



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115836070 B

(45) 授权公告日 2024.08.09

(21) 申请号 202180048447.4

(22) 申请日 2021.08.09

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115836070 A

(43) 申请公布日 2023.03.21

(66) 本国优先权数据
202010794193.8 2020.08.10 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2023.01.06

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2021/111447 2021.08.09

(87) PCT国际申请的公布数据
W02022/033416 ZH 2022.02.17

(73) 专利权人 上海和誉生物医药科技有限公司
地址 201203 上海市浦东新区自由贸易试
验区哈雷路898弄3号

(72) 发明人 寻国良 喻红平 陈椎 徐耀昌

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限
公司 11314
专利代理师 程伟

(51) Int.Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)

(56) 对比文件
W0 2019081486 A1, 2019.05.02

审查员 闫娟娟

权利要求书4页 说明书54页

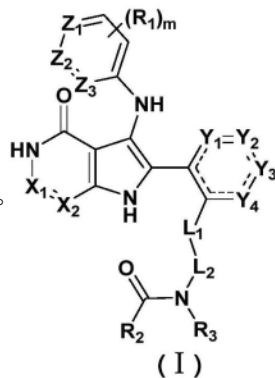
(54) 发明名称

作为EGFR抑制剂的稠环化合物及其制备方法
和应用

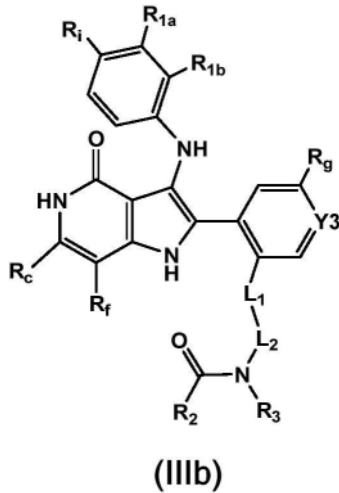
(57) 摘要

作为EGFR抑制剂的式(I)结构稠环化合物、
其制备方法、含有其的药物组合物以及其在治疗
和/或预防至少部分由与EGFR外显子20插入或缺
失突变相关的癌症、肿瘤或转移性疾病中的用
途,特别是在治疗过度增殖性疾病和诱导细胞死
亡障碍疾病中的用途。其中式(I)的各取代基与

说明书中的定义相同。



1. 式 (IIIb) 化合物或其药学上可接受盐:



其中, Y_3 为 N 或 N(O);

L_1 选自 O、S、 NR_j 、 CR_kR_p 和键;

L_2 选自 C_{1-4} 烷基, 上述基团独立地任选被一个或多个选自氘、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基和 $-O-R_7$ 的取代基所取代;

R_c 和 R_f 各自独立地选自氢、氘、甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、一氘甲基、二氘甲基和三氘甲基;

R_g 选自氢、氘、甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、一氘甲基、二氘甲基和三氘甲基;

R_i 选自氢、氘、氟、氯和氰基;

R_j 选自氢、氘、甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、一氘甲基、二氘甲基和三氘甲基;

R_k 和 R_p 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基和氘取代 C_{1-4} 烷基;

R_{1a} 选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基和 $-O-R_7$;

R_{1b} 选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基和 $-O-R_7$;

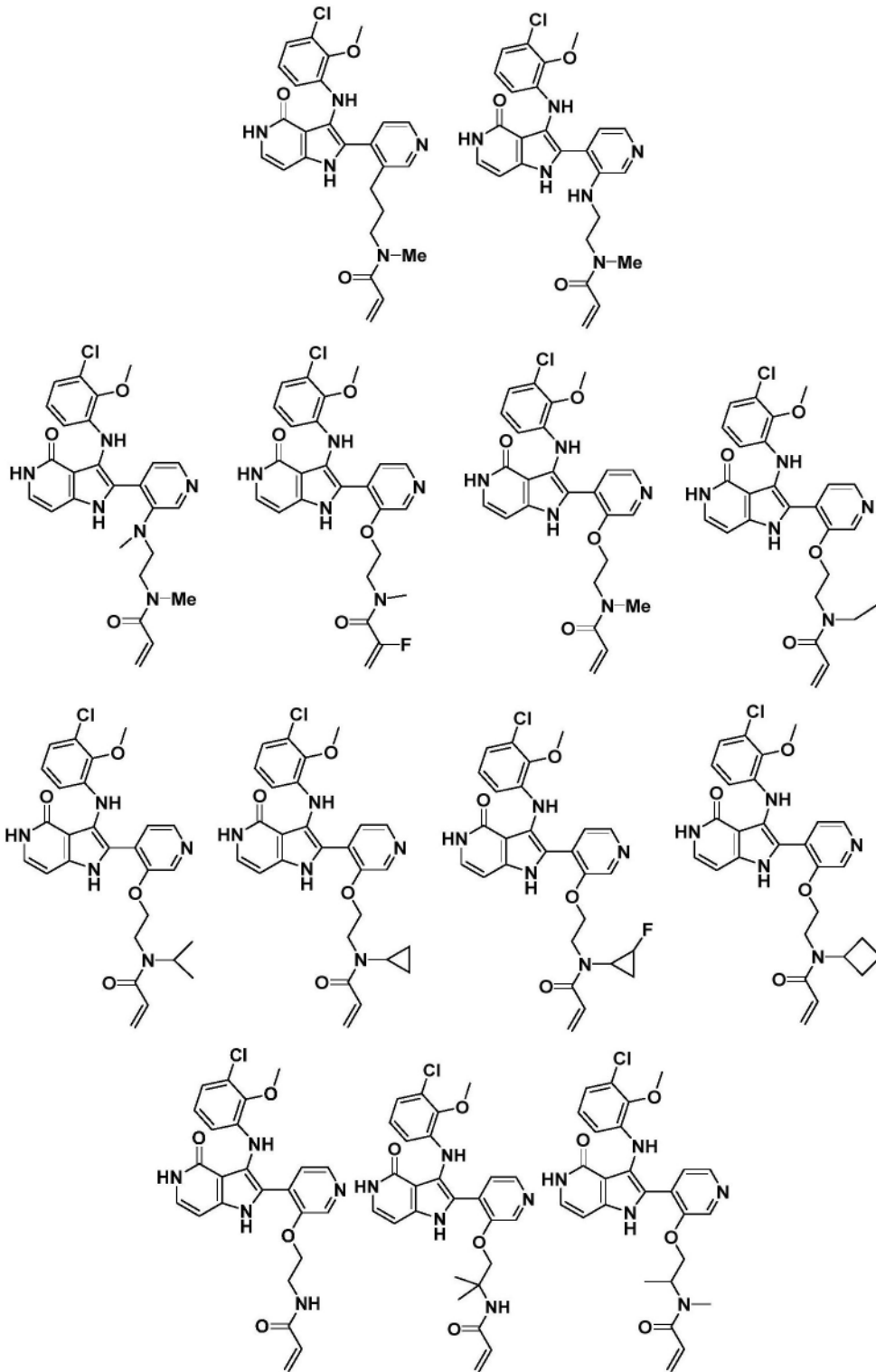
R_2 为乙烯基, 上述基团独立地任选被一个或多个选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、一氘甲基、二氘甲基、三氘甲基和 $-C_{0-2}$ 烷基- NR_9R_{10} 的取代基所取代;

R_3 选自氢、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 环烷基和 3-4 元杂环基, 上述基团独立地任选被一个或多个选自氘、氟、氯、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、 $-O-R_7$ 和 $-NR_9R_{10}$ 的取代基所取代;

每个 R_7 各自独立地选自氢、氘和 C_{1-4} 烷基, 上述基团独立地任选被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代;

每个 R_9 和 R_{10} 各自独立地选自氢、氘、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的式 (IIIb) 化合物或其药学上可接受盐, 其特征在于, 选自如下化合物:



作为EGFR抑制剂的稠环化合物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明属于药物合成领域,具体涉及作为EGFR抑制剂的稠环化合物及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 肺癌是全世界癌症死亡的主要原因,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占85%。针对表皮生长因子受体(EGFR)突变、间变性淋巴瘤激酶(ALK)易位、ROS1原癌基因受体酪氨酸激酶(ROS1)重排和B-raf原癌基因、丝氨酸/苏氨酸激酶(BRAF)的多靶点治疗已经开发出来并在临床上得到验证。EGFR抑制能显著提高腺癌NSCLC的无进展生存期,其获得性耐药突变后继而被第三代抑制剂靶向。

