应, 反应结束后, 反应液冷却到 0°C, 静置 1 小时, 过滤, 固体用乙醚洗涤后烘干得化合物 2C 的盐酸盐(602mg, 白色固体)。

MS m/z(ESI): 551[M+1].

第四步：合成式 I-2 所示化合物

将上一步得到的化合物 2C 的盐酸盐 (551mg) 溶于二氯甲烷 (10ml), 然

后冷却到-10℃，依次加入三乙胺（202mg, 2mmol）和丙烯酰氯(100mg, 1.1 mmol)，然后自然升到室温反应1小时后，TLC显示反应结束。加入MeOH (1 mL)淬灭反应。反应液混合物旋干得到的残余物通过制备HPLC分离纯化得到目标产物式I-2所示化合物(130mg, 淡黄色固体)。MS m/z(ESI):605[M+1]。

第五步：合成式 I-2-1 和 I-2-2 所示化合物

将化合物 I-2 经 SFC 手性拆分（柱型号：CHIRALPAK IC,250mm*30mm, 5 um;流动相 A: 正己烷 / 二氯甲烷 (75/25, 含 10mM 的甲胺醇)；流动相 B: 甲醇，检测波长 254nm, 得到化合物 I-2-1($t_R=3.55\text{min}$)和化合物 I-2-2 ($t_R=4.49\text{ min}$)。

式 I-2-1 化合物：

MS m/z(ESI):605[M+1].

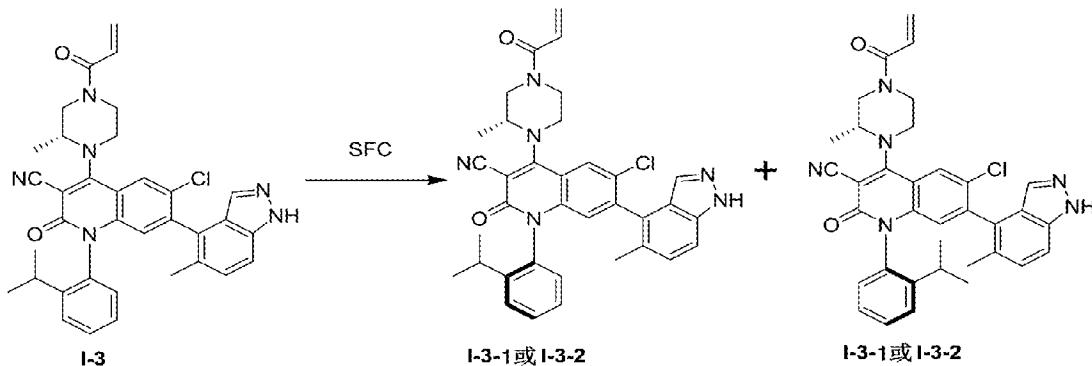
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) 8.23 (s, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.38-7.27 (m, 3H), 7.21-7.12 (m, 1H), 6.95-6.83(m, 1H), 6.48(s,1H), 6.33 (d, $J=16.4\text{ Hz}$, 1H), 5.85 (dd, $J=1.6, 10.4\text{ Hz}$, 1H), 4.42-4.14(m,2H), 4.10-3.90(m,2H), 3.72-3.45 (m,3H), 2.70-2.56(m,1H), 2.09(s,3H), 1.40-1.33(m,3H), 1.22-1.15(m, 3H), 1.03-0.92(m, 3H).

式 I-2-2 化合物：

MS m/z(ESI):605[M+1].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) 8.22 (s, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.37-7.29 (m, 3H), 7.27-7.24(m, 1H), 6.95-6.83(m, 1H), 6.50(s,1H), 6.33 (d, $J=16.4\text{ Hz}$, 1H), 5.84 (dd, $J=1.6, 10.4\text{ Hz}$, 1H), 4.42 (brs,2H), 4.13-4.09(m,2H), 3.65-3.50 (m,3H), 2.72-2.51(m,1H), 2.09(s,3H), 1.38-1.35(m,3H), 1.20-1.15(m, 3H), 1.04-0.90(m, 3H).

实施例 3：化合物 I-3-1 和 I-3-2 的制备



第一步：参考实施例 2 中化合物 I-2 的合成方法合成 I-3。

第二步：将化合物 I-3 经 SFC 手性拆分（柱型号：CHIRALPAK

IC,250mm*30mm, 5um;流动相 A: 正己烷 / 二氯甲烷 (75/25, 含 10mM 的甲胺醇)；流动相 B: 甲醇, 检测波长 254nm, 得到化合物 I-3-1($t_R=3.22\text{min}$)和化合物 I-3-2 ($t_R=4.25\text{min}$)。

式 I-3-1 化合物：

MS m/z(ESI):605[M+1].

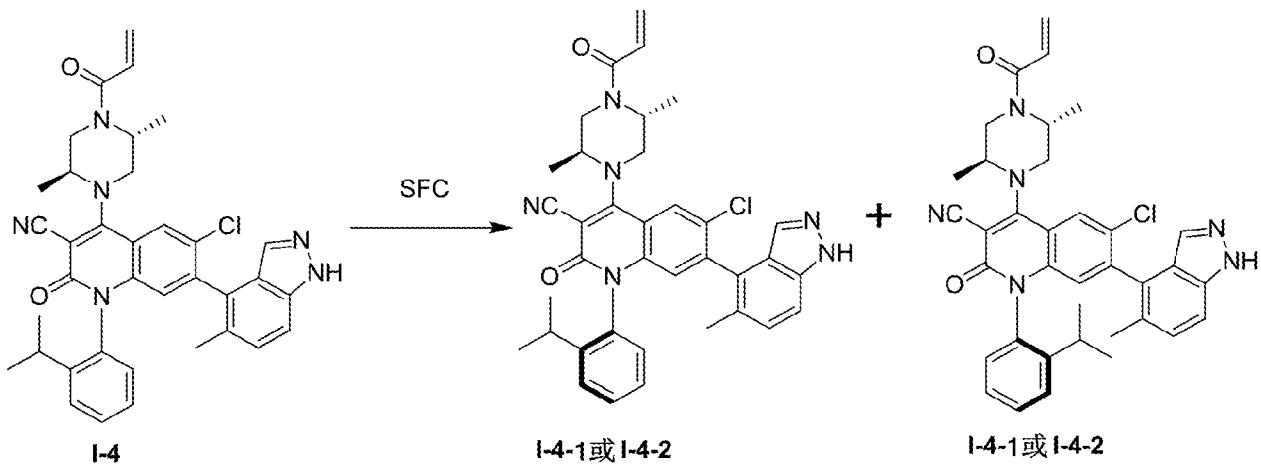
^1H NMR (400 MHz, MeOD) 8.23 (s, 1H), 7.52-7.24 (m, 7H), 6.90-6.89 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.36-6.30 (m, 1H), 5.87-5.84 (m, 1H), 4.49-4.08 (m, 5H), 3.55-3.48 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).

式 I-3-2 化合物：

MS m/z(ESI):605[M+1].

^1H NMR (400 MHz, MeOD) 8.23 (s, 1H), 7.47-7.21 (m, 7H), 6.85 (m, 1H), 6.50-6.33 (m, 2H), 5.88-5.85 (m, 1H), 4.46-3.54 (m, 7H), 2.57-2.56 (m, 1H), 2.08 (m, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).

实施例 4：化合物 I-4-1 和 I-4-2 的制备



第一步：参考实施例 2 中化合物 I-2 的合成方法合成 I-4。

第二步：将化合物 I-4 经 SFC 手性拆分（柱型号：CHIRALPAK

IC,250mm*30mm, 5um;流动相 A: 正己烷 / 二氯甲烷 (75/25, 含 10mM 的甲

胺醇) ; 流动相 B: 甲醇, 检测波长 254nm, 得到化合物 I-4-1($t_R=3.31\text{min}$)和化合物 I-4-2 ($t_R=4.31\text{min}$)。

式 I-4-1 化合物:

MS m/z(ESI):619[M+1].

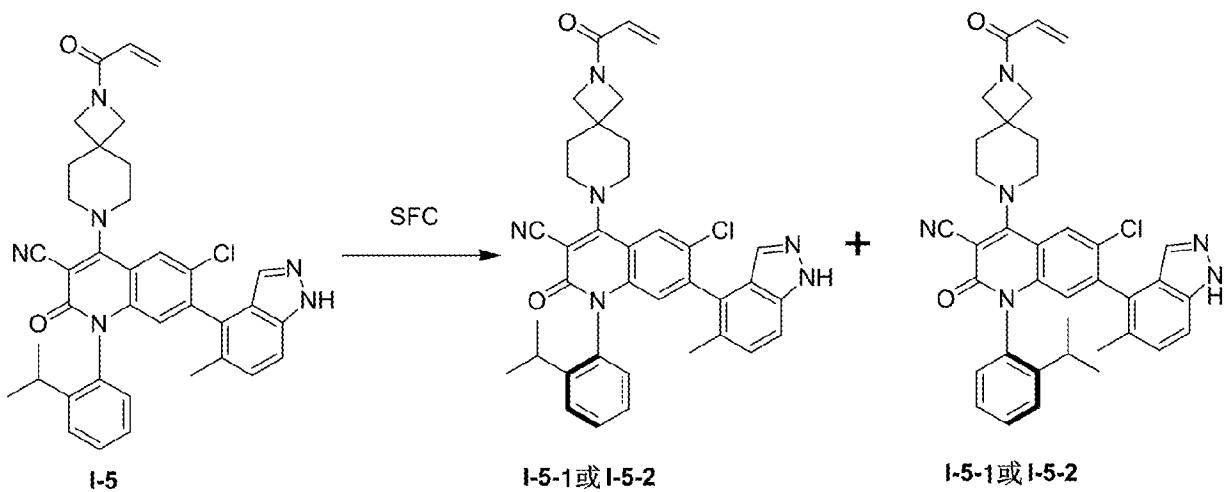
^1H NMR (400 MHz, MeOD) 8.20 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.47-7.25 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 6.32 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 4.60-4.40 (m, 5H), 4.52 (m, 2H), 2.51-2.40 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.53-1.47 (m, 8H), 1.26-1.21 (m, 3H), 1.03-0.96 (m, 3H).

式 I-4-2 化合物:

MS m/z(ESI):619[M+1].

^1H NMR (400 MHz, MeOD) 8.17-8.15 (m, 1H), 7.55-7.31 (m, 7H), 6.90 (m, 1H), 6.54-6.51 (m, 1H), 6.36-6.33 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 4.90 (m, 3H), 4.59-4.45 (m, 3H), 3.55 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.13-2.12 (m, 3H), 1.52-1.50 (m, 7H), 1.22-1.21 (m, 3H), 1.05 (m, 3H).

实施例 5: 化合物 I-5-1 和 I-5-2 的制备



第一步:

参考实施例 2 中化合物 I-2 的合成方法合成 I-5。

第二步:

将化合物 I-5 经 SFC 手性拆分 (柱型号: CHIRALPAK IC, 250mm*30mm, 5um; 流动相 A: 正己烷 / 二氯甲烷 (75/25, 含 10mM 的甲胺醇) ; 流动相 B: 甲醇 , 检测波长 254nm, 得到化合物 I-5-1($t_R=3.43\text{min}$)和化合物 I-5-2

($t_R=4.51\text{min}$)。

式 I-5-1 化合物：

MS m/z(ESI):631[M+1].

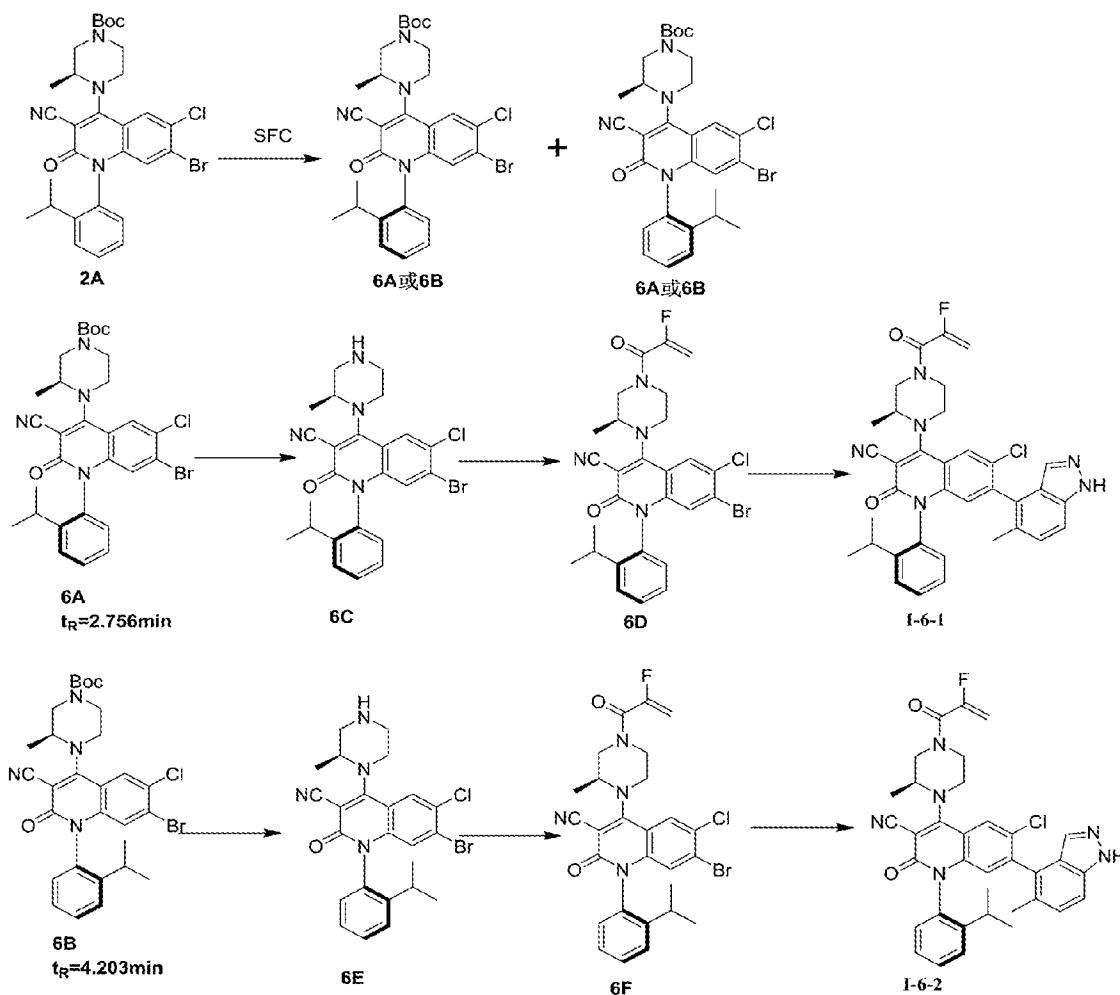
^1H NMR (400 MHz, MeOD) 8.15 (m, 1H), 7.45-7.26 (m, 7H), 6.44-6.26 (m, 3H), 5.76-5.75 (m, 1H), 5.48-5.47 (m, 1H), 4.20-4.18 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 10H), 1.16-1.14 (m, 3H), 1.01-0.99 (m, 3H).

式 I-5-2 化合物：

MS m/z(ESI):631[M+1].

^1H NMR (400 MHz, MeOD) 8.16 (m, 1H), 7.42-7.24 (m, 7H), 6.43-6.25 (m, 3H), 5.75-5.74 (m, 1H), 5.49-5.47 (m, 1H), 4.22-4.20 (m, 2H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 10H), 1.17-1.15 (m, 3H), 1.01-0.98 (m, 3H).

实施例 6：化合物 I-6-1 和 I-6-2 的制备



第一步：合成化合物 6A 和 6B

将化合物 2A 经 SFC 手性拆分（柱型号：CHIRALPAK IC, 250mm*30mm, 5 um; 流动相 A：正己烷 / 二氯甲烷 (75/25, 含 10mM 的甲胺醇)；流动相 B：甲醇，检测波长 254nm，得到化合物 6A($t_R=2.756\text{min}$)和化合物 6B ($t_R=4.203\text{min}$)。

第二步：合成化合物 6C

室温下将化合物 6A(681mg, 1.14mmol) 溶解到乙酸乙酯中(5 mL)中，然后加入盐酸乙酸乙酯溶液 (4N, 5ml)，混合物在室温搅拌 2 小时。溶液由澄清变成浑浊，并有固体析出。TLC 监控反应，反应结束后，反应液冷却到 0°C，静置 1 小时，过滤，固体用乙醚洗涤后烘干得化合物 6C 的盐酸盐(450mg，白色固体)。

MS m/z(ESI): 499[M+1].

第三步：合成化合物 6D

将上一步得到的化合物 6C 的盐酸盐 (400mg) 溶于 DMF (10ml)，室温下依次加入三乙胺 (202mg, 2mmol)、HATU (760mg, 2mmol) 和 2-氟丙烯酸 (100mg, 1.1 mmol)，然后自然升到室温反应 1 小时后，TLC 显示反应结束。将反应液加入取 20ml 水中，用二氯甲烷萃取 (3×10ml)，所得溶液依次用饱和碳酸钠溶液 (2×10 mL)，水 (2×10 mL) 和盐水洗涤 (2×10 mL)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压浓缩后残余物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇 = 100/1 (V:V 体积比))，得化合物 6D (280mg，淡黄色固体)。

MS m/z(ESI): 571[M+1].

第四步：合成化合物 I-6-1

将化合物 6D (200mg, 0.35mmol) 加入到二氧六环(2ml)和水(0.5ml)中，加入 K3PO4 (212mg, 1.00mmol)、5-甲基-1H-吲唑-4-基-4-硼酸 (176mg, 1mmol)，将反应液用氮气置换三次后，加入 Pd(dppf)Cl₂ 的二氯甲烷络合物 (25mg, 0.03mmol)。将所得反应液再次用氮气置换三次后在 100°C 下搅拌过夜。TLC 显示反应结束后，将反应液在真空下浓缩，所得残余物用制备硅胶板

(*prepar-TLC*)(展开剂体系石油醚/乙酸乙酯=1:2(V:V 体积比)) 得到化合物 I-6-1(29mg, 淡黄色固体)。

MS m/z(ESI):623[M+1].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.01 (d, J =4.4 MHz,, 1H), 7.45-7.39 (m, 4H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.48-5.22 (m, 2H), 4.32-3.43 (m, 7H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.42 (d, J =6.4 MHz, 3H), 1.18 (d, J =6.8 MHz, 3H), 1.01 (d, J =6.8 MHz, 3H).

第五步：合成化合物 6E

室温下将化合物 6B(681mg, 1.14mmol) 溶解到乙酸乙酯中(5 mL)中，然后加入盐酸乙酸乙酯溶液 (4N, 5ml) ，混合物在室温搅拌 2 小时。溶液由澄清变成浑浊，并有固体析出。TLC 监控反应，反应结束后，反应液冷却到 0℃，静置 1 小时，过滤，固体用乙醚洗涤后烘干得化合物 6E 的盐酸盐(446mg, 白色固体)。

MS m/z(ESI): 499[M+1].

第六步：合成化合物 6F

将上一步得到的化合物 6E 的盐酸盐 (400mg) 溶于 DMF (10ml) ，室温下依次加入三乙胺 (202mg, 2mmol) 、HATU (760mg, 2mmol) 和 2-氟丙烯酸 (100mg, 1.1 mmol)，然后自然升到室温反应 1 小时后，TLC 显示反应结束。将反应液加入取 20ml 水中，用二氯甲烷萃取 (3×10ml) ，所得溶液依次用饱和碳酸钠溶液 (2×10 mL) ，水 (2×10 mL) 和盐水洗涤 (2×10 mL) ，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压浓缩后残余物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇=100/1 (V:V 体积比))，得化合物 6F (272mg, 淡黄色固体)。

MS m/z(ESI): 571[M+1].

第七步：合成化合物 I-6-2

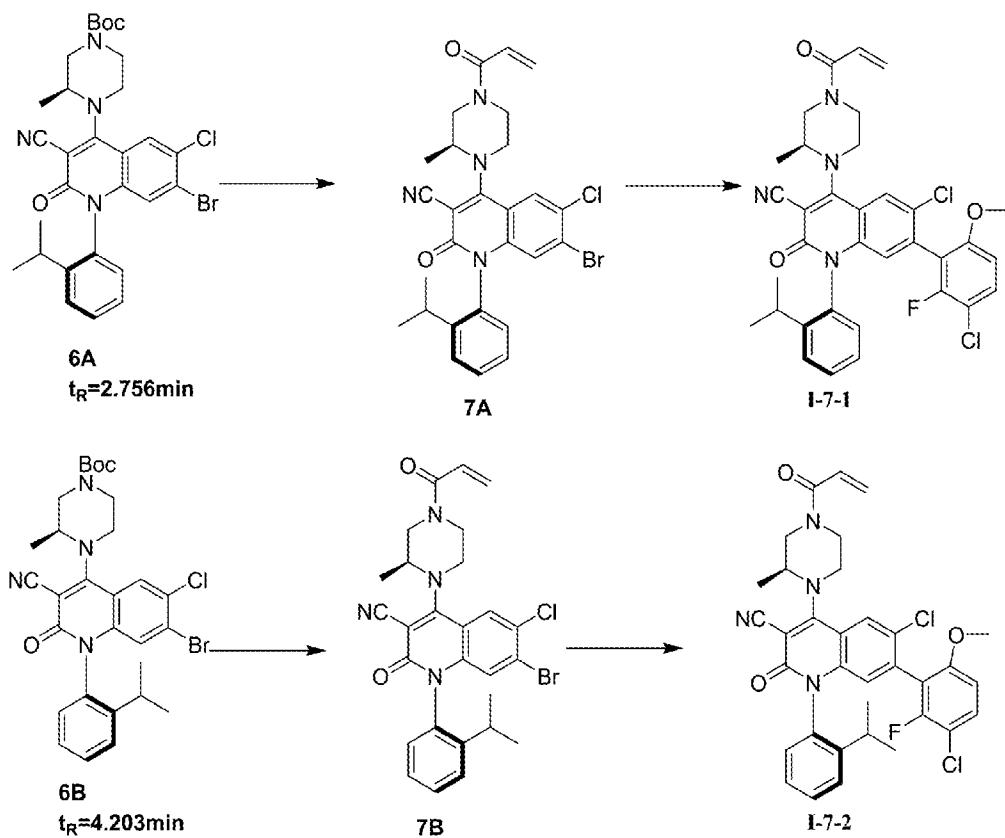
将化合物 6F (200mg, 0.35mmol) 加入到二氯六环(2ml)和水(0.5ml)中，加入 K₃PO₄ (212mg, 1.00mmol) 、5-甲基-1H-吲唑-4-基-4-硼酸 (176mg, 1mmol)，将反应液用氮气置换三次后，加入 Pd(dppf)Cl₂ 的二氯甲烷络合物 (25mg，

0.03mmol)。将所得反应液再次用氮气置换三次后在100℃下搅拌过夜。TLC显示反应结束后，将反应液在真空下浓缩，所得残余物用制备硅胶板(prepar-TLC)(展开剂体系石油醚/乙酸乙酯=1:2(V:V体积比))得到化合物I-6-2(25mg, 淡黄色固体)。

MS m/z(ESI):623[M+1].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.03 (s,, 1H), 7.47-7.29 (m, 6H), 7.12-7.11 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.48-5.21 (m, 2H), 4.33-3.43 (m, 7H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.42 (d, J =6.4 MHz, 3H), 1.18 (d, J =6.8 MHz, 3H), 0.98 (d, J =6.8 MHz, 3H).

实施例7：化合物I-7-1和I-7-2的制备



第一步：合成化合物 7A

室温下将化合物 6A(681mg, 1.14mmol) 溶解到 DCM 中(5 mL)，然后加入 TFA (2ml)，混合物在室温搅拌 2 小时。TLC 监控反应，反应结束后，反应液旋干，所到的黄色液体化合物重新溶于 DCM 中(5 mL)，然后冷却到-10℃，依次加入三乙胺 (303mg, 3mmol) 和丙烯酰氯(150mg, 1.5 mmol)，然后自然升到

室温反应 1 小时后，TLC 显示反应结束。加入 MeOH (1 mL)淬灭反应。反应液混合物通过减压浓缩后残余物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇= 100/1 (V:V 体积比))，得化合物 7A (272mg, 淡黄色固体)。

MS m/z(ESI): 553[M+1].

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 7.92 (s, 1H), 7.57-7.56 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.64-6.60 (m, 1H), 6.42-6.37 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.29-4.00 (m, 4H), 3.75-3.56 (m, 3H), 2.43-2.36 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.0 MHz, 3H), 1.18 (d, J=6.8 MHz, 3H), 1.04 (d, J=6.8 MHz, 3H).

第二步：合成化合物 I-7-1

将化合物 7A (100mg, 0.18mmol) 加入到二氧六环(2ml)和水(0.5ml)中，加入 K3PO4 (106mg, 0.5mmol)、3-氯-2-氟-6-甲氧基苯硼酸 (102mg, 0.5mmol)，将反应液用氮气置换三次后，加入 Pd(dppf)Cl₂ 的二氯甲烷络合物 (25mg, 0.03mmol)。将所得反应液再次用氮气置换三次后在 100°C 下搅拌过夜。TLC 显示反应结束后，将反应液在真空下浓缩，所得残余物用制备硅胶板 (prepar-TLC)(展开剂体系石油醚/乙酸乙酯= 1:2(V:V 体积比)) 得到化合物 I-7-1(21mg, 淡黄色固体)。

MS m/z(ESI): 633[M+1].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.98 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.70-6.38 (m, 4H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.42-3.92 (m, 5H), 3.74 (s, 3H), 3.56-3.38 (m, 2H), 2.51-2.44 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.0 MHz, 3H), 1.17 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.04 (d, J = 6.8 MHz, 3H).

第三步：合成化合物 7B

室温下将化合物 6B(681mg, 1.14mmol) 溶解到 DCM 中(5 mL)，然后加入 TFA (2ml)，混合物在室温搅拌 2 小时。TLC 监控反应，反应结束后，反应液旋干，所到的黄色液体化合物重新溶于 DCM 中(5 mL)，然后冷却到-10°C，依次加入三乙胺 (303mg, 3mmol) 和丙烯酰氯(150mg, 1.5 mmol)，然后自然升到室温反应 1 小时后，TLC 显示反应结束。加入 MeOH (1 mL)淬灭反应。反应液

混合物通过减压浓缩后残余物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇=100/1 (V:V 体积比)), 得化合物 7B (252mg, 淡黄色固体)。

MS m/z(ESI): 553[M+1].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.93 (s, 1H), 7.58-7.57 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.65-6.60 (m, 1H), 6.43-6.37 (m, 1H), 5.84-5.81 (m, 1H), 4.29-4.00 (m, 4H), 3.76-3.57 (m, 3H), 2.44-2.36 (m, 1H), 1.31 (d, J=6.0 MHz, 3H), 1.19 (d, J=6.8 MHz, 3H), 1.05 (d, J=6.8 MHz, 3H).

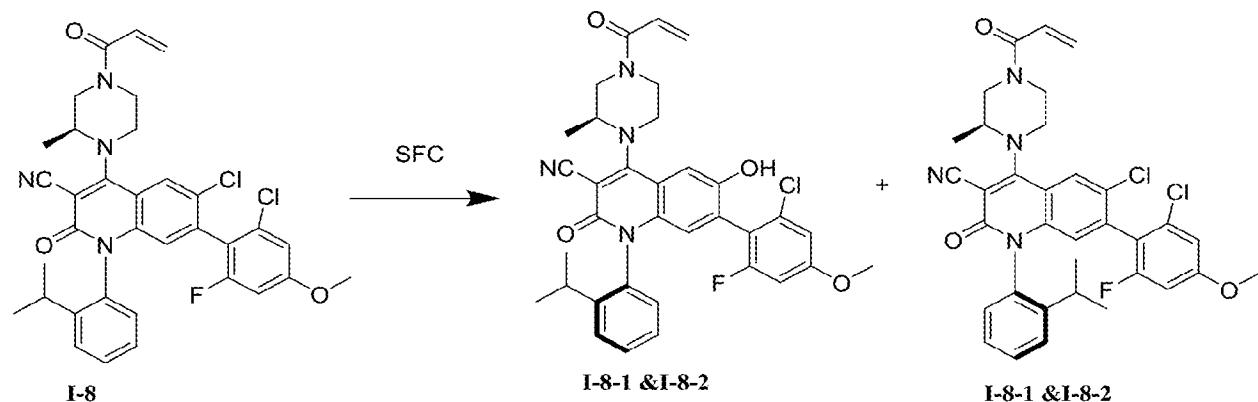
第二步：合成化合物 I-7-2

将化合物 7B (100mg, 0.18mmol) 加入到二氯六环(2ml)和水(0.5ml)中，加入 K₃PO₄ (106mg, 0.5mmol)、3-氯-2-氟-6-甲氧基苯硼酸 (102mg, 0.5mmol)，将反应液用氮气置换三次后，加入 Pd(dppf)Cl₂ 的二氯甲烷络合物 (25mg, 0.03mmol)。将所得反应液再次用氮气置换三次后在 100℃下搅拌过夜。TLC 显示反应结束后，将反应液在真空下浓缩，所得残余物用制备硅胶板 (prepar-TLC)(展开剂体系石油醚/乙酸乙酯= 1:2(V:V 体积比)) 得到化合物 I-7-2(23mg, 淡黄色固体)。

MS m/z(ESI): 633[M+1].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.98 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.69-6.60 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.42-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.30-3.99 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.74-3.37 (m, 3H), 2.53-2.46 (m, 1H), 1.37 (d, J=6.4 MHz, 3H), 1.19 (d, J=6.8 MHz, 3H), 1.00 (d, J=6.8 MHz, 3H).

实施例 8：化合物 I-8-1 和 I-8-2 的制备



化合物 I-8-1 的合成：

以化合物 6A(t_R -2.745min)和 2-氯-6-氟-4-甲氧基苯硼酸为原料，参考化合物 I-7-1 的合成得到化合物 I-8-1。

MS m/z(ESI): 633[M+1].

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.96 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.80-6.60 (m, 3H), 6.51-6.38 (m, 2H), 5.83-5.79 (m, 1H), 4.39-3.99 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.64-3.35 (m, 3H), 2.50-2.43 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.0 MHz, 3H), 1.17 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.02 (d, J = 6.8 MHz, 3H).

化合物 I-8-2 的合成：

以化合物 6B(t_R -4.203min)和 2-氯-6-氟-4-甲氧基苯硼酸为原料，参考化合物 I-7-2 的合成得到化合物 I-8-2。

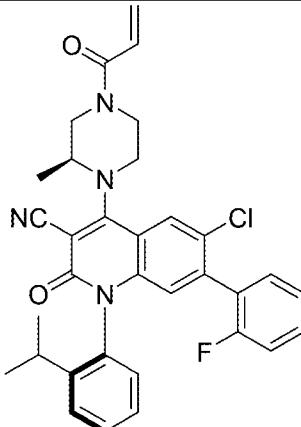
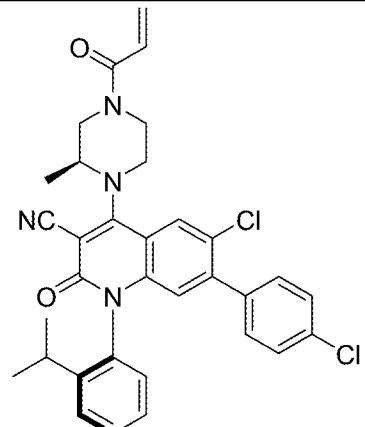
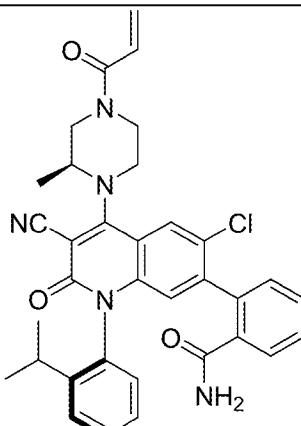
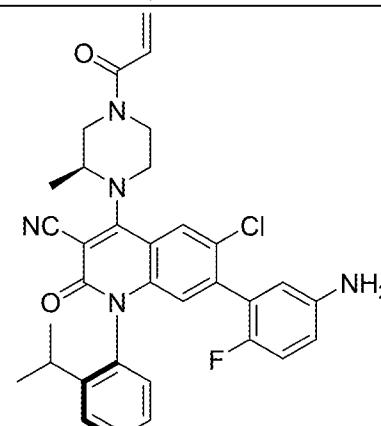
MS m/z(ESI): 633[M+1].

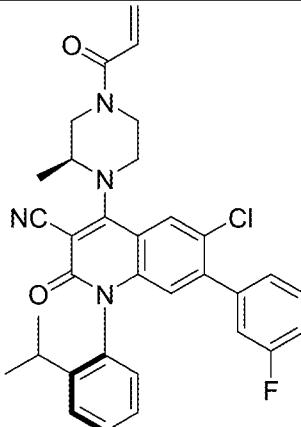
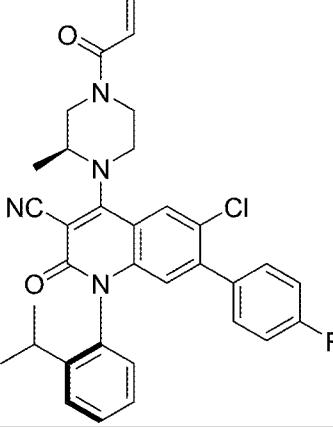
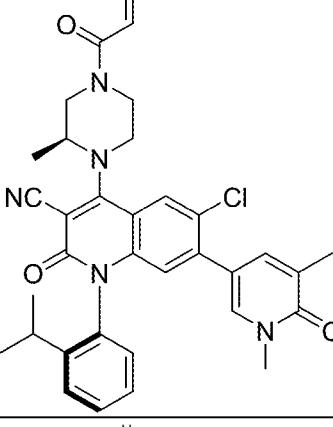
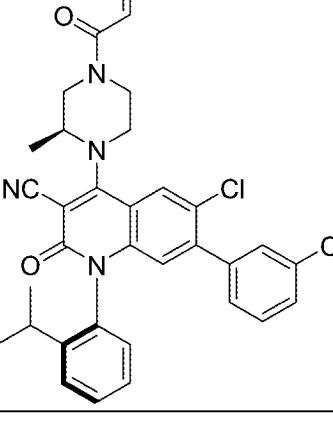
^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.97 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.80-6.63 (m, 3H), 6.52-6.38 (m, 2H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.42-3.75 (m, 5H), 3.64 (s, 3H), 3.56-3.36 (m, 2H), 2.52-2.47 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.4 MHz, 3H), 1.19 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.01 (d, J = 6.8 MHz, 3H).