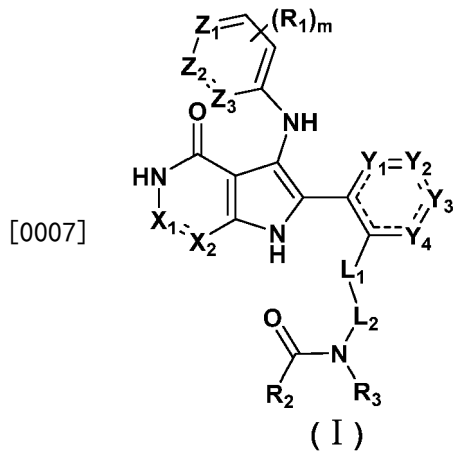
[0003] 尽管成功地抑制了经典的EGFR激活突变(外显子19和21)和耐药突变(T790M),外显子20的框内插入也导致了EGFR信号的结构性激活,并与对现有EGFR抑制剂的从头抵抗相关。外显子20突变是异质性的,包括1-7个氨基酸在EGFR蛋白的762-774个氨基酸之间的框内插入或重复。在NSCLC中,EGFR外显子20的突变频率占EGFR所有突变的4-10%。这些突变与其他已知的致癌基因驱动突变相互排斥,并且在女性、非吸烟者、亚洲人群和非小细胞肺癌患者的腺癌中富集。除NSCLC外,EGFR外显子20插入突变还见于一种罕见的头颈部癌,即鼻腔鳞状细胞癌(SNSCC)。此外,在受体酪氨酸激酶(RTK)EGFR家族的另一成员HER2中也发现了结构类似的外显子20插入突变。

[0004] 多重回顾性分析显示,目前可用的第1代、第2代和第3代EGFR抑制剂对外显子20插入突变的疗效有限,但A763-Y764insFQEA突变除外。不可逆抑制剂波齐替尼(Pozotinib)和EGFR/MET双特异性抗体amivantamab正在临床试验中。几种小分子抑制剂包括TAK-788和TAS-6417,在EGFR外显子20非小细胞肺癌患者中显示出临床上有意义的功效,但是,由于对EGFR WT的选择性有限,它们的不良反应是不可避免的,并可能导致剂量限制性毒性。因此,对于这些患者而言,迫切需要针对EGFR外显子20插入突变的高选择性小分子抑制剂。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种高选择性EGFR抑制剂。本发明系列化合物对EGFR外显子20插入、缺失或其他突变细胞学活性具有很强的抑制作用,并对EGFR野生型具有高选择性,可广泛应用于制备治疗和/或预防至少部分与EGFR外显子20插入、缺失或其他突变相关的癌症、肿瘤或转移性疾病的药物,特别是治疗过度增殖性疾病和诱导细胞死亡障碍疾病的药物,从而有望开发出新一代EGFR抑制剂。

[0006] 本发明第一方面提供式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



[0008] 其中,

[0009] “---”为单键或双键;

[0010] X_1 为 CR_aR_b 、 CR_c 或 $C(O)$;

[0011] X_2 为 CR_dR_e 、 CR_f 、 N 或 NH ;

[0012] Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 各自独立地选自 N 、 $C(O)$ 、 CR_g 、 $N(O)$ 和 NR_h ;

[0013] Z_1 、 Z_2 和 Z_3 各自独立地为 CR_i 或 N ;

[0014] L_1 选自 O 、 S 、 NR_j 、 CR_kR_p 、 OCR_kR_p 和键;

[0015] L_2 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基 C_{1-2} 烷基、3-12元杂环基 C_{1-2} 烷基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-2} 烷基和5-10元杂芳基 C_{1-2} 烷基,上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-10} 烷基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- SF_5 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $S(O)_rR_6$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $O-R_7$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(O)OR_7$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(O)R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $O-C(O)R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- NR_9R_{10} 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(=NR_9)R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $N(R_9)-C(=NR_{10})R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(O)NR_9R_{10}$ 和 $-C_{0-8}$ 烷基- $N(R_9)-C(O)R_8$ 的取代基所取代;

[0016] R_a 、 R_b 、 R_d 和 R_e 各自独立地选自氢、氘、卤素、 C_{1-10} 烷基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基和 C_{2-10} 链炔基,或者, R_a 和 R_b 、 R_d 和 R_e 、 R_a 和 R_d 其中之一组各自独立地与其直接相连的碳原子一起形成一个 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基,另两组如前所定义;

[0017] R_c 和 R_f 各自独立地选自氢、氘、卤素、 C_{1-10} 烷基、卤取代 C_{1-10} 烷基和氘取代 C_{1-10} 烷基,或者, R_c 和 R_f 与其直接相连的部分一起形成一个 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基;

[0018] R_g 选自氢、氘、卤素、氰基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、卤取代 C_{1-10} 烷氧基、氘取代 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基和 $-C_{0-8}$ 烷基- NR_4R_5 ;

[0019] R_h 选自氢、氘、羟基、 C_{1-10} 烷基、卤取代 C_{1-10} 烷基和氘取代 C_{1-10} 烷基;

[0020] R_i 选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-10} 烷基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- SF_5 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $S(O)_rR_6$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $O-R_7$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(O)OR_7$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(O)R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $O-C(O)R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- NR_9R_{10} 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(=NR_9)R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $N(R_9)-C(=NR_{10})R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(O)NR_9R_{10}$ 和 $-C_{0-8}$ 烷基- $N(R_9)-C(O)R_8$;

[0021] R_j 选自氢、氘、 C_{1-10} 烷基、卤取代 C_{1-10} 烷基和氘取代 C_{1-10} 烷基;

[0022] R_k 和 R_p 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-10} 烷基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基-SF₅、 $-C_{0-8}$ 烷基-S(O)_rR₆、 $-C_{0-8}$ 烷基-O-R₇、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(O)OR₇、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(O)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-O-C(O)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-NR₉R₁₀、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(=NR₉)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-N(R₉)-C(=NR₁₀)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(O)NR₉R₁₀和 $-C_{0-8}$ 烷基-N(R₉)-C(O)R₈，或者， R_k 和 R_p 与其直接相连的碳原子一起形成一个 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-10} 烷基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基-SF₅、 $-C_{0-8}$ 烷基-S(O)_rR₆、 $-C_{0-8}$ 烷基-O-R₇、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(O)OR₇、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(O)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-O-C(O)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-NR₉R₁₀、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(=NR₉)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-N(R₉)-C(=NR₁₀)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(O)NR₉R₁₀和 $-C_{0-8}$ 烷基-N(R₉)-C(O)R₈的取代基所取代；

[0023] 每个 R_1 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-10} 烷基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基-SF₅、 $-C_{0-8}$ 烷基-S(O)_rR₆、 $-C_{0-8}$ 烷基-O-R₇、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(O)OR₇、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(O)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-O-C(O)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-NR₉R₁₀、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(=NR₉)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-N(R₉)-C(=NR₁₀)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(O)NR₉R₁₀和 $-C_{0-8}$ 烷基-N(R₉)-C(O)R₈；

[0024] R_2 为乙烯基或乙炔基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氢、氘、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(O)OR₇、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(O)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(O)-NR₉R₁₀和 $-C_{0-8}$ 烷基-NR₉R₁₀的取代基所取代；

[0025] R_3 选自氢、氘、羟基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基和-NR₉R₁₀，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-10} 烷基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基-SF₅、 $-C_{0-8}$ 烷基-S(O)_rR₆、 $-C_{0-8}$ 烷基-O-R₇、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(O)OR₇、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(O)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-O-C(O)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-NR₉R₁₀、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(=NR₉)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-N(R₉)-C(=NR₁₀)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(O)NR₉R₁₀和 $-C_{0-8}$ 烷基-N(R₉)-C(O)R₈的取代基所取代，

[0026] 或者， R_3 和 L_2 与其直接相连的氮原子一起形成一个4-10元杂环基；

[0027] R_4 和 R_5 各自独立地选自氢、氘、羟基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基和-NR₉R₁₀，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氧代、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{3-12} 环烷氧基、3-12元杂环基、3-12元杂环氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基和-NR₉R₁₀的取代基所取代；

[0028] 每个 R_6 各自独立地选自氢、氘、羟基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基和-NR₉R₁₀，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氧代、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{3-12} 环烷氧基、3-12元杂环基、3-12元杂环氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基和-NR₉R₁₀的取代基所取代；

[0029] 每个 R_7 各自独立地选自氢、氘、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、

氧代、氰基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{3-12} 环烷氧基、3-12元杂环基、3-12元杂环氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基和 $-NR_9R_{10}$ 的取代基所取代；

[0030] 每个 R_8 各自独立地选自氢、氘、羟基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{3-12} 环烷氧基、3-12元杂环基、3-12元杂环氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基和 $-NR_9R_{10}$ ，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氰基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{3-12} 环烷氧基、3-12元杂环基、3-12元杂环氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基和 $-NR_9R_{10}$ 的取代基所取代；