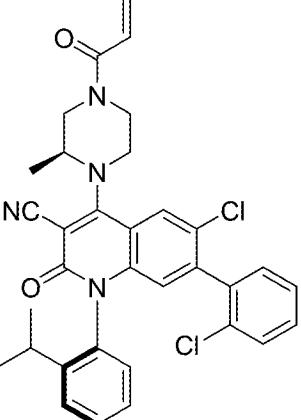
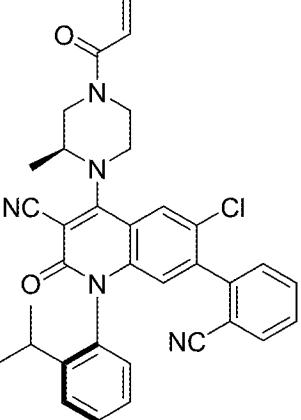
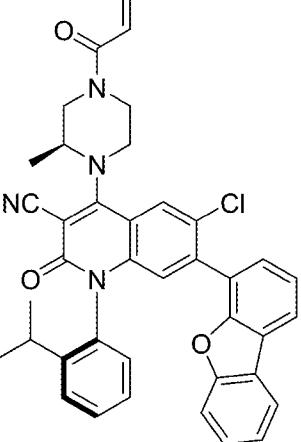
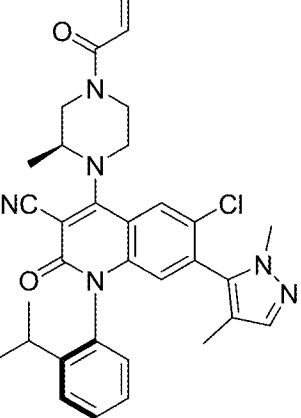
以化合物 6B(t_R =4.203min)与市售的硼酸或硼酸酯为原料，参考化合物 I-7-2 的合成得表 1 中的实施例化合物 I-9 至 I-77

表 1

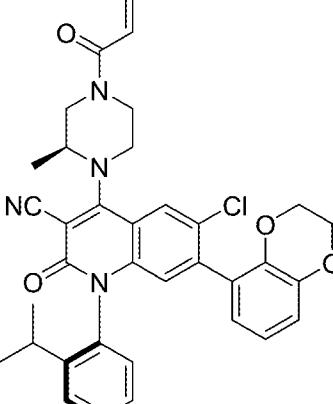
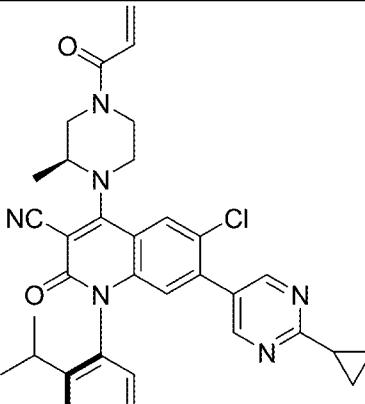
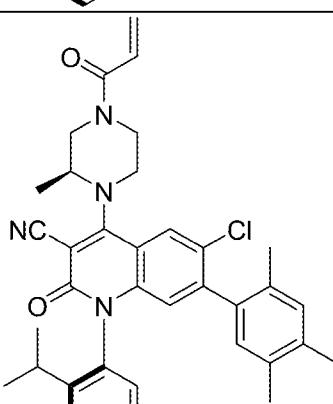
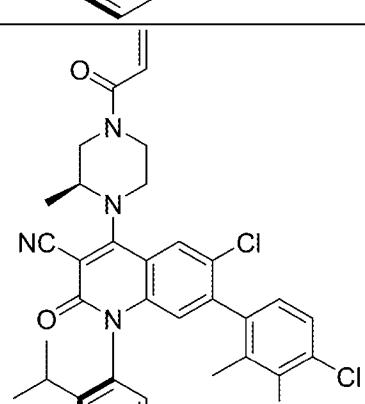
实施例	结构	LCMS [M+H] ⁺	NMR
I-9		584.2	HNMR: (400MHz, CDCl ₃) 8.03 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 3H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 2H), 6.63-6.38 (m, 4H), 5.83-5.34 (m, 1H), 4.39-3.37 (m, 9H), 2.46-2.41 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.0 MHz, 3H), 1.16 (d, J = 6.4 MHz, 3H), 1.02 (d, J = 6.8 MHz, 3H).

I-10		569.3	HNMR: (400MHz, CDCl ₃) 7.98 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.19-7.08 (m, 4H), 6.73-6.59 (m, 2H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.28-4.01 (m, 4H), 3.57-3.39 (m, 2H), 2.50-2.47 (m, 1H), 1.36 (d, J =6.4 MHz, 3H), 1.32-1.30 (m, 1H), 1.19 (d, J =6.8 MHz, 3H), 1.05 (d, J =6.8 MHz, 3H).
I-11		585.2	HNMR: (400MHz, CDCl ₃) 7.96 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 2H), 7.11-7.09 (m, 2H), 6.72-6.57 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.38-4.11 (m, 4H), 3.61-3.39 (m, 2H), 2.51-2.45 (m, 1H), 1.35 (d, J =6.0 MHz, 3H), 1.32-1.29 (m, 1H), 1.19 (d, J =6.8 MHz, 3H), 1.00 (d, J =6.8 MHz, 3H).
I-12		594.2	HNMR: (400MHz, CDCl ₃) 7.91 (s, 1H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 4H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.57-6.54 (m, 2H), 6.42-6.37 (m, 1H), 5.82-5.80 (m, 4H), 4.27-3.99 (m, 4H), 3.58-3.36 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 1.41-1.35 (m, 4H), 1.18 (m, 3H), 1.05 (m, 3H).
I-13		584.1	HNMR: (400MHz, CDCl ₃) 7.96 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.10 (d, J =7.6 MHz, 1H), 6.89 (t, J =8.8 MHz, 2H), 6.67-6.63 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.42-6.34 (m, 2H), 5.82-5.80 (m, 1H), 4.26-4.12 (m, 4H), 3.59-3.54 (m, 3H), 3.41-3.38 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 1H), 1.35 (d, J =6.0 MHz, 3H), 1.32-1.25 (m, 1H), 1.18 (d, J =6.8 MHz, 3H), 1.03 (d, J =6.8 MHz, 3H).

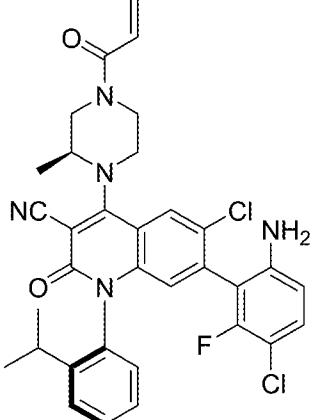
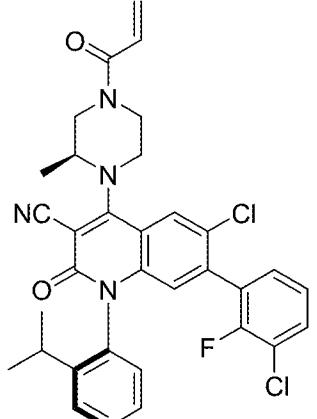
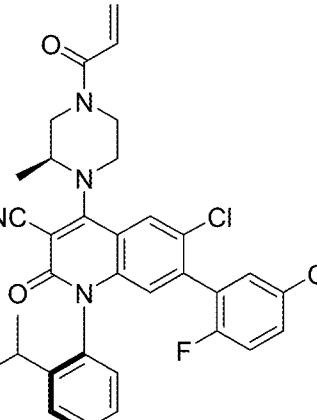
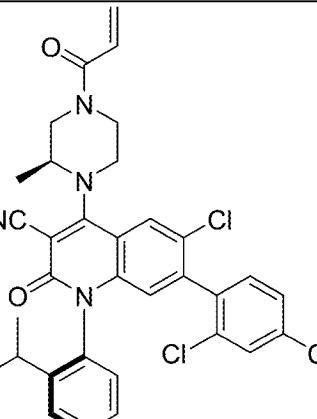
I-14		569.2	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 7.97 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.64 (brs, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.38-4.01 (m, 4H), 3.58-3.38 (m, 2H), 2.49-2.51-2.44 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.0 MHz, 3H), 1.26-1.25 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.05 (d, J = 6.8 MHz, 3H).</p>
I-15		569.2	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 7.96 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.17-7.05 (m, 3H), 6.64-6.63 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.38-4.08 (m, 4H), 3.60-3.39 (m, 2H), 2.52-2.45 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.4 MHz, 3H), 1.30-1.26 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.02 (d, J = 6.8 MHz, 3H).</p>
I-16		596.3	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 7.93 (s, 1H), 7.55-7.54 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 3H), 6.63 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.42-6.38 (m, 2H), 5.83-5.81 (m, 1H), 4.38-4.01 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.51-2.43 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.35-1.30 (m, 4H), 1.20 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.05 (d, J = 6.8 MHz, 3H).</p>
I-17		585.2	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 7.96 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.39-7.30 (m, 3H), 7.22-7.21 (m, 1H), 7.09 (t, J = 8.4 MHz, 2H), 6.65-6.61 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.38-3.99 (m, 4H), 3.57-3.39 (m, 2H), 2.50-2.51-2.45 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.0 MHz, 3H), 1.32-1.30 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.05 (d, J = 6.8 MHz, 3H).</p>

I-18		585.2	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 7.97-7.96 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.38-7.28 (m, 3H), 7.15-7.02 (m, 2H), 6.71-6.63 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.28-4.00 (m, 4H), 3.57-3.38 (m, 3H), 2.50-2.46 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.0 MHz, 3H), 1.20-1.16 (m, 3H), 1.06-1.03 (m, 3H).</p>
I-19		576.1	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 8.01 (brs, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.51-7.36 (m, 3H), 7.24-7.12 (m, 2H), 6.66-6.62 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.28-3.38 (m, 7H), 2.51-2.46 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.4 MHz, 3H), 1.20-1.18 (m, 3H), 1.04-1.03 (m, 3H).</p>
I-20		641.2	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 8.00 (brs, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.49-7.28 (m, 8H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.44-6.39 (m, 1H), 5.84-5.81 (m, 1H), 4.37-4.11 (m, 4H), 3.60-3.42 (m, 3H), 2.62-2.55 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.0 MHz, 3H), 1.22 (d, J = 6.4 MHz, 3H), 1.15 (d, J = 6.4 MHz, 3H).</p>
I-21		569.3	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 7.97 (brs, 1H), 7.53-7.52 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.66-6.57 (m, 1H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.84-5.81 (m, 1H), 4.40-3.97 (m, 4H), 3.56 (s, 1H), 3.45-3.37 (m, 3H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.0 MHz, 3H), 1.19 (d, J = 6.4 MHz, 3H), 1.01 (d, J = 6.4 MHz, 3H).</p>

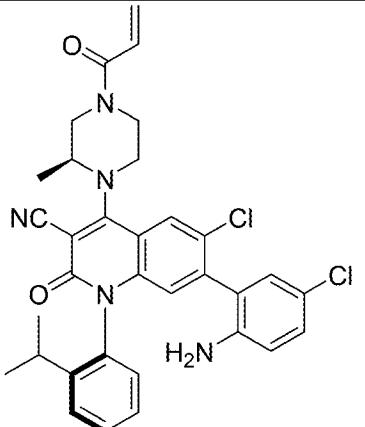
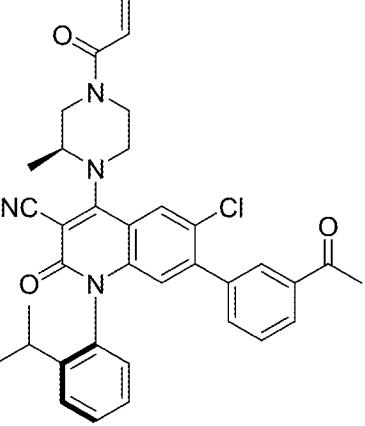
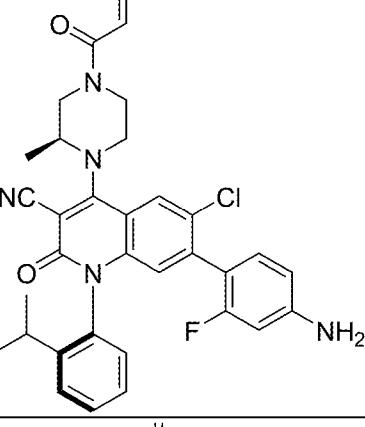
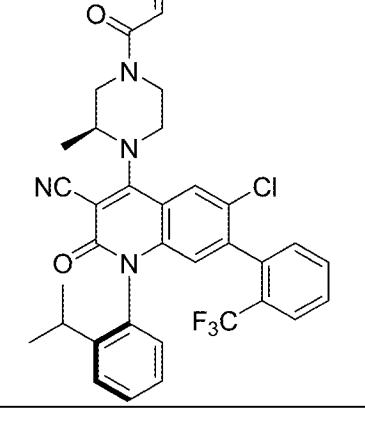
I-22		619.1	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 8.17-8.14 (m, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.59-7.29 (m, 6H), 7.16-7.04 (m, 3H), 6.66-6.62 (m, 2H), 6.43-6.39 (m, 1H), 5.83-5.81 (m, 1H), 4.34-4.01 (m, 4H), 3.59-3.41 (m, 3H), 2.52-2.49 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.0 MHz, 3H), 1.21-1.14 (m, 3H), 1.11-0.86 (m, 3H).</p>
I-23		602.3	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 8.81-8.70 (m, 1H), 8.58-8.54 (m, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 3H), 6.67-6.66 (m, 2H), 6.43-6.39 (m, 1H), 5.84-5.81 (m, 1H), 4.36-3.77 (m, 4H), 3.49-3.44 (m, 3H), 2.52-2.49 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.0 MHz, 3H), 1.22-0.86 (m, 6H).</p>
I-24		635.2	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 8.35-8.32 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.65-7.39 (m, 6H), 7.26-7.03 (m, 3H), 6.66-6.62 (m, 2H), 6.42-6.38 (m, 1H), 5.86-5.83 (m, 1H), 4.35-4.04 (m, 4H), 3.45-3.41 (m, 3H), 2.52-2.49 (m, 1H), 1.41-1.40 (m, 3H), 1.23-0.86 (m, 6H).</p>
I-25		557.2	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 7.98 (m, 1H), 7.52-7.51 (m, 3H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.72-6.63 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.43-6.39 (m, 1H), 6.17-6.12 (m, 1H), 5.84-5.81 (m, 1H), 4.40-3.85 (m, 6H), 3.50-3.38 (m, 3H), 2.47-2.44 (m, 1H), 1.37-1.36 (m, 3H), 1.25-1.16 (m, 6H), 1.01 (d, J = 7.2 MHz, 3H).</p>

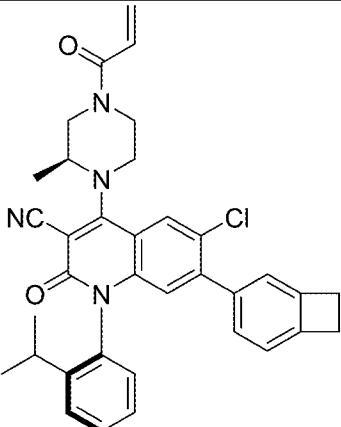
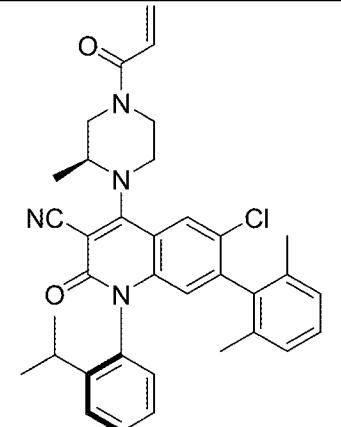
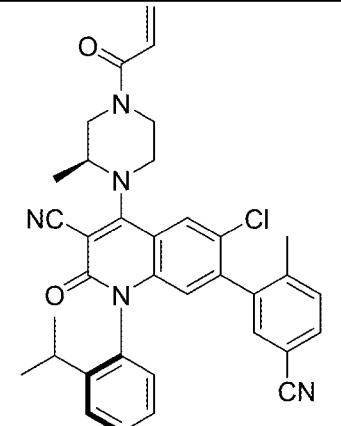
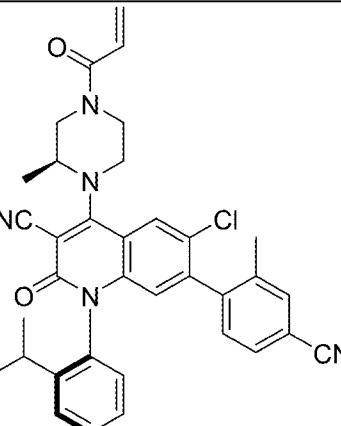
I-26		609.1	HNMR: (400MHz, CDCl ₃) 7.94-7.91 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 1H), 7.19-7.05 (m, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.72-6.53 (m, 3H), 6.42-6.36 (m, 1H), 5.82-5.79 (m, 1H), 4.37-4.00 (m, 4H), 3.72-3.36 (m, 3H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.24-2.18 (m, 6H), 2.04-1.89 (m, 3H), 1.45-1.40 (m, 3H), 1.17 (m, 3H), 1.09-0.96 (m, 3H).
I-27		593.3	HNMR: (400MHz, CDCl ₃) 8.48 (s, 2H), 7.99 (m, 1H), 7.49-7.34 (m, 2H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.70-6.54 (m, 2H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.83-5.81 (m, 1H), 4.40-4.00 (m, 5H), 3.49-3.39 (m, 2H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 1H), 1.36-1.35 (m, 3H), 1.21-1.11 (m, 7H), 1.04 (d, J = 6.8 MHz, 3H).
I-28		593.2	HNMR: (400MHz, CDCl ₃) 7.94-7.91 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 1H), 7.19-7.05 (m, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.72-6.53 (m, 3H), 6.42-6.36 (m, 1H), 5.82-5.79 (m, 1H), 4.37-4.00 (m, 4H), 3.72-3.36 (m, 3H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.24-2.18 (m, 6H), 2.04-1.89 (m, 3H), 1.45-1.40 (m, 3H), 1.17 (m, 3H), 1.09-0.96 (m, 3H).
I-29		633.3	HNMR: (400MHz, CDCl ₃) 7.96 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.83-6.74 (m, 1H), 6.65-6.63 (m, 1H), 6.45-6.38 (m, 2H), 5.83-5.81 (m, 1H), 4.40-4.01 (m, 5H), 3.58-3.38 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.20-2.02 (m, 3H), 1.37 (d, J = 6.4 MHz, 3H), 1.20-1.17 (m, 3H), 1.05-0.95 (m, 3H).

I-30		596.2	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 7.96 (m, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.36-7.35 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.62 (m, 2H), 6.49-6.38 (m, 2H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.37-4.02 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.71-3.38 (m, 3H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 3H), 1.37 (d, J = 6.0 MHz, 3H), 1.18 (d, J = 6.4 MHz, 3H), 1.08-0.96 (m, 3H).</p>
I-31		631.3	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 8.05 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.44-7.29 (m, 5H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 2H), 6.65-6.61 (m, 2H), 6.43-6.38 (m, 2H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.37-4.02 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.71-3.40 (m, 3H), 2.54-2.51 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.0 MHz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.03 (d, J = 6.8 MHz, 3H).</p>
I-32		584.2	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 7.98 (s, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.64-6.61 (m, 1H), 6.48-6.38 (m, 2H), 5.83-5.81 (m, 1H), 4.37-4.00 (m, 4H), 3.58-3.39 (m, 3H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 3H), 1.37 (d, J = 6.4 MHz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.07-0.94 (m, 3H).</p>
I-34		570.3	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 7.95 (s, 1H), 7.54-7.37 (m, 3H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.70-6.55 (m, 2H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.38-4.23 (m, 4H), 3.58-3.36 (m, 3H), 2.49-2.45 (m, 1H), 1.72-1.71 (m, 3H), 1.59-1.58 (m, 3H), 1.37-1.36 (m, 3H), 1.20-1.17 (m, 3H), 1.01-0.98 (m, 3H).</p>

I-35		618.2	HNMR: (400MHz, CDCl3) 8.04 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 6.69-6.60 (m, 2H), 6.46-6.38 (m, 2H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.29-4.07 (m, 4H), 3.45-3.38 (m, 3H), 2.47-2.43 (m, 1H), 1.37 (d, J =6.4 MHz, 3H), 1.18 (d, J =6.8 MHz, 3H), 1.01 (d, J =6.8 MHz, 3H).
I-36		603.2	HNMR: (400MHz, CDCl3) 7.99 (s, 1H), 7.54-7.34 (m, 4H), 7.17-7.09 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.66-6.60 (m, 2H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.40-3.99 (m, 4H), 3.77-3.39 (m, 3H), 2.51-2.44 (m, 1H), 1.36 (d, J =6.4 MHz, 3H), 1.19 (d, J =6.8 MHz, 3H), 1.04 (d, J =6.8 MHz, 3H).
I-37		603.2	HNMR: (400MHz, CDCl3) 7.98-7.95 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 3H), 6.68-6.56 (m, 2H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.83-5.79 (m, 1H), 4.40-3.96 (m, 4H), 3.80-3.39 (m, 3H), 2.50-2.45 (m, 1H), 1.36 (d, J =6.0 MHz, 3H), 1.18 (d, J =6.4 MHz, 3H), 1.04 (d, J =6.4 MHz, 3H).
I-38		619.2	HNMR: (400MHz, CDCl3) 7.97 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 3H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.14-6.96 (m, 2H), 6.66-6.59 (m, 1H), 6.49-6.38 (m, 2H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.39-4.00 (m, 4H), 3.59-3.38 (m, 3H), 2.48-2.43 (m, 1H), 1.37 (d, J =6.0 MHz, 3H), 1.19-1.16 (m, 3H), 1.03-1.00 (m, 3H).

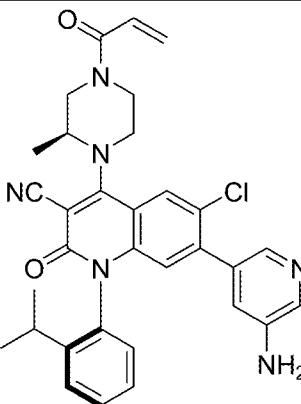
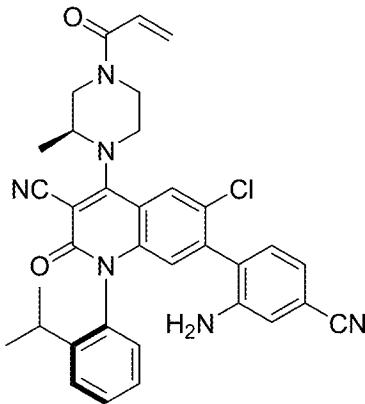
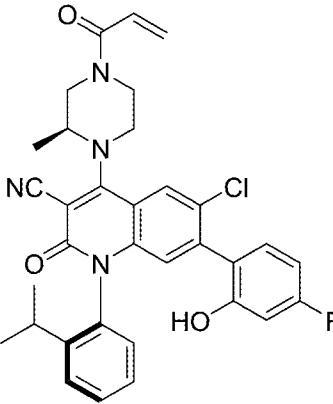
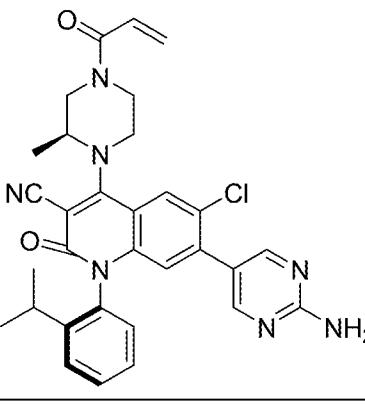
I-39		619.2	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 7.96 (s, 1H), 7.61-7.50 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.22-7.08 (m, 3H), 6.66-6.61 (m, 1H), 6.51-6.39 (m, 2H), 5.83-5.81 (m, 1H), 4.39-4.00 (m, 4H), 3.76-3.39 (m, 3H), 2.50-2.43 (m, 1H), 1.35 (d, J =6.0 MHz, 3H), 1.19 (d, J =6.8 MHz, 3H), 1.05 (d, J =6.8 MHz, 3H).</p>
I-40		620.1	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 8.56 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.70-6.58 (m, 2H), 6.43-6.39 (m, 1H), 5.84-5.81 (m, 1H), 4.41-3.96 (m, 4H), 3.81-3.40 (m, 3H), 2.51-2.45 (m, 1H), 1.36 (d, J =6.4 MHz, 3H), 1.20 (d, J =6.8 MHz, 3H), 1.04 (d, J =6.8 MHz, 3H).</p>
I-41		567.3	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 7.95-7.89 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 3H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.66-6.59 (m, 1H), 6.53-6.38 (m, 3H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.64 (brs, 2H), 4.38-3.95 (m, 4H), 3.75-3.38 (m, 3H), 2.52-2.45 (m, 1H), 1.34 (d, J =6.4 MHz, 3H), 1.19 (d, J =6.8 MHz, 3H), 1.04 (d, J =6.8 MHz, 3H).</p>
I-42		603.2	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 7.97-7.96 (m, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 3H), 6.66-6.59 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.40-3.98 (m, 4H), 3.61-3.38 (m, 3H), 2.50-2.43 (m, 1H), 1.36 (d, J =6.4 MHz, 3H), 1.18 (d, J =6.8 MHz, 3H), 1.03 (d, J =6.8 MHz, 3H).</p>

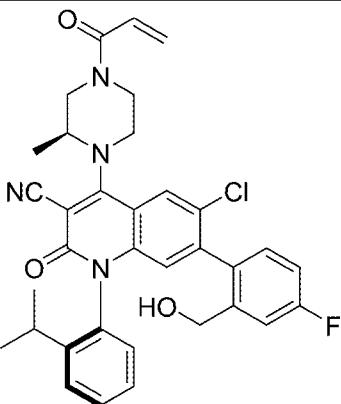
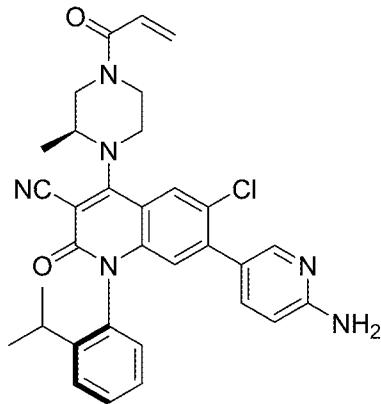
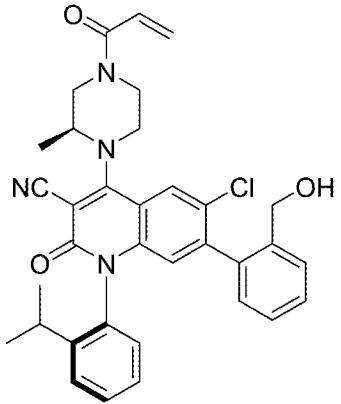
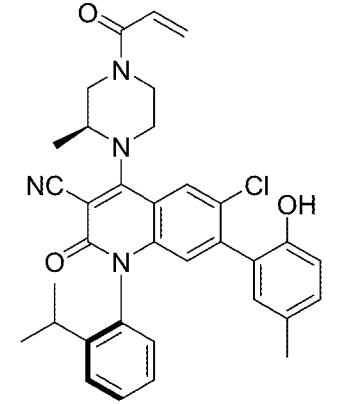
I-43		600.1	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 7.99 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.37-7.36 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.85-6.77 (m, 1H), 6.67-6.59 (m, 3H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.26-3.98 (m, 4H), 3.58-3.39 (m, 3H), 2.46-2.43 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.0 MHz, 3H), 1.20-1.67 (m, 3H), 1.10-0.98 (m, 3H).</p>
I-44		593.2	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 7.98-7.96 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 3H), 7.45-7.34 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.67-6.58 (m, 2H), 6.43-6.39 (m, 1H), 5.83-5.81 (m, 1H), 4.39-4.02 (m, 4H), 3.73-3.40 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.54-2.49 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.0 MHz, 3H), 1.20 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.08 (d, J = 6.8 MHz, 3H).</p>
I-45		584.2	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 7.94 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.67-6.61 (m, 2H), 6.44-6.36 (m, 3H), 5.82-5.80 (m, 1H), 4.37-3.96 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.75-3.53 (m, 3H), 2.52-2.45 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.4 MHz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.04 (d, J = 6.8 MHz, 3H).</p>
I-46		619.2	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 7.96-7.95 (m, 1H), 7.72-7.71 (m, 1H), 7.56-7.45 (m, 4H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.68-6.54 (m, 2H), 6.42-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.29-4.10 (m, 4H), 3.65-3.39 (m, 3H), 2.50-2.46 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.4 MHz, 3H), 1.20-1.17 (m, 3H), 1.04-0.95 (m, 3H).</p>

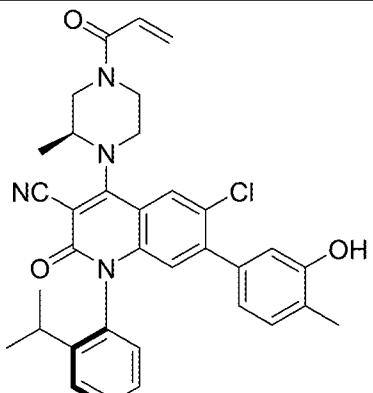
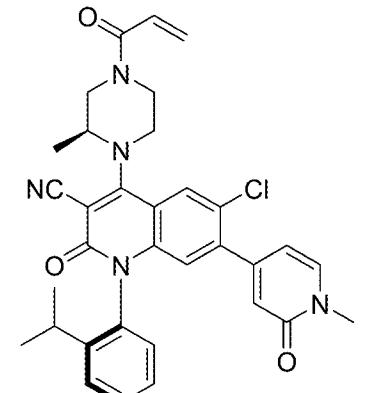
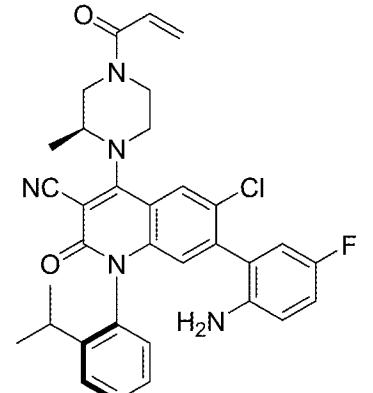
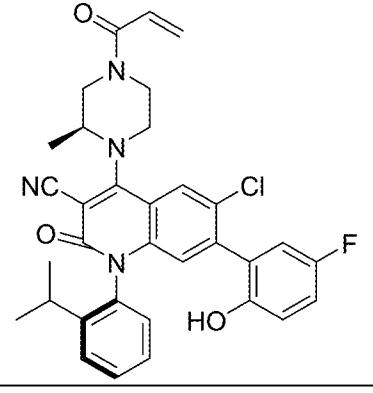
I-47		577.2	HNMR: (400MHz, CDCl3) 7.95 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 3H), 6.92 (m, 1H), 6.63-6.57 (m, 2H), 6.42-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.38-3.17 (m, 12H), 2.51-2.48 (m, 1H), 1.36-1.32 (m, 3H), 1.20-1.13 (m, 3H), 1.07-1.05 (m, 3H).
I-48		579.1	HNMR: (400MHz, CDCl3) 7.99 (s, 1H), 7.55-7.54 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 3H), 6.65-6.57 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.42-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.37-3.39 (m, 7H), 2.52-2.47 (m, 1H), 1.91 (s, 6H), 1.38 (d, J = 6.0 MHz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.00 (d, J = 6.8 MHz, 3H).
I-49		590.2	HNMR: (400MHz, CDCl3) 7.98 (s, 1H), 7.59-7.33 (m, 6H), 7.18-7.09 (m, 1H), 6.61-6.43 (m, 1H), 6.45-6.39 (m, 2H), 5.83-5.81 (m, 1H), 4.40-4.02 (m, 4H), 3.71-3.39 (m, 3H), 2.48-2.45 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 3H), 1.37 (d, J = 5.6 MHz, 3H), 1.19 (t, J = 6.4 MHz, 3H), 1.07-0.95 (m, 3H).
I-50		590.2	HNMR: (400MHz, CDCl3) 7.98 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 4H), 7.37-7.36 (m, 1H), 7.16-7.00 (m, 2H), 6.56-6.64 (m, 1H), 6.44-6.39 (m, 2H), 5.84-5.81 (m, 1H), 4.44-4.02 (m, 4H), 3.80-3.39 (m, 3H), 2.48-2.45 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 3H), 1.38 (m, 3H), 1.20-1.19 (m, 3H), 1.05-0.88 (m, 3H).

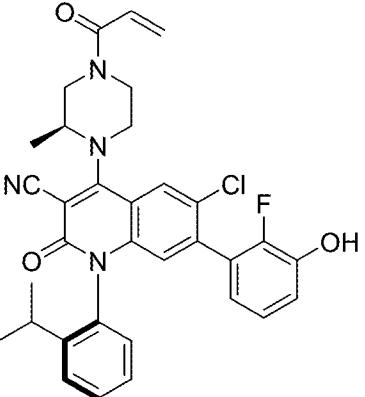
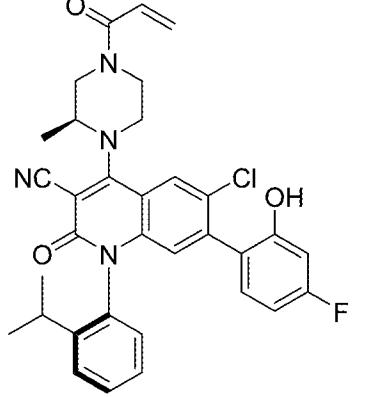
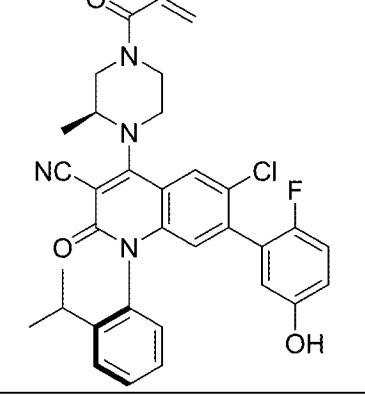
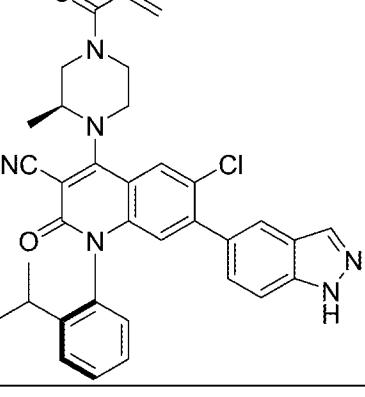
I-51		591.2	HNMR: (400MHz, CDCl ₃) 8.02 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 3H), 7.41-7.30 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.43-6.39 (m, 1H), 5.83-5.81 (m, 1H), 4.37-4.02 (m, 4H), 3.79-3.41 (m, 3H), 2.56-2.49 (m, 1H), 1.37 (d, J = 5.6 MHz, 3H), 1.21 (d, J = 6.4 MHz, 3H), 1.02 (d, J = 6.4 MHz, 3H).
I-52		591.3	HNMR: (400MHz, CDCl ₃) 9.38 (s, 1H), 8.32 (d, J = 4.8 MHz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.91 (d, J = 4.8 MHz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.70-6.64 (m, 1H), 6.43-6.39 (m, 1H), 6.15 (brs, 1H), 5.84-5.81 (m, 1H), 4.39-4.03 (m, 4H), 3.71-3.42 (m, 3H), 2.54-2.49 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.0 MHz, 3H), 1.19 (d, J = 6.4 MHz, 3H), 1.04 (d, J = 6.4 MHz, 3H).
I-53		591.2	HNMR: (400MHz, CDCl ₃) 7.94 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 5H), 6.66-6.60 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.42-6.38 (m, 1H), 6.15 (brs, 1H), 5.82-5.80 (m, 1H), 4.37-4.01 (m, 4H), 3.76-3.38 (m, 3H), 2.53-2.46 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.35 (d, J = 5.6 MHz, 3H), 1.19 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.05 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.02-0.98 (m, 2H), 0.73-0.69 (m, 2H).
I-54		541.3	HNMR: (400MHz, CDCl ₃) 7.93 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.56-7.55 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.25-4.12 (m, 4H), 3.76-3.38 (m, 3H), 2.53-2.46 (m, 1H), 1.33-1.31 (m, 3H), 1.19 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.02 (d, J = 6.8 MHz, 3H).