[0031] 每个 R_9 和 R_{10} 各自独立地选自氢、氘、羟基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、亚磺酰基、磺酰基、甲磺酰基、异丙磺酰基、环丙基磺酰基、对甲苯磺酰基、氨基磺酰基、二甲氨基磺酰基、氨基、单 C_{1-10} 烷基氨基、二 C_{1-10} 烷基氨基和 C_{1-10} 烷酰基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{3-12} 环烷氧基、3-12元杂环基、3-12元杂环氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基、氨基、单 C_{1-10} 烷基氨基、二 C_{1-10} 烷基氨基和 C_{1-10} 烷酰基的取代基所取代；

[0032] 或者， R_9 和 R_{10} 与其直接相连的氮原子一起形成一个4-10元杂环基或4-10元杂芳基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{3-12} 环烷氧基、3-12元杂环基、3-12元杂环氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基、氨基、单 C_{1-10} 烷基氨基、二 C_{1-10} 烷基氨基和 C_{1-10} 烷酰基的取代基所取代；

[0033] m 为0、1或2；且

[0034] 每个 r 各自独立地为0、1或2。

[0035] 作为优选的方案，在所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中，每个 R_1 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-8元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-4}$ 烷基-SF₅、 $-C_{0-4}$ 烷基-S(O) _{r} R₆、 $-C_{0-4}$ 烷基-O-R₇、 $-C_{0-4}$ 烷基-C(O)OR₇、 $-C_{0-4}$ 烷基-C(O)R₈、 $-C_{0-4}$ 烷基-O-C(O)R₈、 $-C_{0-4}$ 烷基-NR₉R₁₀、 $-C_{0-4}$ 烷基-C(=NR₉)R₈、 $-C_{0-4}$ 烷基-N(R₉)-C(=NR₁₀)R₈、 $-C_{0-4}$ 烷基-C(O)NR₉R₁₀和 $-C_{0-4}$ 烷基-N(R₉)-C(O)R₈；其中， R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 r 如式(I)化合物中所定义。

[0036] 作为优选的方案，在所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中， R_1 选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-8元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-4}$ 烷基-SF₅、 $-C_{0-4}$ 烷基-S(O) _{r} R₆、 $-C_{0-4}$ 烷基-O-R₇、 $-C_{0-4}$ 烷基-C(O)OR₇、 $-C_{0-4}$ 烷基-C(O)R₈、 $-C_{0-4}$ 烷基-O-C(O)R₈、 $-C_{0-4}$ 烷基-NR₉R₁₀、 $-C_{0-4}$ 烷基-C(=NR₉)R₈、 $-C_{0-4}$ 烷基-N(R₉)-C(=NR₁₀)R₈、 $-C_{0-4}$ 烷基-C(O)NR₉R₁₀和 $-C_{0-4}$ 烷基-N(R₉)-C(O)R₈；其中， R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 r 如式(I)化合物中所定义。

[0037] 作为优选的方案，在所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中， R_g 选自氢、氘、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷氧基、氘取代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基和 $-C_{0-4}$ 烷基-NR₄R₅；

[0038] R_h 选自氢、氘、羟基、 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基和氘取代 C_{1-4} 烷基；

[0039] 其中， R_4 和 R_5 如式(I)化合物中所定义。

[0040] 作为优选的方案，在所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中， R_a 、 R_b 、 R_d 和 R_e 各自独立地选自氢、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基和 C_{2-4} 链炔基，或者， R_a 和 R_b 、 R_d 和 R_e 、 R_a 和 R_d 其中之一组各自独立地与其直接相连的碳原子一起形成一个 C_{3-6} 环烷基或3-6元杂环基，另二组如前所定义；

[0041] R_c 和 R_f 各自独立地选自氢、氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基和氘取代 C_{1-4} 烷基，或者， R_c 和 R_f 与其直接相连的部分一起形成一个 C_{3-6} 环烷基或3-6元杂环基。

[0042] 作为优选的方案，在所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中， R_j 选自氢、氘、 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基和氘取代 C_{1-4} 烷基；

[0043] R_k 和 R_p 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-8元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-4}$ 烷基-SF₅、 $-C_{0-4}$ 烷基-S(O)_rR₆、 $-C_{0-4}$ 烷基-O-R₇、 $-C_{0-4}$ 烷基-C(O)OR₇、 $-C_{0-4}$ 烷基-C(O)R₈、 $-C_{0-4}$ 烷基-O-C(O)R₈、 $-C_{0-4}$ 烷基-NR₉R₁₀、 $-C_{0-4}$ 烷基-C(=NR₉)R₈、 $-C_{0-4}$ 烷基-N(R₉)-C(=NR₁₀)R₈、 $-C_{0-4}$ 烷基-C(O)NR₉R₁₀和 $-C_{0-4}$ 烷基-N(R₉)-C(O)R₈，或者， R_k 和 R_p 与其直接相连的碳原子一起形成一个 C_{3-6} 环烷基或3-6元杂环基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-8元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-4}$ 烷基-SF₅、 $-C_{0-4}$ 烷基-S(O)_rR₆、 $-C_{0-4}$ 烷基-O-R₇、 $-C_{0-4}$ 烷基-C(O)OR₇、 $-C_{0-4}$ 烷基-C(O)R₈、 $-C_{0-4}$ 烷基-O-C(O)R₈、 $-C_{0-4}$ 烷基-NR₉R₁₀、 $-C_{0-4}$ 烷基-C(=NR₉)R₈、 $-C_{0-4}$ 烷基-N(R₉)-C(=NR₁₀)R₈、 $-C_{0-4}$ 烷基-C(O)NR₉R₁₀和 $-C_{0-4}$ 烷基-N(R₉)-C(O)R₈的取代基所取代；

[0044] 其中， R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和r如式(I)化合物中所定义。

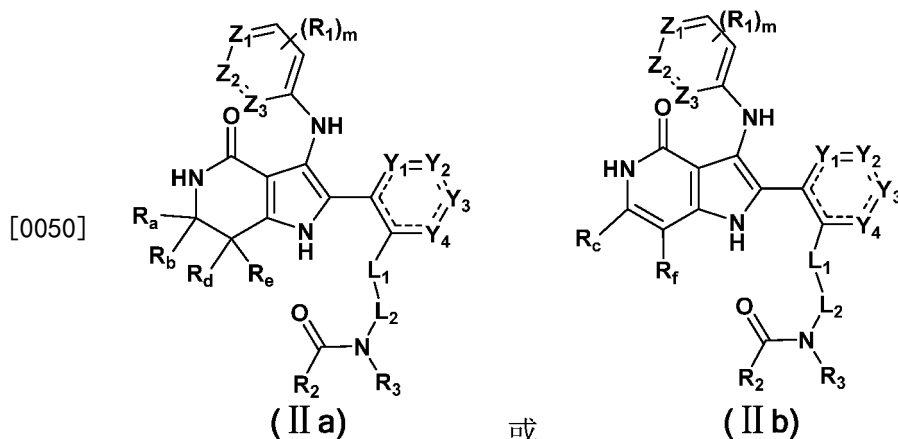
[0045] 作为优选的方案，在所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中， L_2 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-8元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-2} 烷基、3-6元杂环基 C_{1-2} 烷基、 C_{6-8} 芳基 C_{1-2} 烷基和5-8元杂芳基 C_{1-2} 烷基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-8元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-4}$ 烷基-SF₅、 $-C_{0-4}$ 烷基-S(O)_rR₆、 $-C_{0-4}$ 烷基-O-R₇、 $-C_{0-4}$ 烷基-C(O)OR₇、 $-C_{0-4}$ 烷基-C(O)R₈、 $-C_{0-4}$ 烷基-O-C(O)R₈、 $-C_{0-4}$ 烷基-NR₉R₁₀、 $-C_{0-4}$ 烷基-C(=NR₉)R₈、 $-C_{0-4}$ 烷基-N(R₉)-C(=NR₁₀)R₈、 $-C_{0-4}$ 烷基-C(O)NR₉R₁₀和 $-C_{0-4}$ 烷基-N(R₉)-C(O)R₈的取代基所取代；

[0046] R_3 选自氢、氘、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-8元杂芳基和-NR₉R₁₀，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-8元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-4}$ 烷基-SF₅、 $-C_{0-4}$ 烷基-S(O)_rR₆、 $-C_{0-4}$ 烷基-O-R₇、 $-C_{0-4}$ 烷基-C(O)OR₇、 $-C_{0-4}$ 烷基-C(O)R₈、 $-C_{0-4}$ 烷基-O-C(O)R₈、 $-C_{0-4}$ 烷基-NR₉R₁₀、 $-C_{0-4}$ 烷基-C(=NR₉)R₈、 $-C_{0-4}$ 烷基-N(R₉)-C(=NR₁₀)R₈、 $-C_{0-4}$ 烷基-C(O)NR₉R₁₀和 $-C_{0-4}$ 烷基-N(R₉)-C(O)R₈的取代基所取代；

[0047] 或者， R_3 和 L_2 与其直接相连的氮原子一起形成一个4-8元杂环基；

[0048] 其中， R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和r如式(I)化合物中所定义。

[0049] 作为进一步优选的方案,式(I)化合物为如下式(II a)或(II b)化合物:



[0051] 其中,“---”为单键或双键;

[0052] Y₁、Y₂、Y₃和Y₄各自独立地选自N、C(O)、CR_g、N(O)和NR_h;

[0053] Z₁、Z₂和Z₃各自独立地为CR_i或N;

[0054] L₁选自O、S、NR_j、CR_kR_p、OCR_kR_p和键;

[0055] L₂选自C₁₋₄烷基、C₂₋₄链烯基、C₂₋₄链炔基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、C₆₋₈芳基、5-8元杂芳基、C₃₋₆环烷基C₁₋₂烷基、3-6元杂环基C₁₋₂烷基、C₆₋₈芳基C₁₋₂烷基和5-8元杂芳基C₁₋₂烷基,上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₄烷基、卤取代C₁₋₄烷基、氘取代C₁₋₄烷基、C₂₋₄链烯基、C₂₋₄链炔基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、C₆₋₈芳基、5-8元杂芳基、=O、-SF₅、-S(O)_rR₆、-O-R₇、-C(O)OR₇、-C(O)R₈、-O-C(O)R₈、-NR₉R₁₀、-C(=NR₉)R₈、-N(R₉)-C(=NR₁₀)R₈、-C(O)NR₉R₁₀和-N(R₉)-C(O)R₈的取代基所取代;

[0056] R_a、R_b、R_d和R_e各自独立地选自氢、氘、卤素、C₁₋₄烷基、卤取代C₁₋₄烷基和氘取代C₁₋₄烷基,或者,R_a和R_b、R_d和R_e、R_a和R_d其中之一组各自独立地与其直接相连的碳原子一起形成一个C₃₋₆环烷基,另二组如前所定义;

[0057] R_c和R_f各自独立地选自氢、氘、卤素、C₁₋₄烷基、卤取代C₁₋₄烷基和氘取代C₁₋₄烷基,或者,R_c和R_f与其直接相连的部分一起形成一个C₃₋₆环烷基;

[0058] R_g选自氢、氘、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、卤取代C₁₋₂烷基、氘取代C₁₋₂烷基、卤取代C₁₋₂烷氧基、氘取代C₁₋₂烷氧基和-C₀₋₂烷基-NR₄R₅;

[0059] R_h各自独立地选自氢、氘、羟基、C₁₋₄烷基、卤取代C₁₋₄烷基和氘取代C₁₋₄烷基;

[0060] R_i选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₄烷基、卤取代C₁₋₄烷基、氘取代C₁₋₄烷基、C₂₋₄链烯基、C₂₋₄链炔基和-C₀₋₂烷基-O-R₇;

[0061] R_j选自氢、氘、C₁₋₄烷基、卤取代C₁₋₄烷基和氘取代C₁₋₄烷基;

[0062] R_k和R_p各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₄烷基、卤取代C₁₋₄烷基、氘取代C₁₋₄烷基、C₂₋₄链烯基、C₂₋₄链炔基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、C₆₋₈芳基和5-8元杂芳基,或者,R_k和R_p与其直接相连的碳原子一起形成一个C₃₋₆环烷基或3-6元杂环基;

[0063] 每个R₁各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₄烷基、卤取代C₁₋₄烷基、氘取代C₁₋₄烷基、C₂₋₄链烯基、C₂₋₄链炔基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、C₆₋₈芳基、5-8元杂芳基和-C₀₋₂烷基-O-R₇;

[0064] R₂为乙烯基或乙炔基,上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氢、氘、卤

素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 $-C_{0-2}$ 烷基- $C(O)OR_7$ 、 $-C_{0-2}$ 烷基- $C(O)R_8$ 、 $-C_{0-2}$ 烷基- $C(O)-NR_9R_{10}$ 和 $-C_{0-2}$ 烷基- NR_9R_{10} 的取代基所取代；

[0065] R_3 选自氢、氘、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-8元杂芳基和 $-NR_9R_{10}$ ，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-8元杂芳基、 $=O$ 、 $-SF_5$ 、 $-S(O)_rR_6$ 、 $-O-R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)R_8$ 、 $-O-C(O)R_8$ 、 $-NR_9R_{10}$ 、 $-C(=NR_9)R_8$ 、 $-N(R_9)-C(=NR_{10})R_8$ 、 $-C(O)NR_9R_{10}$ 和 $-N(R_9)-C(O)R_8$ 的取代基所取代，

[0066] 或者， R_3 和 L_2 与其直接相连的氮原子一起形成一个4-8元含氮杂环基；

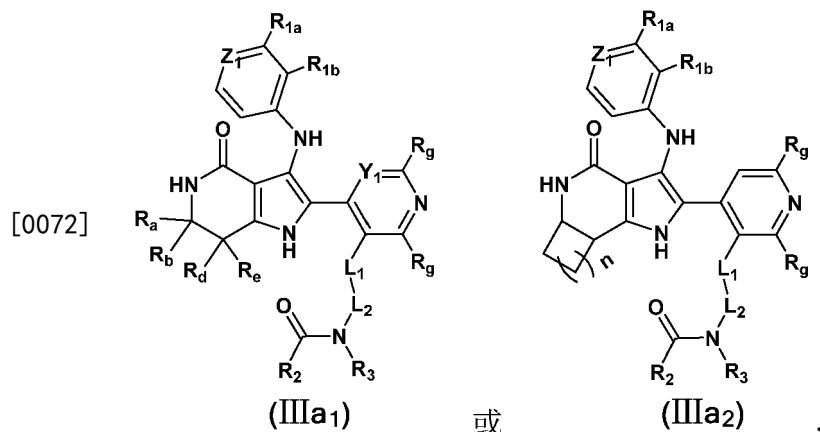
[0067] R_4 和 R_5 各自独立地选自氢、氘、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-8元杂芳基和 $-NR_9R_{10}$ ；

[0068] m 为0、1或2；

[0069] 每个 r 各自独立地为0、1或2；

[0070] 其中， R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 r 如式(I)化合物中所定义。

[0071] 作为更进一步优选的方案，式(I)化合物为如下式(IIIa₁)或(IIIa₂)化合物：



[0073] 其中，式(IIIa₁)化合物中， Y_1 为N或CH；

[0074] 每个 Z_1 各自独立地为CH或N；

[0075] 每个 L_1 各自独立地选自O、S、 NR_j 、 CR_kR_p 、 OCR_kR_p 和键；

[0076] 每个 L_2 各自独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 C_{3-4} 环烷基、 C_{1-2} 烷基和3-4元杂环基、 C_{1-2} 烷基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、苯基和 $-O-R_7$ 的取代基所取代；

[0077] 每个 R_a 、 R_b 、 R_d 和 R_e 各自独立地选自氢、氘、甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、一氘甲基、二氘甲基和三氘甲基，或者， R_a 和 R_b 、 R_d 和 R_e 其中之一组各自独立地与其直接相连的碳原子一起形成一个 C_{3-6} 环烷基，另一组如前所定义；

[0078] 每个 R_g 各自独立地选自氢、氘和 $-NR_4R_5$ ；

[0079] 每个 R_j 各自独立地选自氢、氘、甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、一氘甲基、二氘甲基和三氘甲基；

[0080] 每个 R_k 和 R_p 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基和氘取代 C_{1-4} 烷基，或者， R_k 和 R_p 与其直接相连的碳原子一起形成一个 C_{3-6} 环烷基；

基所取代；

[0095] R_c 和 R_f 各自独立地选自氢、氘、甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、一氘甲基、二氘甲基和三氘甲基，或者， R_c 和 R_f 与其直接相连的部分一起形成一个 C_{3-6} 环烷基；

[0096] R_g 选自氢、氘、甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、一氘甲基、二氘甲基和三氘甲基；

[0097] R_i 选自氢、氘、氟、氯和氰基；

[0098] R_j 选自氢、氘、甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、一氘甲基、二氘甲基和三氘甲基；

[0099] R_k 和 R_p 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基和氘取代 C_{1-4} 烷基，或者， R_k 和 R_p 与其直接相连的碳原子一起形成一个 C_{3-6} 环烷基；