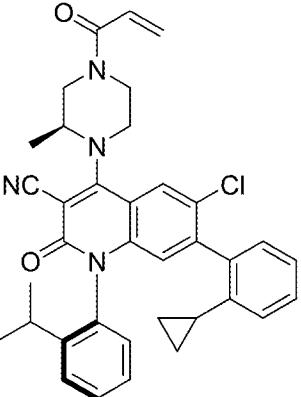
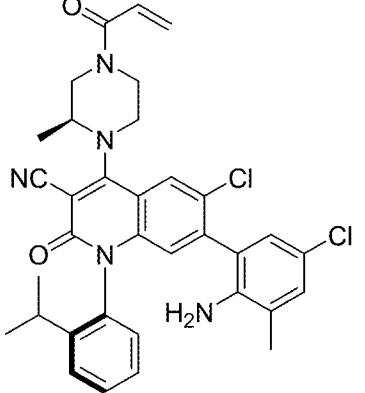
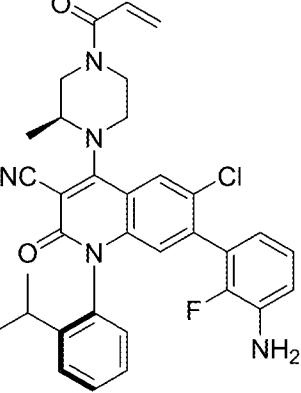
I-55		591.2	HNMR: (400MHz, CDCl ₃) 8.03 (s, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.54-7.42 (m, 4H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.81-6.77 (m, 2H), 6.67-6.62 (m, 1H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.37-4.01 (m, 4H), 3.59-3.40 (m, 3H), 2.58-2.51 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.0 MHz, 3H), 1.20 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.11 (d, J = 6.8 MHz, 3H).
I-56		581.3	HNMR: (400MHz, CDCl ₃) 7.96 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.51-7.35 (m, 4H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.66-6.58 (m, 1H), 6.51-6.38 (m, 2H), 5.83-5.80 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.40-3.36 (m, 7H), 2.47-2.43 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 3H), 1.36 (d, J = 5.6 MHz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.00 (m, 3H).
I-57		600.2	HNMR: (400MHz, CDCl ₃) 7.98 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.80-6.57 (m, 1H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.37-3.99 (m, 4H), 3.71-3.37 (m, 5H), 2.45-2.42 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.0 MHz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.08-0.99 (m, 3H).
I-58		585.2	HNMR: (400MHz, CDCl ₃) 7.92-7.91 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.66 (m, 2H), 6.42-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.38-3.99 (m, 9H), 3.71-3.37 (m, 2H), 2.71 (t, J = 6.0 MHz, 1H), 2.50-2.46 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.0 MHz, 3H), 1.19 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.02 (d, J = 6.8 MHz, 3H).

I-59		567.2	HNMR: (400MHz, CDCl ₃) 8.08 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.70-6.63 (m, 2H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.42-3.99 (m, 4H), 3.83-3.39 (m, 5H), 2.51-2.44 (m, 1H), 1.36-1.35 (m, 3H), 1.19 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.04 (d, J = 6.8 MHz, 3H).
I-60		591.3	HNMR: (400MHz, CDCl ₃) 8.08-7.89 (m, 2H), 7.51-7.38 (m, 2H), 7.13-6.96 (m, 4H), 6.55 (m, 2H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.84-5.81 (m, 1H), 4.43-4.14 (m, 6H), 3.62-3.38 (m, 3H), 2.51-2.45 (m, 1H), 1.41-1.37 (m, 3H), 1.16-1.14 (m, 3H), 1.06-0.99 (m, 3H).
I-61		585.2	HNMR: (400MHz, CDCl ₃) 7.95 (m, 1H), 7.51-7.35 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 2H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.70-6.54 (m, 3H), 6.44-6.38 (m, 1H), 5.83-5.81 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 4.37-4.01 (m, 4H), 3.72-3.40 (m, 3H), 2.49-2.45 (m, 1H), 1.36-1.32 (m, 3H), 1.20-1.14 (m, 3H), 1.05-1.03 (m, 3H).
I-62		568.5	HNMR: (400MHz, CDCl ₃) 8.24 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.66-6.63 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.25-3.99 (m, 4H), 3.72-3.39 (m, 3H), 2.49-2.45 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.4 MHz, 3H), 1.19 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.03 (d, J = 6.8 MHz, 3H).

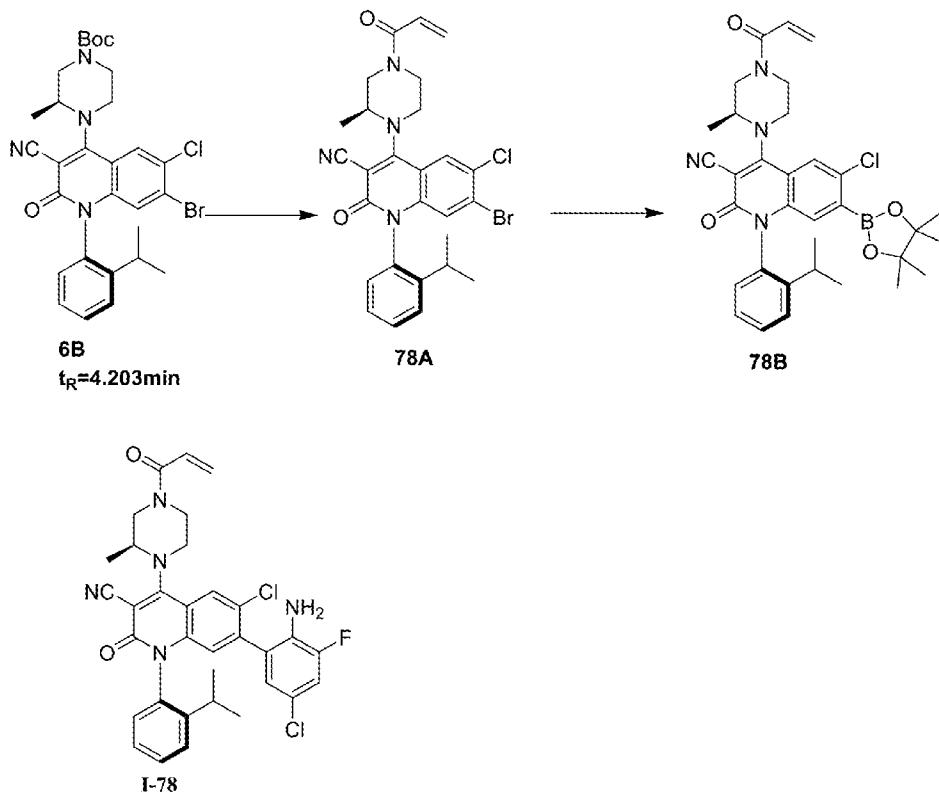
I-63		599.2	HNMR: (400MHz, CDCl3) 7.98-7.95 (m, 1H), 7.52-7.33 (m, 4H), 7.10-7.08 (m, 1H), 7.02-6.89 (m, 2H), 6.64-6.62 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.49-3.98 (m, 6H), 3.71-3.38 (m, 3H), 2.49-2.43 (m, 1H), 1.36 (d, J =6.4 MHz, 3H), 1.18 (d, J =6.8 MHz, 3H), 1.05-0.98 (m, 3H).
I-64		567.1	HNMR: (400MHz, CDCl3) 7.94 (s, 1H), 7.90-7.89 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.68-6.62 (m, 1H), 6.54-6.49 (m, 2H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.37-3.37 (m, 7H), 2.50-2.48 (m, 1H), 1.34 (d, J =6.4 MHz, 3H), 1.19 (d, J =6.8 MHz, 3H), 1.04 (d, J =6.8 MHz, 3H).
I-65		581.2	HNMR: (400MHz, CDCl3) 7.97-7.95(m, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 3H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.11-7.09 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.65 (m, 2H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.50-4.02 (m, 6H), 3.71-3.39 (m, 3H), 2.50-2.45 (m, 1H), 1.37 (d, J =6.4 MHz, 3H), 1.18 (d, J =6.8 MHz, 3H), 1.06-0.99 (m, 3H).
I-66		581.2	HNMR: (400MHz, CDCl3) 7.97-7.96(m, 1H), 7.68-7.66 (m, 3H), 7.10-7.06 (m, 2H), 6.79-6.76 (m, 2H), 6.69-6.63 (m, 2H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.83-5.81 (m, 1H), 4.36-3.98 (m, 6H), 3.75-3.38 (m, 3H), 2.50-2.47 (m, 1H), 2.30-2.25 (m, 3H), 1.35 (m, 3H), 1.19-1.17 (m, 3H), 1.07-1.02 (m, 3H).

I-67		581.3	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 7.94 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.74-6.58 (m, 4H), 6.42-6.37 (m, 1H), 5.82-5.80 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.37-4.00 (m, 4H), 3.77-3.38 (m, 3H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.34 (m, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.04 (d, J = 6.8 MHz, 3H).</p>
I-68		582.3	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 7.95 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.64-6.58 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.42-6.35 (m, 2H), 6.09-6.06 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.37-4.00 (m, 4H), 3.70-3.37 (m, 6H), 2.45-2.40 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.0 MHz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.01 (d, J = 6.8 MHz, 3H).</p>
I-69		584.2	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 7.96 (s, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 6.91-6.85 (m, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H), 6.64-6.58 (m, 3H), 6.43-6.38 (m, 2H), 5.81-5.79 (m, 1H), 4.31-3.92 (m, 4H), 3.70-3.37 (m, 3H), 2.55-2.49 (m, 1H), 1.37 (m, 3H), 1.22 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.09(d, J = 6.8 MHz, 3H).</p>
I-70		585.3	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 7.95 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 6.67-6.59 (m, 3H), 6.42-6.38 (m, 2H), 5.83-5.81 (m, 1H), 4.34-3.99 (m, 4H), 3.70-3.37 (m, 3H), 2.48-2.45 (m, 1H), 1.33 (m, 3H), 1.17 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.04 (d, J = 6.8 MHz, 3H).</p>

I-71		585.2	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 7.97 (s, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.12-6.99 (m, 3H), 6.64-6.59 (m, 2H), 6.42-6.38 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.37-4.01 (m, 4H), 3.79-3.38 (m, 3H), 2.51-2.44 (m, 1H), 1.36-1.35 (m, 3H), 1.18 (d, J =6.8 MHz, 3H), 1.04 (d, J =6.8 MHz, 3H).</p>
I-72		585.1	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 7.94 (s, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.63-6.58 (m, 4H), 6.43-6.39 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 4.37-4.00 (m, 4H), 3.70-3.37 (m, 3H), 2.49-2.45 (m, 1H), 1.33 (m, 3H), 1.17 (d, J =6.8 MHz, 3H), 1.04 (d, J =6.8 MHz, 3H).</p>
I-73		585.2	<p>HNMR: (400MHz, CDCl₃) 7.96 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.64-6.55 (m, 2H), 6.42-6.37 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.83-5.81 (m, 1H), 4.38-4.00 (m, 4H), 3.78-3.38 (m, 3H), 2.49-2.42 (m, 1H), 1.34 (m, 3H), 1.17 (d, J =6.8 MHz, 3H), 1.03 (d, J =6.8 MHz, 3H).</p>
I-74		591.3	<p>HNMR (400 MHz, CDCl₃) 8.43 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.48-7.37 (m, 3H), 7.30-7.22 (m, 1H), 6.95-6.83(m, 1H), 6.48(s,1H), 6.33 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.85 (dd, J=1.6, 10.4 Hz, 1H), 4.42-4.14(m,2H), 4.10-3.90(m,2H), 3.72-3.45 (m,3H), 2.72-2.58(m,1H), 1.42-1.35(m,3H), 1.24-1.17(m, 3H), 1.11-0.98(m, 3H).</p>

I-75		591.3	HNMR: (400MHz, CDCl ₃) 7.96 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.18-7.09 (m, 2H), 6.96-6.85 (m, 1H), 6.64-6.62 (m, 2H), 6.42-6.38 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.37-4.02 (m, 4H), 3.71-3.39 (m, 3H), 2.51-2.46 (m, 1H), 1.38-1.36 (m, 3H), 1.29-1.24 (m, 1H), 1.20-1.17 (m, 3H), 1.05-0.95 (m, 3H), 0.88-0.62 (m, 4H).
I-76		614.3	HNMR: (400MHz, CDCl ₃) 8.00-7.99 (m, 1H), 7.53-7.32 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.73-6.59 (m, 2H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.42-4.01 (m, 4H), 3.77-3.31 (m, 3H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.17-1.96 (m, 3H), 1.30-1.29 (m, 3H), 1.19-1.14 (m, 3H), 1.09-0.98 (m, 3H).
I-77		584.1	HNMR: (400MHz, CDCl ₃) 7.96 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 6.64-6.59 (m, 2H), 6.43-6.38 (m, 2H), 5.82-5.80 (m, 1H), 4.39-4.03 (m, 5H), 3.80 (s, 2H), 3.58-3.38 (m, 2H), 2.51-2.44 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.0 MHz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.04 (d, J = 6.8 MHz, 3H).

化合物 I-76 的制备



第一步：合成化合物 78A

室温下将化合物 6B(681mg, 1.14mmol) 溶解到 DCM 中(5 mL), 然后加入 TFA (2ml) , 混合物在室温搅拌 2 小时。TLC 监控反应, 反应结束后, 反应液旋干, 所到的黄色液体化合物重新溶于 DCM 中(5 mL), 然后冷却到-10℃, 依次加入三乙胺 (303mg, 3mmol) 和丙烯酰氯(150mg, 1.5 mmol), 然后自然升到室温反应 1 小时后, TLC 显示反应结束。加入 MeOH (1 mL)淬灭反应。反应液混合物通过减压浓缩后残余物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇= 100/1 (V:V 体积比)), 得化合物 78A (252mg, 淡黄色固体)。

MS m/z(ESI): 553[M+1].

第二步：合成化合物 78B

将化合物 78A (1.0gg, 1.85mmol) 加入到二氧六环(10ml)中, 加入 KOAc (364mg, 3.7mmol) 、联硼酸频那醇酯 (705mg, 2.8mmol) , 将反应液用氮气置换三次后, 依次加入 Pd(dppf)Cl₂ 的二氯甲烷络合物 (159mg, 0.19mmol)。将所得反应液再次用氮气置换三次后在 100℃下搅拌过夜。TLC 显示反应结束后, 将反应液在真空下浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=

10:1(V:V 体积比)) 得到化合物 78B(750mg, 淡黄色固体)。

MS m/z (ESI): 601[M+1].

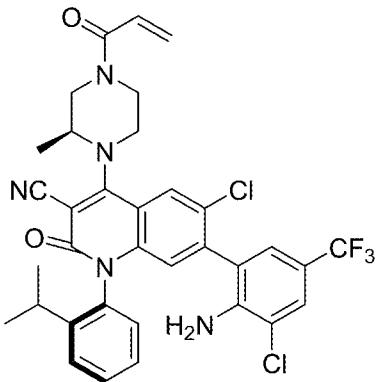
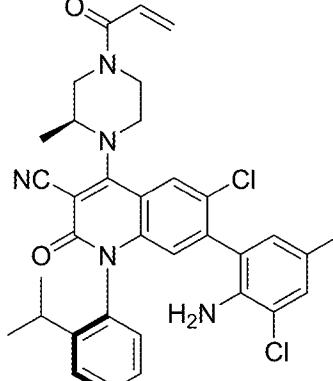
第三步：合成化合物 I-78

将化合物 78B (100mg, 0.16mmol) 加入到二氯六环(2ml)和水(0.5ml)中，加入 K3PO4 (106mg, 0.5mmol)、2-溴-4-氯-6-氟苯胺 (111mg, 0.5mmol)，将反应液用氮气置换三次后，加入 Pd(dppf)Cl₂ 的二氯甲烷络合物 (25mg, 0.03mmol)。将所得反应液再次用氮气置换三次后在 100℃下搅拌过夜。TLC 显示反应结束后，将反应液在真空下浓缩，所得残余物用制备硅胶板 (prepar-TLC)(展开剂体系石油醚/乙酸乙酯= 1:2(V:V 体积比)) 得到化合物 I-78(26mg, 淡黄色固体)。

MS m/z(ESI): 618[M+1].