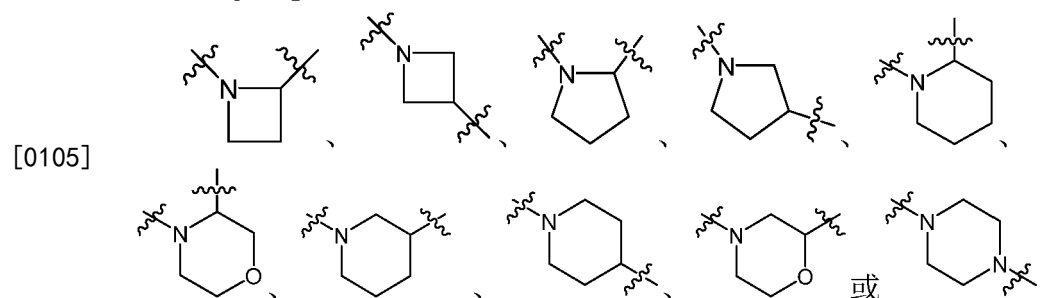
[0100] R_{1a} 选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基和-O- R_7 ；

[0101] R_{1b} 选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基和-O- R_7 ；

[0102] R_2 为乙烯基或乙炔基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、一氘甲基、二氘甲基、三氘甲基、环丙基和- C_{0-2} 烷基- NR_9R_{10} 的取代基所取代；

[0103] R_3 选自氢、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 环烷基和3-4元杂环基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、苯基、-O- R_7 和- NR_9R_{10} 的取代基所取代，

[0104] 或者， R_3 和 L_2 与其直接相连的氮原子一起形成如下结构：



[0106] 其中， R_7 、 R_9 和 R_{10} 如式(IIa)化合物中所定义。

[0107] 作为更进一步优选的方案，所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中，每个 R_6 各自独立地选自氢、氘、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-8元杂芳基和- NR_9R_{10} ，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氧代、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷氧基、3-8元杂环基、3-8元杂环氧基、 C_{6-8} 芳基、 C_{6-8} 芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基和- NR_9R_{10} 的取代基所取代；

[0108] 每个 R_7 各自独立地选自氢、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环基、 C_{6-8} 芳基和5-8元杂芳基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氧代、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷氧基、3-8元杂环基、3-8元杂环氧基、 C_{6-8} 芳基、 C_{6-8} 芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基和- NR_9R_{10} 的取代基所取代；

[0109] 每个 R_8 各自独立地选自氢、氘、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷氧基、3-8元杂环基、3-8元杂环氧基、 C_{6-8} 芳基、 C_{6-8} 芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基和- NR_9R_{10} ，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟

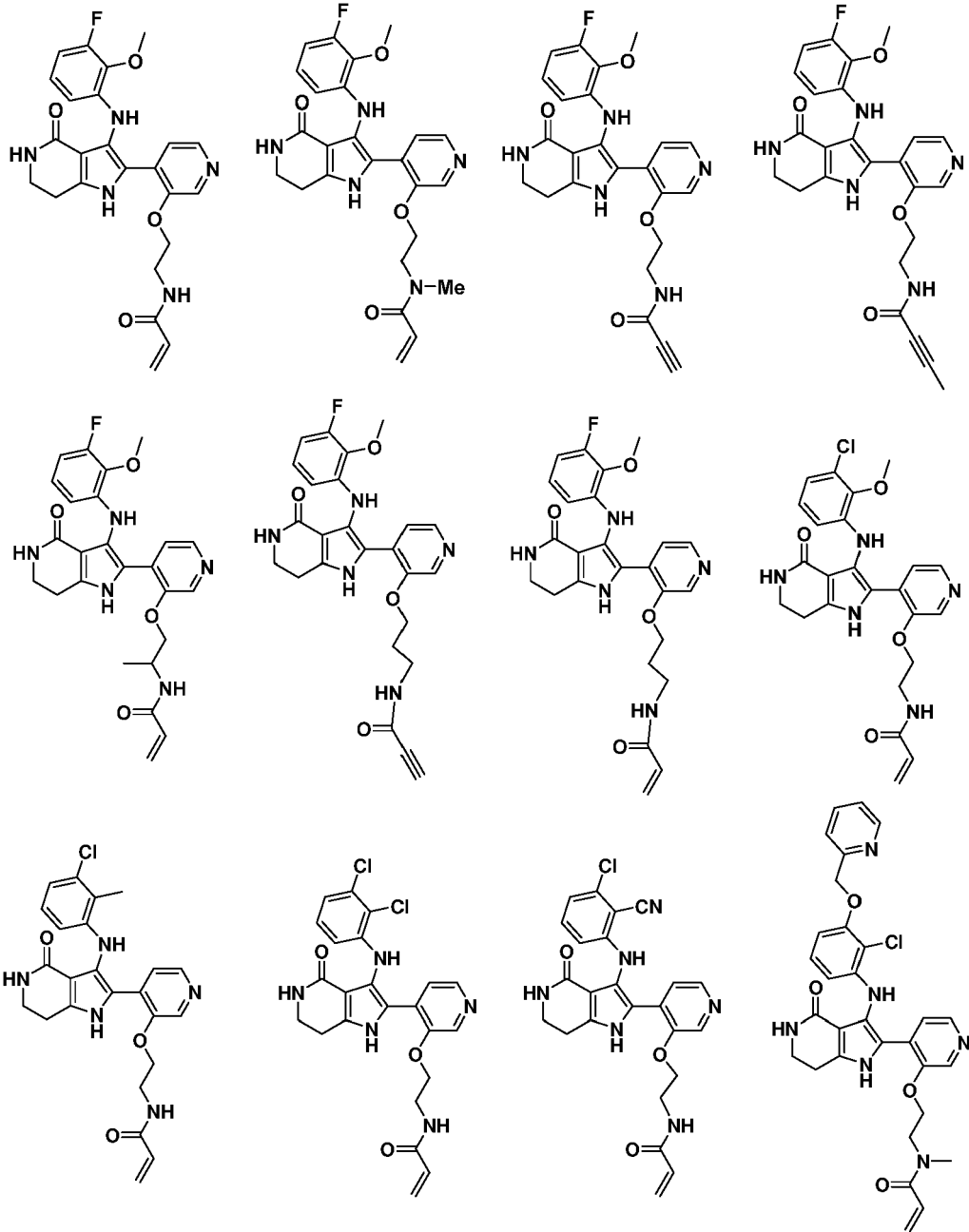
基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷氧基、3-8元杂环基、3-8元杂环氧基、 C_{6-8} 芳基、 C_{6-8} 芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基和 $-NR_9R_{10}$ 的取代基所取代；

[0110] 每个 R_9 和 R_{10} 各自独立地选自氢、氘、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-8元杂芳基、亚磺酰基、磺酰基、甲磺酰基、异丙磺酰基、环丙基磺酰基、对甲苯磺酰基、氨基磺酰基、二甲氨基磺酰基、氨基、单 C_{1-4} 烷基氨基、二 C_{1-4} 烷基氨基和 C_{1-4} 烷酰基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷氧基、3-8元杂环基、3-8元杂环氧基、 C_{6-8} 芳基、 C_{6-8} 芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基、氨基、单 C_{1-4} 烷基氨基、二 C_{1-4} 烷基氨基和 C_{1-4} 烷酰基的取代基所取代；

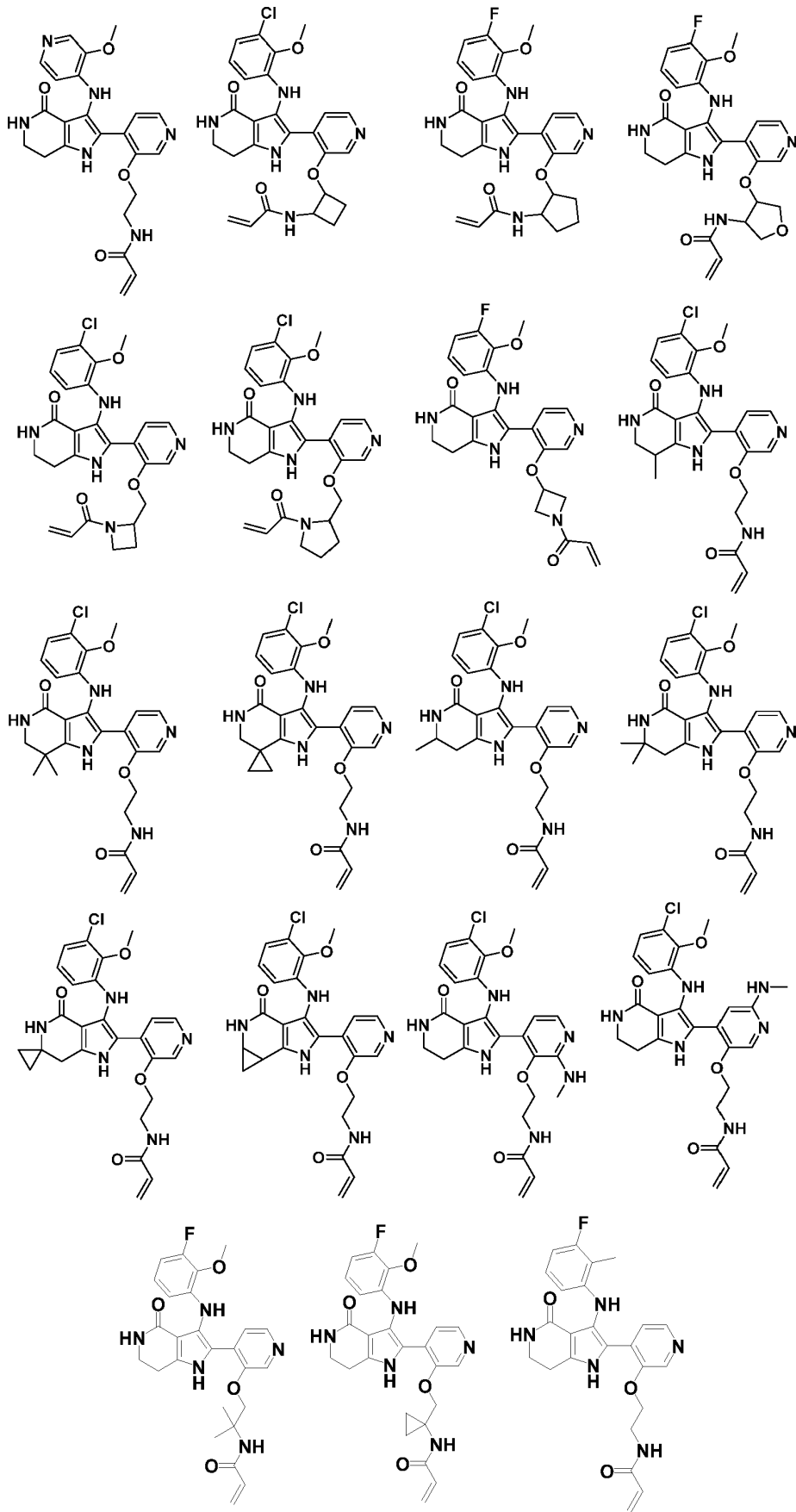
[0111] 或者， R_9 和 R_{10} 与其直接相连的氮原子一起形成4-8元杂环基或4-8元杂芳基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 链炔基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷氧基、3-8元杂环基、3-8元杂环氧基、 C_{6-8} 芳基、 C_{6-8} 芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基、氨基、单 C_{1-4} 烷基氨基、二 C_{1-4} 烷基氨基和 C_{1-4} 烷酰基的取代基所取代。

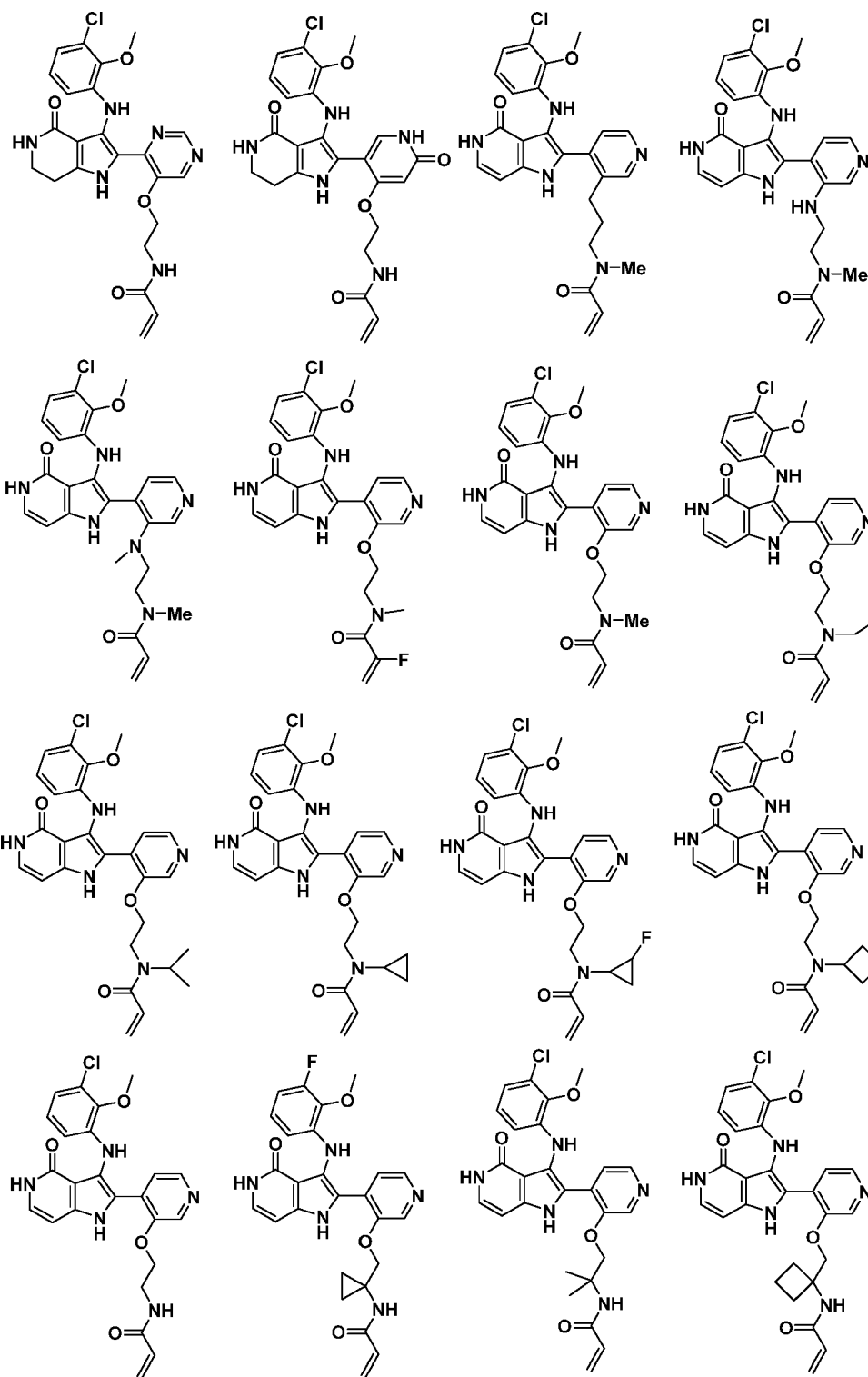
[0112] 作为最优选的方案，所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐包括但不限于如下化合物：

[0113]