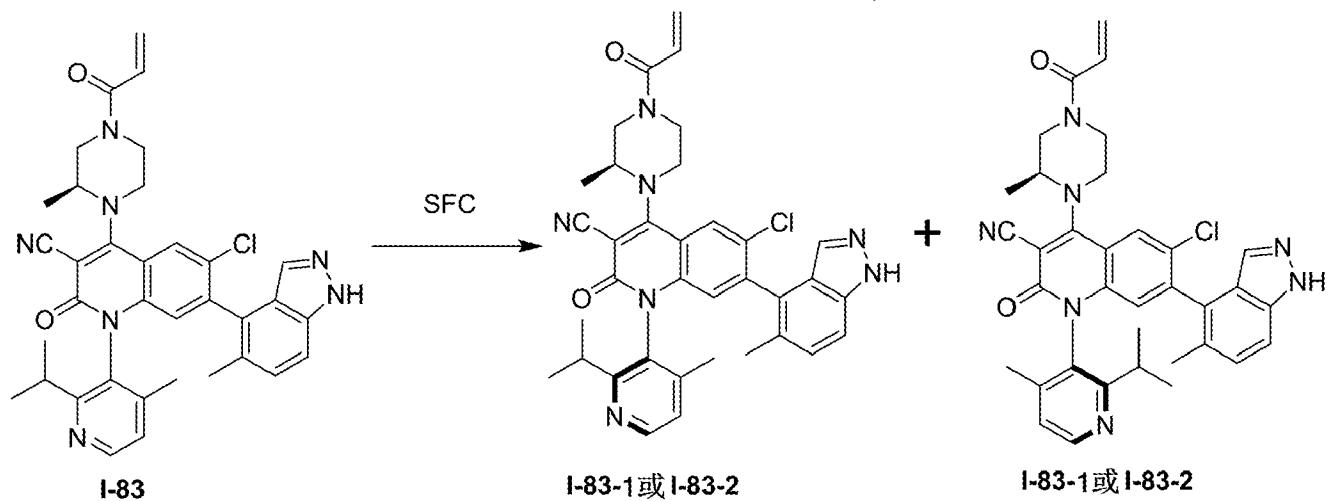
以化合物 6B($t_R=4.203\text{min}$)与市售的取代的苯胺溴代物为原料，参考化合物 I-78 的合成得表 2 中的实施例化合物 I-79 至 I-82

表 2

实施例	结构	LCMS [M+H] ⁺
I-79		668.3
I-80		614.2

I-81		594.3
I-82		599.2

化合物 I-83-1 和 I-83-2 的制备



第一步：

参考实施例 2 中化合物 I-2 的合成方法合成 I-83。

第二步：

将化合物 I-83 经 SFC 手性拆分（柱型号：CHIRALPAK IC, 250mm*30mm, 5um; 流动相 A：正己烷 / 二氯甲烷 (75/25, 含 10mM 的甲胺醇)；流动相 B：

甲醇，检测波长 254nm，得到化合物 I-83-1($t_R=2.72\text{min}$)和化合物 I-83-2($t_R=3.85\text{min}$)。

式 I-83-1 化合物：

MS m/z(ESI):620[M+1].

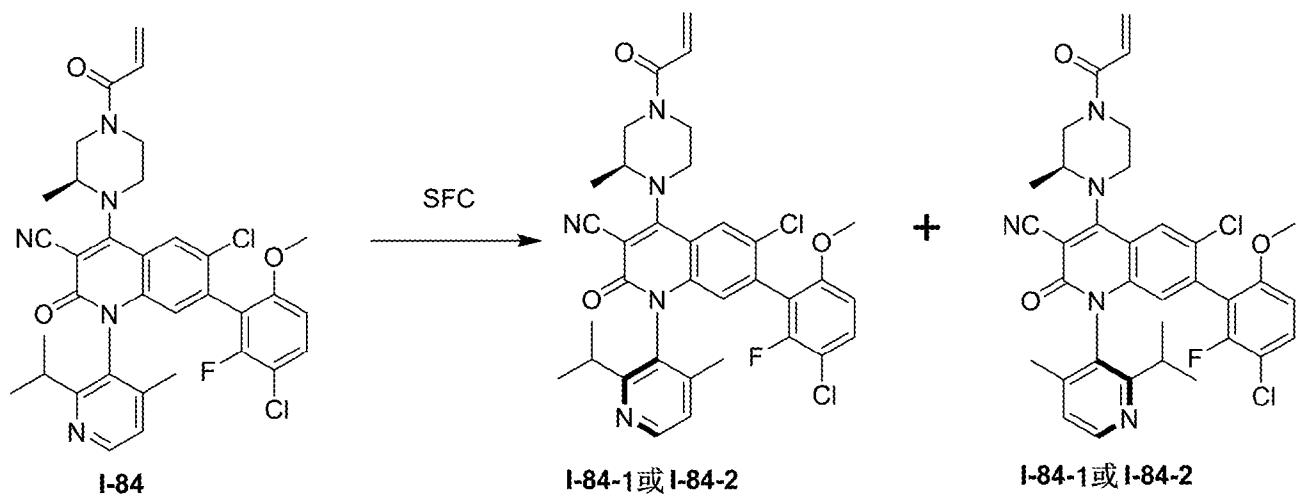
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.51 (d, J = 4.8 MHz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.11-7.10 (m, 1H), 6.68-6.60 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.45-6.40 (m, 1H), 5.84-5.82 (m, 1H), 4.47-3.45 (m, 7H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 MHz, 3H), 1.01 (d, J = 6.8 MHz, 3H).

式 I-83-2 化合物：

MS m/z(ESI):620[M+1].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.59-8.57 (m, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.52-7.30 (m, 4H), 6.67-6.62 (m, 2H), 6.45-6.40 (m, 1H), 5.85-5.82 (m, 1H), 4.65-3.46 (m, 7H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.24-1.97 (m, 6H), 1.44-1.43 (m, 3H), 1.26-1.21 (m, 3H), 1.16 (m, 3H).

化合物 I-84-1 和 I-84-2 的制备



第一步：

参考实施例2中化合物I-2的合成方法合成I-84。

第二步：

将化合物 I-84 经 SFC 手性拆分（柱型号：CHIRALPAK IC, 250mm*30mm,

5 um; 流动相 A: 正己烷 / 二氯甲烷 (75/25, 含 10mM 的甲胺醇) ; 流动相 B: 甲醇 , 检测波长 254nm, 得到化合物 I-84-1($t_R=3.32\text{min}$) 和化合物 I-84-2 ($t_R=4.16\text{min}$)。

式 I-84-1 化合物:

MS m/z(ESI):648.2[M+1].

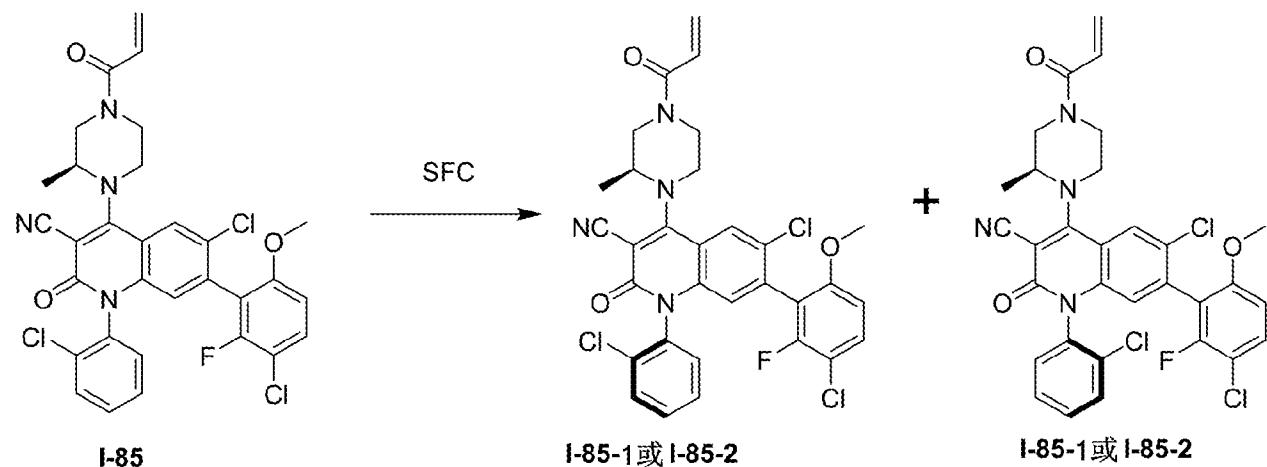
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.59 (d, $J=4.8 \text{ MHz}$, 1H), 8.01 (d, $J=4.8 \text{ MHz}$, 1H), 7.39 (t, $J=8.4 \text{ MHz}$, 1H), 7.18-7.17 (m, 1H), 6.70-6.66 (m, 2H), 6.43-6.39 (m, 2H), 5.82 (d, $J=8.4 \text{ MHz}$, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.68-3.57 (m, 2H), 2.74-2.69 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.39 (d, $J=6.4 \text{ MHz}$, 3H), 1.26-1.25 (m, 1H), 1.23 (d, $J=6.4 \text{ MHz}$, 3H), 1.10 (d, $J=6.4 \text{ MHz}$, 3H).

式 I-84-2 化合物:

MS m/z(ESI):648.2[M+1].

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.60 (d, $J=4.8 \text{ MHz}$, 1H), 8.00 (brs, 1H), 7.39 (t, $J=8.4 \text{ MHz}$, 1H), 7.15-7.14 (m, 1H), 6.70-6.66 (m, 2H), 6.44-6.39 (m, 2H), 5.84-5.81 (m, 1H), 4.37-4.04 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.45-3.42 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.39 (d, $J=6.4 \text{ MHz}$, 3H), 1.26-1.25 (m, 1H), 1.22 (d, $J=6.4 \text{ MHz}$, 3H), 1.10 (d, $J=6.4 \text{ MHz}$, 3H).

化合物 I-85-1 和 I-85-2 的制备



第一步:

参考实施例 2 中化合物 I-2 的合成方法合成 I-85。

第二步:

将化合物 I-85 经 SFC 手性拆分（柱型号：CHIRALPAK IC,250mm*30mm, 5um; 流动相 A：正己烷 / 二氯甲烷 (75/25, 含 10mM 的甲胺醇)；流动相 B：甲醇，检测波长 254nm, 得到化合物 I-85-1($t_R=3.45\text{min}$) 和化合物 I-85-2 ($t_R=4.67\text{min}$)。

式 I-85-1 化合物：

MS m/z(ESI):625[M+1].

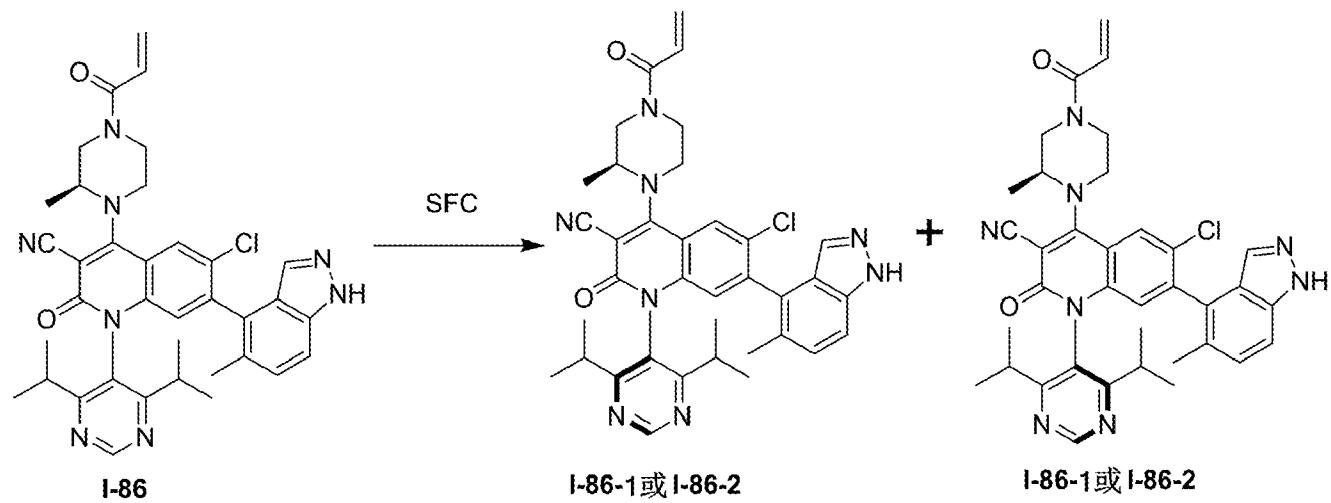
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.00 (s, 1H), 7.61-7.60 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 6.70-6.68 (m, 2H), 6.51-6.50 (m, 1H), 5.83-5.81 (m, 1H), 4.31-4.30 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 1.37-1.35 (m, 4H).

式 I-85-2 化合物：

MS m/z(ESI):625[M+1].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.99 (s, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.48-7.35 (m, 4H), 6.70-6.68 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.42-6.38 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.30-3.98 (m, 4H), 3.74-3.70 (m, 4H), 3.59 (m, 1H), 3.42-3.40 (m, 1H), 1.37-1.36 (d, $J=6.0\text{ MHz}$, 3H).

化合物 I-86-1 和 I-86-2 的制备



第一步：

参考实施例 2 中化合物 I-2 的合成方法合成 I-86。

第二步：

将化合物 I-86 经 SFC 手性拆分（柱型号：CHIRALPAK IC,250mm*30mm,

5 um; 流动相 A: 正己烷 / 二氯甲烷 (75/25, 含 10mM 的甲胺醇) ; 流动相 B: 甲醇 , 检测波长 254nm, 得到化合物 I-86-1($t_R=2.72\text{min}$) 和化合物 I-86-2 ($t_R=3.65\text{min}$)。

式 I-86-1 化合物:

MS m/z(ESI):649.2[M+1].

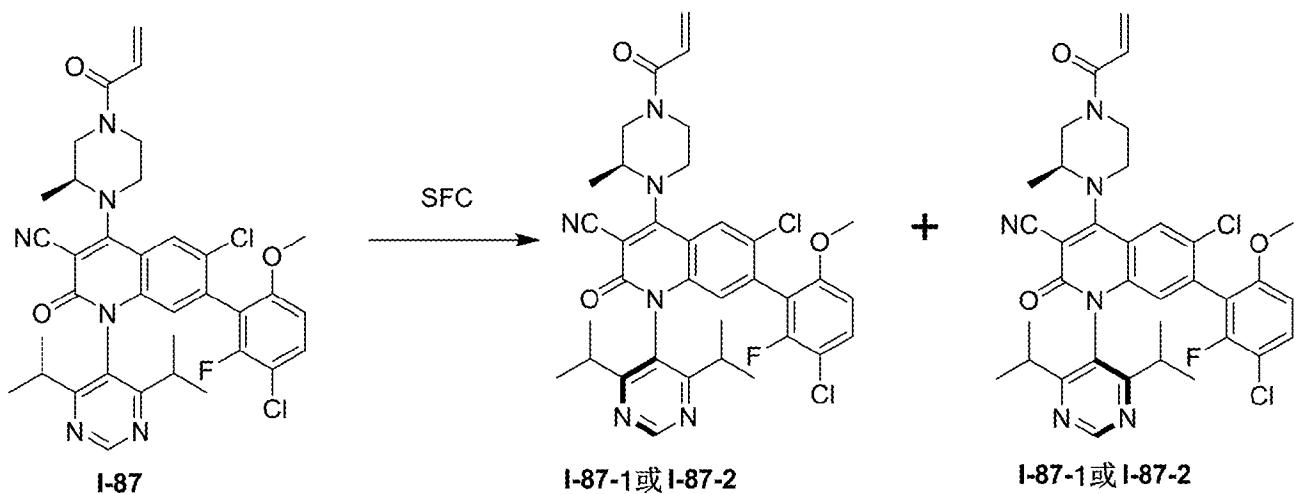
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.90 (s, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.41 (t, $J=8.8$ MHz, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.73-6.62 (m, 2H), 6.44-6.40 (m, 1H), 5.85-5.82 (m, 1H), 4.39-3.86 (m, 4H), 3.76-3.72 (m, 4H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 2H), 1.44-1.42 (m, 3H), 1.22-1.20 (m, 12H).

式 I-86-2 化合物:

MS m/z(ESI):649.2[M+1].

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.91 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.42 (t, $J=8.8$ MHz, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.73-6.58 (m, 2H), 6.44-6.39 (m, 1H), 5.84-5.82 (m, 1H), 4.68-3.95 (m, 4H), 3.73-3.70 (m, 3H), 3.52-3.49 (m, 2H), 3.09-3.07 (m, 3H), 1.43-1.41 (m, 3H), 1.24-1.23 (m, 12H).

化合物 I-87-1 和 I-87-2 的制备



第一步:

参考实施例 2 中化合物 I-2 的合成方法合成 I-87。

第二步:

将化合物 I-87 经 SFC 手性拆分 (柱型号: CHIRALPAK IC, 250mm*30mm,

5 um;流动相 A: 正己烷 / 二氯甲烷 (75/25, 含 10mM 的甲胺醇) ; 流动相 B: 甲醇 , 检测波长 254nm, 得到化合物 I-87-1($t_R=3.34\text{min}$)和化合物 I-87-2 ($t_R=4.09\text{min}$)。

式 I-87-1 化合物:

MS m/z(ESI):677.2[M+1].

^1H NMR (400 MHz, MeOD) HNMR: (400MHz, CDCl₃) 8.90 (s, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.41 (t, $J=8.8$ MHz, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.73-6.62 (m, 2H), 6.44-6.40 (m, 1H), 5.85-5.82 (m, 1H), 4.39-3.86 (m, 4H), 3.76-3.72 (m, 4H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 2H), 1.44-1.42 (m, 3H), 1.22-1.20 (m, 12H).

式 I-87-2 化合物:

MS m/z(ESI):677.2[M+1].

^1H NMR (400 MHz, MeOD) HNMR: (400MHz, CDCl₃) 8.88 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.64-6.59 (m, 1H), 6.45-6.40 (m, 1H), 5.85-5.81 (m, 1H), 4.58-3.45 (m, 7H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.46-1.45 (m, 3H), 1.24 (d, $J=6.8$ MHz, 12H).

效果实施例 1: 药效学检测实验 1 (本发明化合物对 KRAS G12C 突变人非小细胞肺癌细胞 NCI-H358 活性测定)

以下方法用于测定本发明化合物对肿瘤细胞增殖的影响。

针对KRAS G12C亚型，采用KRAS G12C突变的非小细胞肺癌细胞 NCI-H358，进行化合物抑制癌细胞活性测定，NCI-H358细胞培养于含10%胎牛血清、100U青霉素和100yg/mL链霉素的DMEM培养基中。培养在37度5% CO₂培养箱内。癌细胞活性通过采用Cell Titer-Glo®试剂盒 (Luminescent Cell Viability Assay kit, 使用方法见厂家说明书) 测定ATP 的含量来评估细胞生长抑制。

实验方法按照试剂盒说明书的步骤操作，简述如下：受试化合物首先溶解于DMSO中制备为贮存液，随后以对应细胞的培养基进行梯度稀释，配制成测试样品，化合物的终浓度范围在30uM-0.01nM。将处于对数生长期的肿瘤细胞

以适宜的密度接种至96孔细胞培养板中，在37°C，5% CO₂培养箱内过夜后，加入测试化合物样品后继续培养细胞72小时。培养结束后，向每孔加入适宜体积的Cell Titer-Glo®试剂，并在37 °C下孵育1~4小时，随后在酶标仪上读取样品各孔在450nM下的吸光度数值。通过与对照组(0.3% DMSO)的吸光度数值进行比较计算化合物在各浓度点的百分比抑制率，之后在GraphPad Prism 5软件中以化合物浓度对数-抑制率进行非线性回归分析，得到化合物抑制细胞增殖的IC₅₀值，其中A代表活性数据小于100nM, B代表活性数据为100nM至1000nM之间，C代表活性数据大于1000nM, 具体实验结果见表3。

表3：本发明式I所示化合物对人非小细胞肺癌细胞NCI-H358抑制的IC₅₀数据

化合物编号	IC ₅₀ (nM) / NCI-H358
对照品化合物 ARS-1620	226
I-1	1172
I-2-1	1150
I-2-2	50
I-3-1	1980
I-3-2	250
I-4-1	C
I-4-2	B
I-5-1	C
I-5-2	B
I-6-1	C
I-6-2	A
I-7-1	C
I-7-2	B
I-8-1	C
I-8-2	B
I-9	B
I-10	C
I-11	C
I-12	B
I-13	B
I-14	B
I-15	B
I-16	B
I-17	C
I-18	B
I-19	C
I-20	B
I-21	B

I-22	A
I-23	B
I-24	A
I-25	B
I-26	B
I-27	B
I-28	C
I-29	B
I-30	C
I-31	A
I-32	B
I-34	C
I-35	A
I-36	B
I-37	B
I-38	B
I-39	B
I-40	C
I-41	B
I-42	B
I-43	A
I-44	B
I-45	B
I-46	C
I-47	B
I-48	B
I-49	B
I-50	B
I-51	B
I-52	B
I-53	B
I-54	B
I-55	B
I-56	B
I-57	A
I-58	B
I-59	C
I-60	B
I-61	A
I-62	B
I-63	B
I-64	B
I-65	B
I-66	A
I-67	B
I-68	B
I-69	A
I-70	A
I-71	B
I-72	A

I-73	B
I-74	C
I-75	B
I-76	A
I-77	B
I-78	A
I-79	A
I-80	A
I-81	B
I-82	A
I-83-1	A
I-83-2	B
I-84-1	A
I-84-2	B
I-85-1	B
I-85-2	B
I-86-1	A
I-86-2	B
I-87-1	A
I-87-2	B

结论：从表3可以看出，本发明化合物对KRAS G12C高度表达的人非小细胞肺癌细胞NCI-H358具有非常好的抑制作用，本发明所述的化合物，可作为制备成KRAS G12C抑制剂的药物。

效果实施例2：药效学检测实验2(本发明化合物对高表达KRAS G13D人结肠癌细胞HCT116和高表达KRAS G12S的人非小细胞肺癌细胞A549活性测定)

以下方法用于测定本发明化合物对肿瘤细胞增殖的影响。

针对KRAS G13D亚型，采用人结肠癌细胞HCT116。针对KRAS G12S亚型，人非小细胞肺癌细胞A549，进行化合物抑制癌细胞活性测定。HCT116或A549细胞培养于含10%胎牛血清、100U青霉素和100ng/mL链霉素的DMEM培养基中。培养在37度5% CO₂培养箱内。癌细胞活性通过采用Cell Titer-Glo®试剂盒(Luminescent Cell Viability Assay kit，使用方法见厂家说明书) 测定ATP的含量来评估细胞生长抑制。

实验方法按照试剂盒说明书的步骤操作，简述如下：受试化合物首先溶解于DMSO中制备为贮存液，随后以对应细胞的培养基进行梯度稀释，配制成测

试样品，化合物的终浓度范围在30uM-0.01nM。将处于对数生长期的肿瘤细胞以适宜的密度接种至96孔细胞培养板中，在37°C，5% CO₂培养箱内过夜后，加入测试化合物样品后继续培养细胞72小时。培养结束后，向每孔加入适宜体积的Cell Titer-Glo®试剂，并在37 °C下孵育1~4小时，随后在酶标仪上读取样品各孔在450nM下的吸光度数值。通过与对照组(0.3% DMSO)的吸光度数值进行比较计算化合物在各浓度点的百分比抑制率，之后在GraphPad Prism 5软件中以化合物浓度对数-抑制率进行非线性回归分析，得到化合物抑制细胞增殖的IC₅₀值，实验结果见表4。

表 4：本发明部分化合物对人结肠癌细胞 HCT116 和人非小细胞肺癌细胞 A549 抑制的 IC₅₀ 数据

实施例	IC ₅₀ (nM) / HCT116	IC ₅₀ (nM) / A549
对照品化合物 ARS-1620	>3000	>3000
I-1	>3000	>3000
I-2-1	>3000	>3000
I-2-2	>3000	>3000

结论：本发明化合物对非 G12C 突变的细胞，如人结肠癌细胞 HCT116 和人非小细胞肺癌细胞 A549 均没有抑制作用，体现了本发明化合物具有极高的选择性。

效果实施例 3：药物代谢实验

(1) 使用以上实施例制备的本发明的化合物I-2-2,口服药物配制成0.3 mg/mL澄清溶液(2% DMSO + 30% PEG 300 +2% Tween 80 + 66% H₂O),静脉药物配制成0.2 mg/mL 澄清溶液(2% DMSO + 30% PEG 300 +2% Tween 80 + 66% H₂O)

(2) 雄性CD-1小鼠，每组各3只，体重27-28g，上海斯莱克实验动物责任有限公司提供。受试小鼠实验前给予2~4天的环境适应期，给药前禁食8-12h，给药2h后给水，4h后给食。

(3) 小鼠禁食但可自由饮水12小时后，采取0时刻空白血浆；

(4) 取步骤1中的小鼠，口服(PO)给予待测化合物3mg/kg；静脉(IV)给予

待测化合物1mg/kg；

(5) 于口服后5min, 15min, 30min, 1h, 2h, 4h, 8h, 10h, 24h, 从眼底静脉丛连续取血置于分布有肝素的EP管中, 8000rpm/min离心5min后取上层血浆, -20℃冻存, 待LC-MS/MS分析;

(6) 根据步骤3)所得的血药浓度-时间数据, 采用WinNonlin软件求算药代动力学参数, 具体数据见表5。

表5：本发明实施例化合物的药代动力学数据

组别	参数	实施例
IV (1mg/kg)	Cl(mL/kg/min)	16.7
	V _d (L/kg)	1.17
	AUC(ng·h/mL)	867
	T _{1/2} (h)	0.718
PO(3mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	220
	T _{max} (h)	1.0
	AUC(ng·h/mL)	479
	F(%)	18.9%

结论：在小鼠药代动力学评价实验中，本发明化合物在较低剂量下显示出较高的暴露量和非常理想的口服生物利度。

效果实施例 4：体内药效试验

实验目的：评价测试药物在人源胰腺癌 MIAPaCa-2 细胞株皮下异种移植雌性 BALB/c 裸小鼠动物模型中的抗肿瘤作用。

实验操作：BALB/c 裸鼠，雌性，6-8 周，体重约 17.6-21.1 克。每只小鼠右侧皮下接种 5×10^6 MIAPaCa-2 细胞（加基质胶，体积比为 1:1）。当平均肿瘤体积达到约 100 立方毫米时开始给药。将试验化合物每日口服给药，每组 6 只，灌胃注射给药，每天给药，共给药 16 或 23 天。给药剂量如表 5 所示。肿瘤体积每周三次测量，体积以立方毫米计量，通过以下公式计算，肿瘤体积计算公式：肿瘤体积 (mm³) = $1/2 \times (a \times b^2)$ (其中 a 表示长径, b 表示短径)。化合物的抑瘤疗效应 TGI(%) 评价。计算公式如下：TGI% = $(1-T/C) \times 100\%$ 。 (T 和 C 分别为治疗组和对照组在某一特定时间点的相对肿瘤体积 (RTV))，据动物体重变化和死亡情况进行安全性评价。

实验结果见表 6 和表 7

表 6

组别	肿瘤体积 (mm ³) (第 0 天)	肿瘤体积 (mm ³) (第 23 天)	TGI (%)	T/C	P 值
溶剂对照组	100.3	631.29	-	-	-
实施例 I-2-2 30mg/kg(0-9 天) +15mg/kg (10-16 天)	100.25	438.75	36.25	63.75	0.517
实施例 I-2-2 100mg/kg(0-9 天) +50mg/kg (10-16 天) +100mg(17-23 天)	100.06	179.60	85.02	14.98	0.001

实验结论：本发明化合物在人胰腺癌 MIA-PaCa2 细胞皮下异种移植瘤模型中展示出良好的体内药效。开始给药后 23 天，本发明化合物与溶剂对照组相比具有显著的抑瘤作用，且有明显的量效关系。

表 7

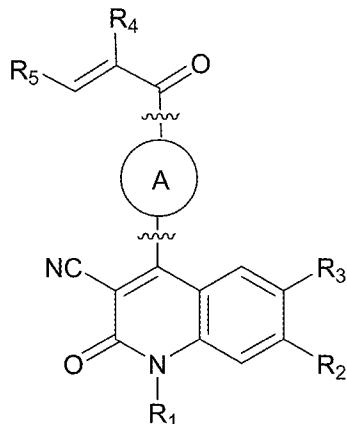
组别	开始给药体重 (g)	第 23 天体重 (g)	体重变化率 (%)
溶剂对照组	20.1	21.1	+4.64
实施例 I-2-2 30mg/kg(0-9 天) +15mg/kg (10-16 天)	19.8	21.3	+7.53
实施例 I-2-2 100mg/kg(0-9 天) +50mg/kg (10-16 天) +100mg(17-23 天)	20.0	22.4	+12.32

实验结论：本发明化合物治疗组在给药期间均无动物死亡，体重未见减轻，没有表现明显的药物毒性，治疗期间耐受良好。

在本说明书的描述中，参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中，对上述术语的示意性表述不一定指的是相同的实施例或示例。所述仅为本发明的较佳实施例而已，并不用以限制本发明，凡在本发明的精神和原则之内，所作的任何修改、等同替换、改进等，均应包括在本发明的保护范围之内。

权 利 要 求 书

1、一种如式I所示的化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药：



(I)

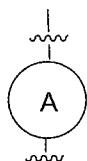
其中，

所述 R₁ 独立地选自为任选地被多个 R₆ 取代的芳基或任选地被多个 R₆ 取代的杂芳基；当被多个 R₆ 取代时，R₆ 可以相同或不同；

所述 R₂ 独立地选自为任选地被多个 R₇ 取代的芳基或任选地被多个 R₇ 取代的杂芳基；当被多个 R₇ 取代时，R₇ 可以相同或不同；

所述 R₃ 选自 H、卤素、氟基、酰胺基、羟基、氨基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 杂烷基、C₁-C₃ 卤代烷基、或 C₃-C₈ 杂环烷基，所述 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 杂烷基、C₁-C₃ 卤代烷基、或 C₃-C₈ 杂环烷基任选取 0~3 个 R₇ 所取代，当被多个 R₇ 取代时，R₇ 可以相同或不同；

所述 R₄ 和 R₅ 各自独立地选自 H、卤素、任选地被 0~3 个 R₇ 取代的 C₁-C₈ 烷基、或任选地被 0~3 个 R₇ 取代的 C₁-C₈ 杂烷基；



所述 为选自任选地被 0~3 个 R₈ 取代的 C₄-C₈ 单杂环烷基、任选地被 0~3 个 R₈ 取代的 C₆-C₁₂ 桥杂环烷基、或任选地被 0~3 个 R₈ 取代的 C₆-C₁₂ 螺杂环烷基；

所述 R₆ 选自卤素、OH、CN、NH₂、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 杂烷基、C₁-C₃ 卤代烷基、C₁-C₃ 卤代烷氧基、C₃-C₈ 环烷基、或 C₃-C₈ 杂环烷基，C₁-C₈ 烷基、其中 C₁-C₈ 杂烷基、C₁-C₃ 卤代烷基、C₁-C₃ 卤代烷氧基、C₃-C₈ 环烷基、或 C₃-C₈ 杂环烷基可被多个下述基团所取代：F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CH₃O、CF₃、CHF₂、CH₂F、环丙基、异丙基、N(CH₃)₂、NH(CH₃)₂；

所述 R₇ 选自卤素、OH、CONH₂、CN、NH₂、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 杂烷基、C₁-C₃ 卤代烷基、C₁-C₃ 卤代烷氧基、C₃-C₈ 环烷基、或 C₃-C₈ 杂环烷基，其中 C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 杂烷基、C₁-C₃ 卤代烷基、C₁-C₃ 卤代烷氧基、C₃-C₈ 环烷基、或 C₃-C₈ 杂环烷基可被多个下述基团所取代：F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CH₃O、CF₃、CHF₂、CH₂F、环丙基、异丙基、N(CH₃)₂、NH(CH₃)₂；

所述 R₈ 选自 H、卤素、CN、OH、C₁-C₃ 烷基、卤素取代的 C₁-C₃ 烷基或氨基取代的 C₁-C₃ 烷基。

2、如权利要求 1 所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药，其特征在于，

所述 R₁ 和 R₂ 各自独立地为选自环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、苯基，吡啶基，嘧啶基、吡唑基，噻唑基，噁唑基、咪唑基、或吖唑基；

所述 R₃ 为选自氢、氯、氟、氨基、氨基、羟基、异丙基、环丙基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、-OCH₂CH₃、-OCH₂CHF₂、或-OCH₂CF₃；

所述 R₄ 和 R₅ 各自独立地为选自氢、氯、氟、甲基、或-CH₂N(CH₃)₂；

所述 R₆ 为选自氢、氯、氟、溴、氨基、氰基、羟基、甲基、乙基甲基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基，三氟甲氧基、-OCH₂CH₃、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-CH₂N(CH₃)₂；

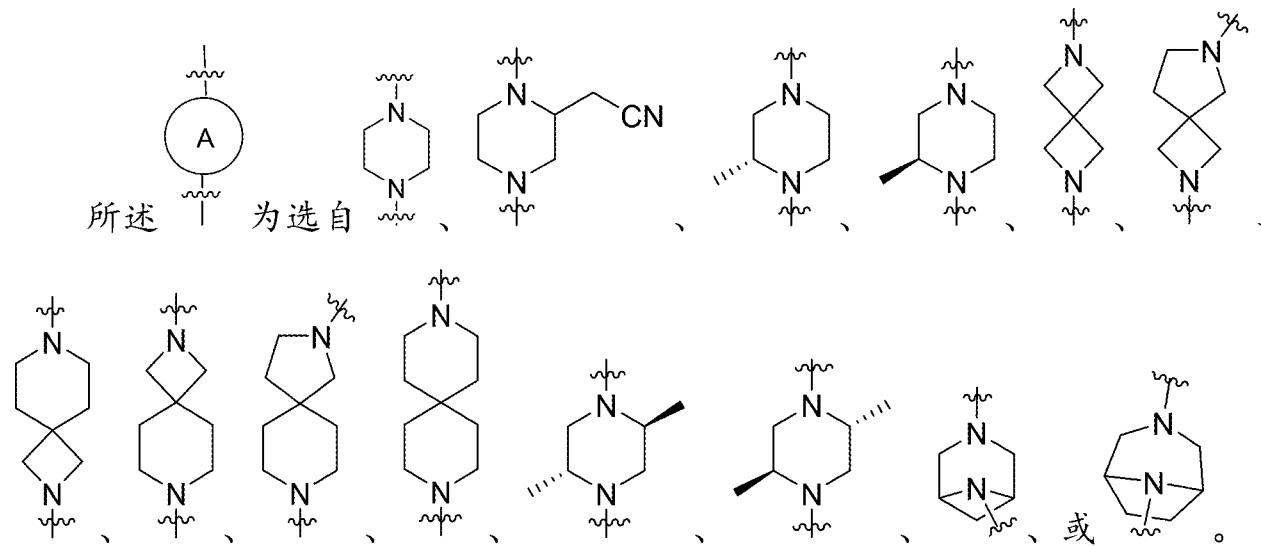
所述 R₇ 为选自氢、氯、氟、溴、氨基、甲酰胺基、氰基、羟基、甲基、乙

基甲基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氨基，三氟甲氨基、-OCH₂CH₃、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃；