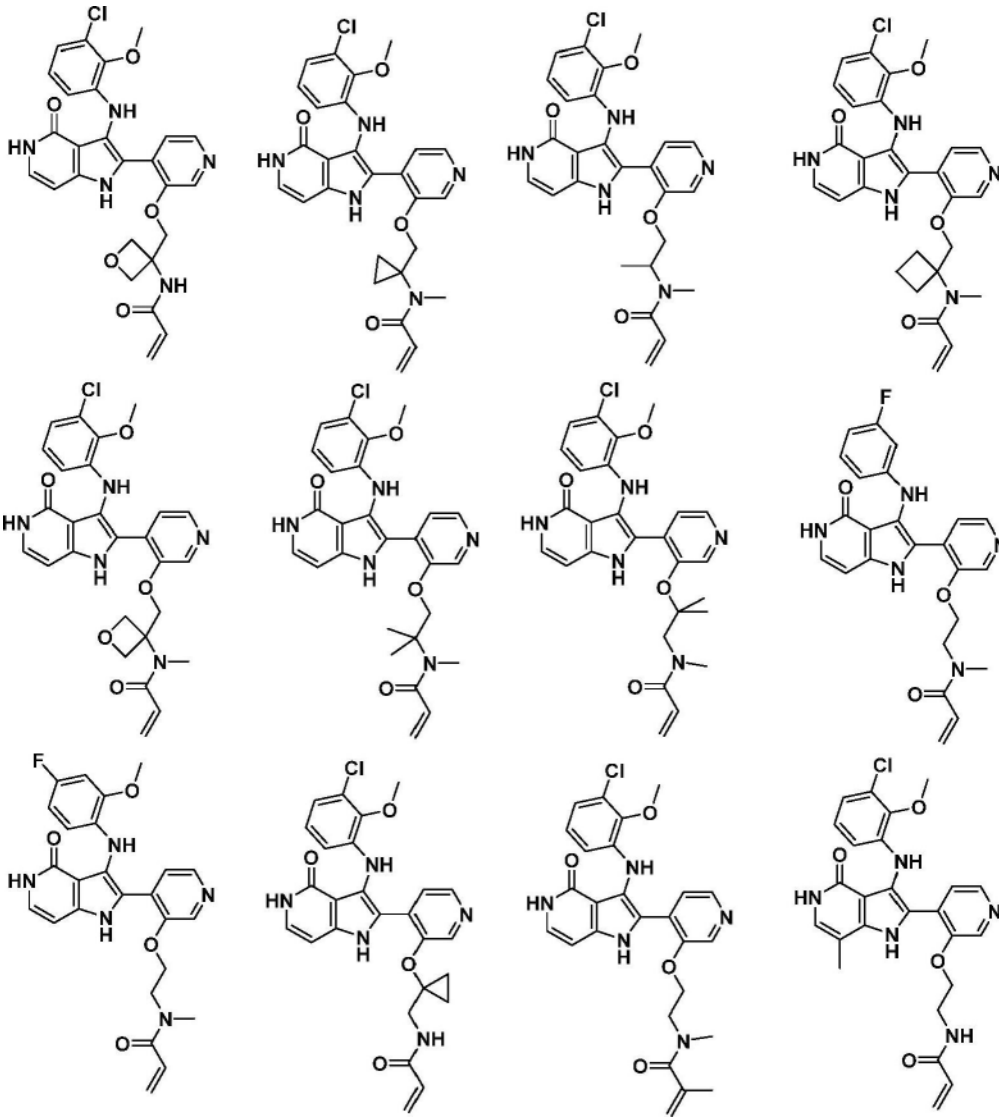


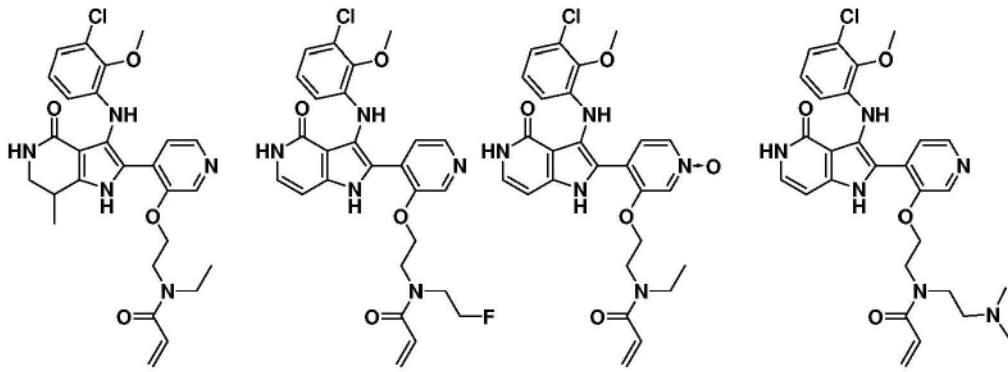
[0114]



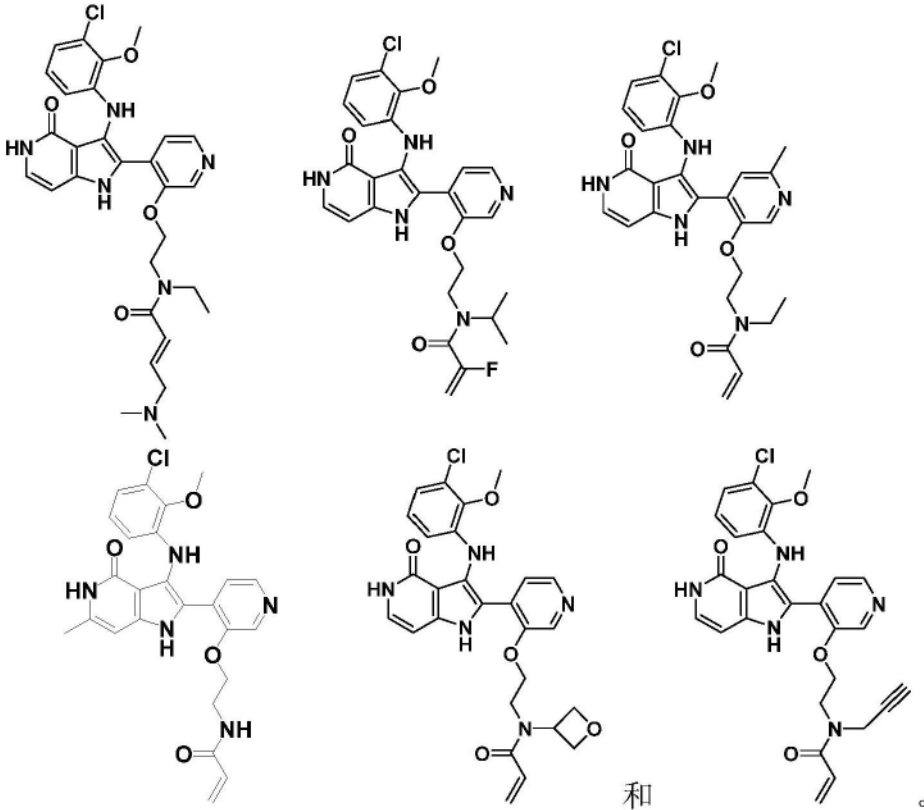


[0116]



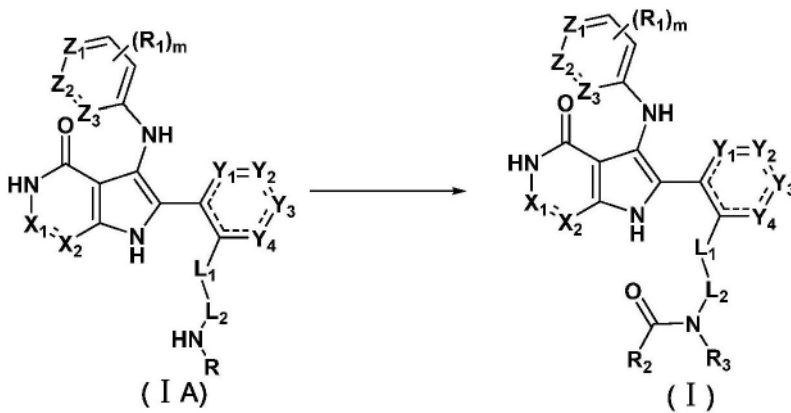


[0117]



[0118] 本发明第二方面提供一种所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的制备方法,包括如下步骤:

[0119]



[0120] 其中,R为R₃或氨基保护基,所述氨基保护基为叔丁氧羰基或苄基,X₁、X₂、Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、Z₁、Z₂、Z₃、L₁、L₂、R₁、R₂、R₃和m如式(I)化合物中所定义。

[0121] 本发明第三方面提供一种药物组合物,其包括式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐及可药用的载体。

[0122] 本发明还涉及所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐在制备治疗和/或预防至少部分与EGFR外显子20插入、缺失或其他突变相关的癌症、肿瘤或转移性疾病的药物中的用途。

[0123] 本发明还涉及式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐在制备预防和/或治疗由过度增殖和诱导细胞死亡障碍引起的肿瘤、癌症和/或转移性疾病的药物中的用途。本发明还涉及前述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐在制备预防和/或治疗由过度增殖和诱导细胞死亡障碍引起的肺癌、结肠癌、胰腺癌、头颈癌、乳腺癌,卵巢癌,子宫癌、胃癌、非小细胞肺癌、白血病、骨髓增生异常综合症、恶性淋巴瘤、头颈部肿瘤、胸腔肿瘤、胃肠道肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺和其他妇科肿瘤、泌尿科肿瘤、皮肤肿瘤、肉瘤、鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤或鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤相关的鼻腔鼻窦鳞状细胞癌药物中的用途。

[0124] 本发明还涉及所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,其用作药物。

[0125] 本发明还涉及所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,其用于治疗 and/或预防至少部分与EGFR外显子20插入、缺失或其他突变相关的癌症、肿瘤或转移性疾病的用途。

[0126] 本发明还涉及所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,其用于预防和/或治疗由过度增殖和诱导细胞死亡障碍引起的肿瘤、癌症和/或转移性疾病的用途。

[0127] 本发明还涉及所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,其用于治疗 and/或预防由过度增殖和诱导细胞死亡障碍引起的肺癌、结肠癌、胰腺癌、头颈癌、乳腺癌,卵巢癌,子宫癌、胃癌、非小细胞肺癌、白血病、骨髓增生异常综合症、恶性淋巴瘤、头颈部肿瘤、胸腔肿瘤、胃肠道肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺和其他妇科肿瘤、泌尿科肿瘤、皮肤肿瘤、肉瘤、鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤或鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤相关的鼻腔鼻窦鳞状细胞癌的用途。