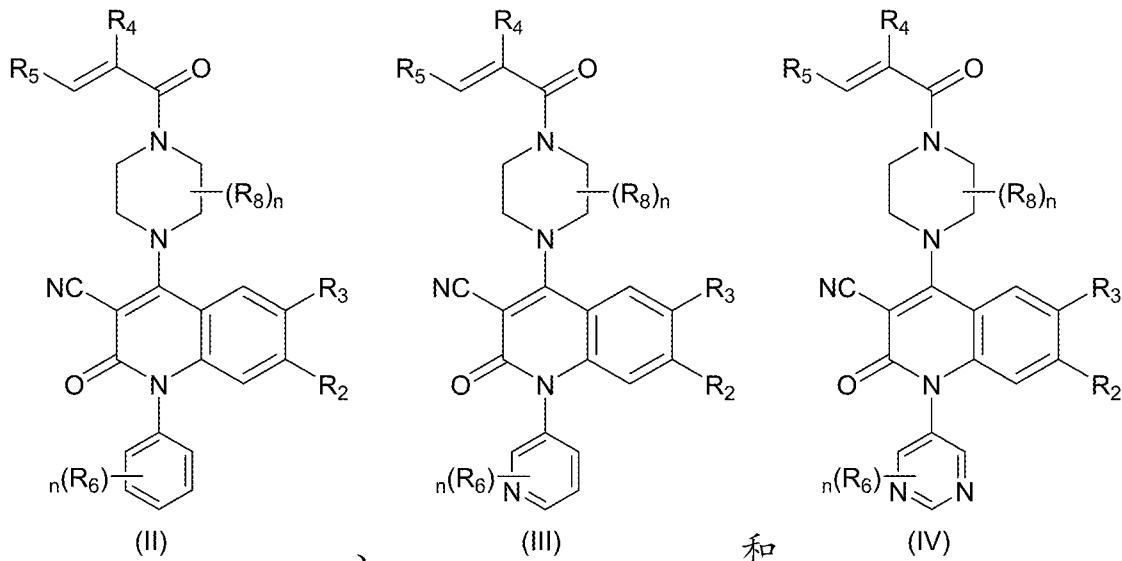
所述 R₈ 为选自氢、甲基、-CH₂OH 或-CH₂CN。

3、如权利要求 1-2 任一所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药，其特征在于，所述 C₁-C₈ 杂烷基、C₃-C₈ 杂环烷基、杂芳基、单杂环烷基、C₆-C₁₂ 桥杂环烷基、C₆-C₁₂ 螺杂环烷基中的杂原子或杂原子团，分别独立地选自-O-、-S-、-CN、-NH-、=O、-O-N=、-C(=O)O-、-C(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)NH-、-S(=O)₂NH-、或-NHC(=O)NH-，所述杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

4、如权利要求 1 所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药，其特征在于，

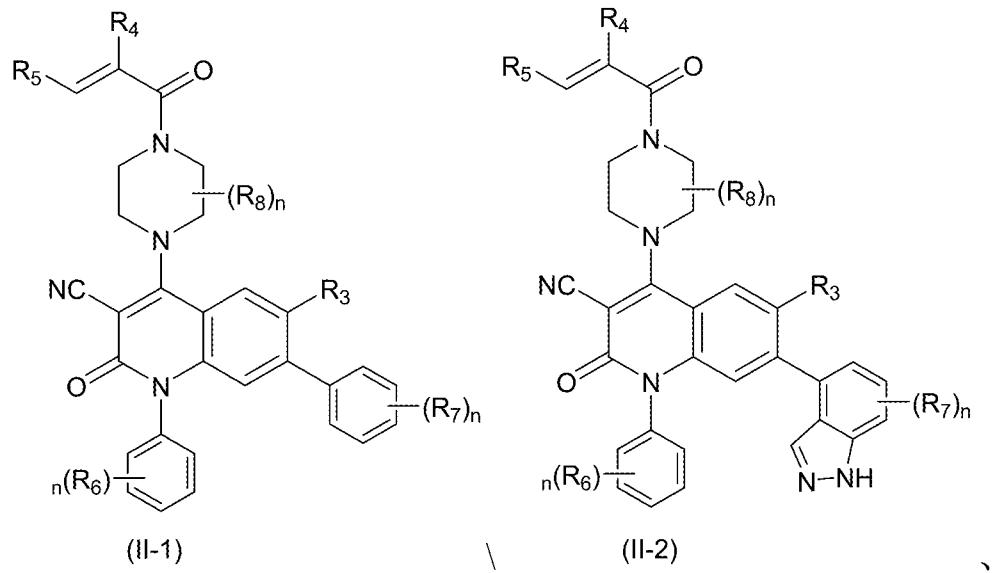


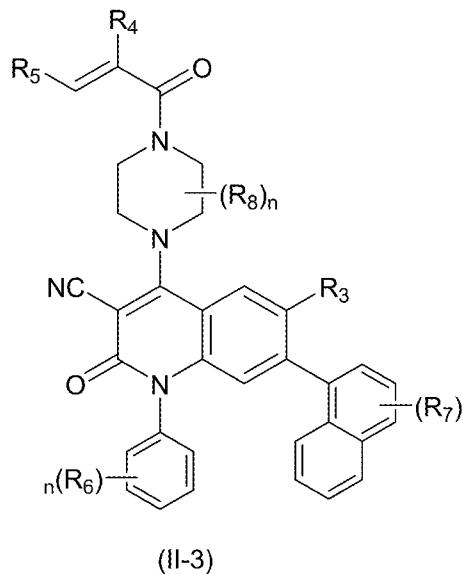
5、如权利要求 1 所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药，其特征在于，式 I 所示的化合物选自



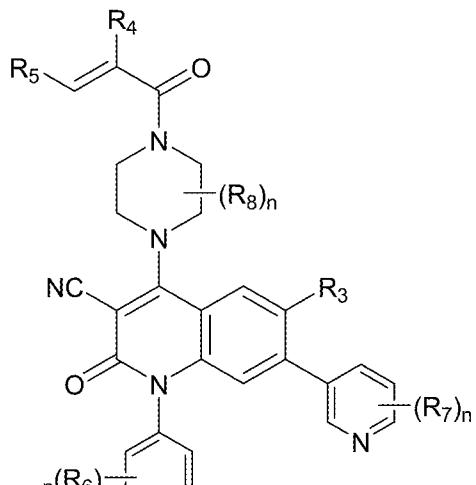
其中，R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇和R₈如权利要求1或2所定义，n为0、1、2、3或4。

6、根据权利如权利要求5所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药，其特征在于，式I所示的化合物选自

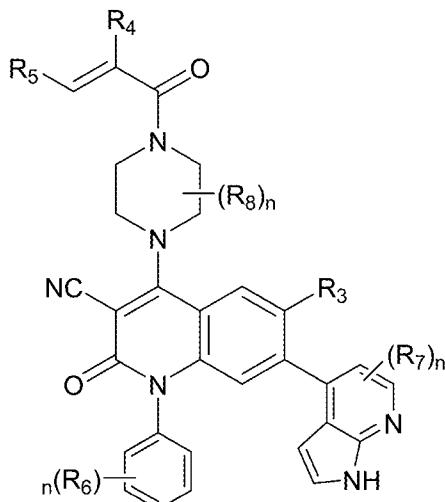




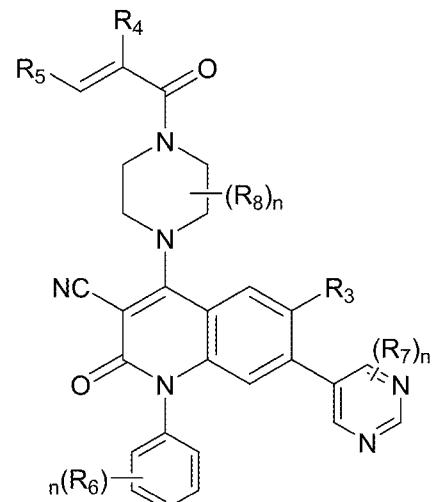
(II-3)



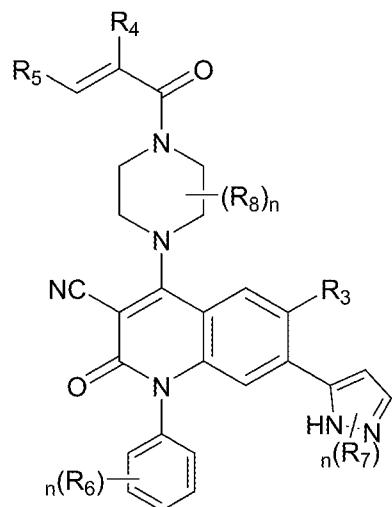
(II-4)



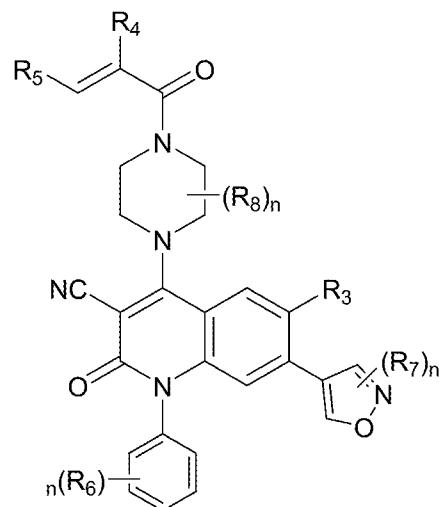
(II-5)



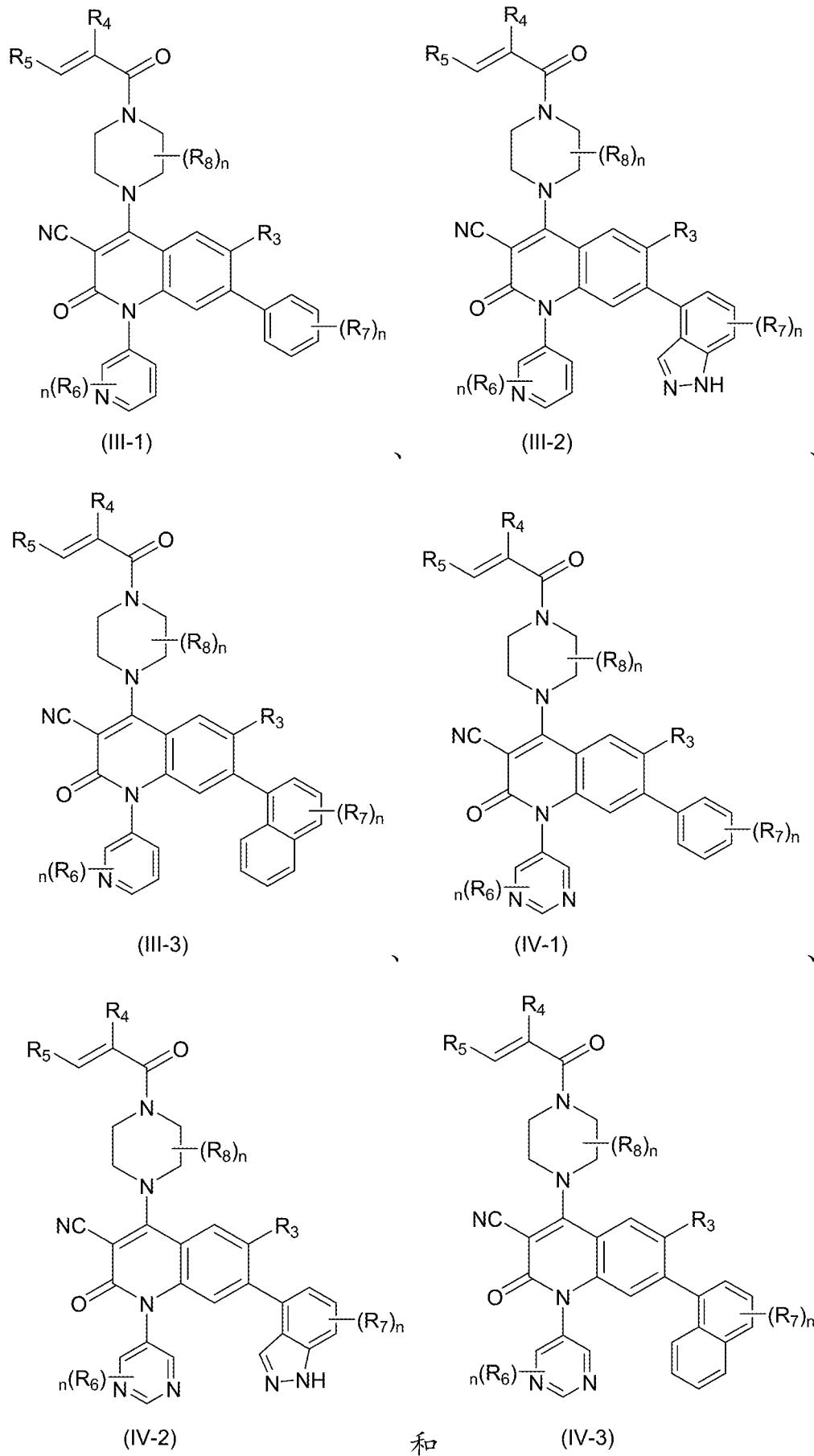
(II-6)



(II-6)



(II-7)



其中，

R₃选自H、F、Cl、OH、CF₃、CH₃、环丙基、OCF₃、CHF₂或OCH₃；

R₄和R₅独立地选自H、F或CH₃；

R₆选自H、F、Cl、Br、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、环丙基或-CH₂N(CH₃)₂；

R₇选自H、F、Cl、Br、NH₂、OH、OCH₃、CN、CF₃、CONH₂、甲基、乙基、异丙基、环丙基或CHF₂；

R₈选自H或甲基；

n为0、1、2、3或4。

7、一种药物组合物，其含有有效剂量的如权利要求1~6中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药，和至少一种可药用的赋形剂。

8、一种如权利要求1~6中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药、或权利要求7所述的药物组合物在制备治疗由KRAS G12C突变引起的疾病的药物中的用途。

9、一种如权利要求1~6中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药、或权利要求7所述的药物组合物在制备KRAS G12C抑制剂药物中的用途。

10、一种如权利要求1~6中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其水合物、或其溶剂化物、或其代谢产物、或其前药、或权利要求7所述的药物组合物在制备治疗和/或预防癌症药物中的用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/073028

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/04(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

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

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

DWPI, CNABS(CN), CNTXT, WOTXT, USTXT, EPTXT, CNKI(CN), ISI-WEB OF SCIENCE, CASLINK: 喹啉, 喹啉酮, Quinoline, Quinolinone, KRAS G12C, 癌症, cancer, search for structural formula, etc.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 106488910 A (ARAXES PHARMA LLC) 08 March 2017 (2017-03-08) see entire description, in particular claims 1-6, 16-43, 50-55, 59, 62, 65-69 and 79-95, and table 1	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
- “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- “&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 08 April 2020	Date of mailing of the international search report 26 April 2020
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China	Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT**Information on patent family members**

International application No.

PCT/CN2020/073028

Patent document cited in search report		Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)	
CN	106488910	A	08 March 2017	SG	11201602662Y	A	30 May 2016	
				AU	2014331794	B2	04 April 2019	
				MX	2016004360	A	19 August 2016	
				ZA	201602245	B	25 September 2019	
				WO	2015054572	A1	16 April 2015	
				JP	6559123	B2	14 August 2019	
				EP	3055290	B1	02 October 2019	
				PH	12016500538	B1	13 June 2016	
				NO	20160646	A1	19 April 2016	
				AU	2014331794	A1	21 April 2016	
				EA	201690752	A1	29 July 2016	
				EA	033689	B1	18 November 2019	
				JP	2016532656	A	20 October 2016	
				CA	2926328	A1	16 April 2015	
				AU	2014331794	C1	12 September 2019	
				PH	12016500538	A1	13 June 2016	
				BR	112016008016	A2	12 September 2017	
				EP	3055290	A1	17 August 2016	
				IL	244699	D0	21 April 2016	
				KR	20160076519	A	30 June 2016	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/073028

A. 主题的分类

C07D 401/04(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

DWPI, CNABS(CN), CNTXT, WOTXT, USTXT, EPTXT, CNKI(CN), ISI-WEB OF SCIENCE, CASLINK: 喹啉, 喹啉酮, Quinoline, Quinolinone, KRAS G12C, 癌症, cancer, 结构式检索等

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 106488910 A (亚瑞克西斯制药公司) 2017年 3月 8日 (2017 - 03 - 08) 见全文, 尤其是权利要求1-6, 16-43, 50-55, 59, 62, 65-69, 79-95, 说明书表1	1-10

 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 2020年 4月 8日	国际检索报告邮寄日期 2020年 4月 26日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 肖瑛 电话号码 86-(010)-62089320

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/073028

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	106488910	A	2017年 3月 8日	SG	11201602662Y	A	2016年 5月 30日
				AU	2014331794	B2	2019年 4月 4日
				MX	2016004360	A	2016年 8月 19日
				ZA	201602245	B	2019年 9月 25日
				WO	2015054572	A1	2015年 4月 16日
				JP	6559123	B2	2019年 8月 14日
				EP	3055290	B1	2019年 10月 2日
				PH	12016500538	B1	2016年 6月 13日
				NO	20160646	A1	2016年 4月 19日
				AU	2014331794	A1	2016年 4月 21日
				EA	201690752	A1	2016年 7月 29日
				EA	033689	B1	2019年 11月 18日
				JP	2016532656	A	2016年 10月 20日
				CA	2926328	A1	2015年 4月 16日
				AU	2014331794	C1	2019年 9月 12日
				PH	12016500538	A1	2016年 6月 13日
				BR	112016008016	A2	2017年 9月 12日
				EP	3055290	A1	2016年 8月 17日
				IL	244699	D0	2016年 4月 21日
				KR	20160076519	A	2016年 6月 30日