[0128] 本发明还涉及一种治疗和/或预防至少部分与EGFR外显子20插入、缺失或其他突变相关的癌症、肿瘤或转移性疾病的方法,其包括向所需患者施用治疗有效量的所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐。

[0129] 本发明还涉及一种预防和/或治疗由过度增殖和诱导细胞死亡障碍引起的肿瘤、癌症和/或转移性疾病的方法,其包括向所需患者施用治疗有效量的所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐。

[0130] 本发明还涉及一种治疗和/或预防由过度增殖和诱导细胞死亡障碍引起的肺癌、结肠癌、胰腺癌、头颈癌、乳腺癌,卵巢癌,子宫癌、胃癌、非小细胞肺癌、白血病、骨髓增生异常综合症、恶性淋巴瘤、头颈部肿瘤、胸腔肿瘤、胃肠道肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺和其他妇科肿瘤、泌尿科肿瘤、皮肤肿瘤、肉瘤、鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤或鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤相关的鼻腔鼻窦鳞状细胞癌的方法,其包括向所需患者施用治疗有效量的所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐。

具体实施方式

[0131] 本申请的发明人经过广泛而深入地研究,首次研发出一种具有如下式(I)结构的EGFR抑制剂,本发明系列化合物可广泛应用于制备治疗和/或预防至少部分与EGFR外显子20插入、缺失或其他突变相关的癌症、肿瘤或转移性疾病的药物,特别是治疗过度增殖性疾病和诱导细胞死亡障碍疾病的药物,有望开发成新一代EGFR抑制剂。在此基础上,完成了本发明。

[0132] 详细说明:除非有相反陈述或特别说明,下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

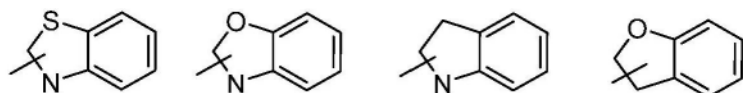
[0133] “烷基”指直链或含支链的饱和脂族烃基团,优选包括1至10个或1至6个碳原子或1至4个碳原子的直链烷基和含支链烷基,包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基或其各种支链异构体等。“C₁₋₁₀烷基”指包括1至10个碳原子的直链烷基和含支链烷基,“C₁₋₄烷基”指包括1至4个碳原子的直链烷基和含支链烷基,“C₁₋₂烷基”指包括1至2个碳原子的直链烷基,“C₀₋₈烷基”指包括0至8个碳原子的直链烷基和含支链烷基,“C₀₋₄烷基”指包括0至4个碳原子的直链烷基和含支链烷基,“C₀₋₂烷基”指包括0至4个碳原子的直链烷基和含支链烷基。

[0134] 烷基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个(优选1、2、3或4个)以下基团,独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀链烯基、C₂₋₁₀链炔基、卤取代C₁₋₁₀烷基、氘取代C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、=O、-C₀₋₈烷基-SF₅、-C₀₋₈烷基-S(O)_rR₆、-C₀₋₈烷基-O-R₇、-C₀₋₈烷基-C(O)OR₇、-C₀₋₈烷基-C(O)R₈、-C₀₋₈烷基-O-C(O)R₈、-C₀₋₈烷基-NR₉R₁₀、-C₀₋₈烷基-C(=NR₉)R₈、-C₀₋₈烷基-N(R₉)-C(=NR₁₀)R₈、-C₀₋₈烷基-C(O)NR₉R₁₀或-C₀₋₈烷基-N(R₉)-C(O)R₈的取代基所取代。

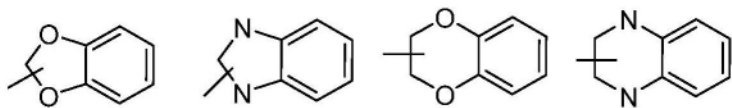
[0135] “环烷基”或“碳环”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,所述部分不饱和和环状烃是指环状烃可以含有一个或多个(优选1、2或3个)双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统,环烷基分为单环环烷基、多环环烷基,优选包括3至12个或3至8个或3至6个碳原子的环烷基,例如,“C₃₋₁₂环烷基”指包括3至12个碳原子的环烷基,“C₃₋₁₀环烷基”指包括3至10个碳原子的环烷基,“C₃₋₈环烷基”指包括3至8个碳原子的环烷基,“C₃₋₆环烷基”指包括3至6个碳原子的环烷基,“C₃₋₄环烷基”指包括3至4个碳原子的环烷基,其中:

[0136] 单环环烷基包括但不限于环丙基、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。

[0137] 多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。“螺环烷基”指单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团,这些可以含有一个或多个(优选1、2或3个)双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环

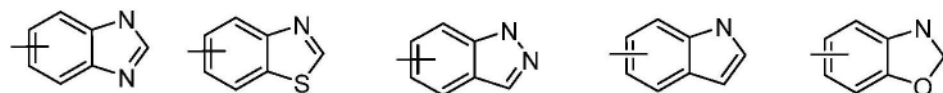


[0154]

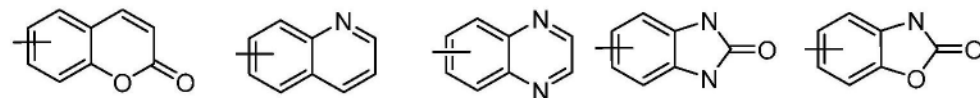
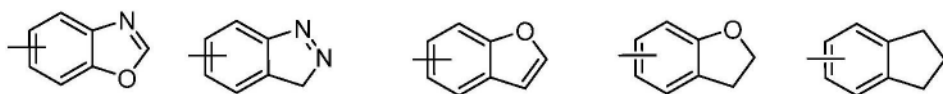


[0155] 杂环基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个(优选1、2、3或4个)以下基团,独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- SF_5 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $S(O)_r R_6$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $O-R_7$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(O)OR_7$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(O)R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $O-C(O)R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- NR_9R_{10} 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(=NR_9)R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $N(R_9)-C(=NR_{10})R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(O)NR_9R_{10}$ 或 $-C_{0-8}$ 烷基- $N(R_9)-C(O)R_8$ 所取代。

[0156] “芳基”或“芳环”指全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团,具有共轭的 π 电子体系的多环(即其带有相邻对碳原子的环)基团,优选含有6-10个或6-8个碳的全碳芳基,例如,“ C_{6-10} 芳基”指含有6-10个碳的全碳芳基,“ C_{6-8} 芳基”指含有6-8个碳的全碳芳基,包括但不限于苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为芳基环,包括但不限于:

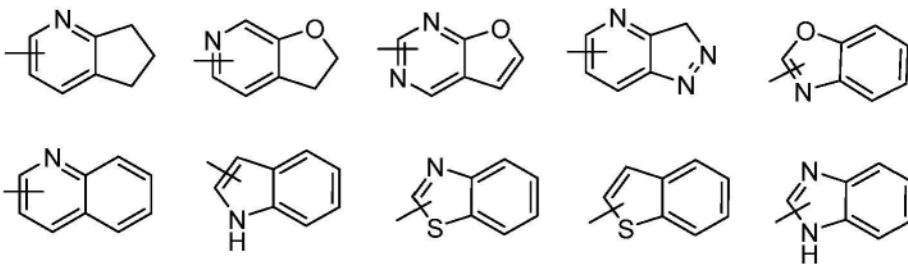


[0157]



[0158] “芳基”可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个(优选1、2、3或4个)以下基团,独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 $=O$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- SF_5 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $S(O)_r R_6$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $O-R_7$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(O)OR_7$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(O)R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $O-C(O)R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- NR_9R_{10} 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(=NR_9)R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $N(R_9)-C(=NR_{10})R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(O)NR_9R_{10}$ 或 $-C_{0-8}$ 烷基- $N(R_9)-C(O)R_8$ 的取代基所取代。

[0159] “杂芳基”指包含一个或多个(优选1、2、3或4个)杂原子的杂芳族体系,所述杂原子包括氮、氧和 $S(O)_r$ (其中 r 是整数0、1、2)的杂原子,优选含有5-10个或5-8个或5-6个环原子的杂芳族体系,例如,“4-10元杂芳基”指含有4-10个环原子的杂芳族体系,“4-8元杂芳基”指含有4-8个环原子的杂芳族体系,“5-6元杂芳基”指含有5-6个环原子的杂芳族体系,“5-8元杂芳基”指含有5-8个环原子的杂芳族体系,“5-10元杂芳基”指含有5-10个环原子的杂芳族体系,包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、 N -烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环,包括但不限于:



[0161] “杂芳基”可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个(优选1、2、3或4个)以下基团,独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、=O、 $-C_{0-8}$ 烷基-SF₅、 $-C_{0-8}$ 烷基-S(O)_rR₆、 $-C_{0-8}$ 烷基-O-R₇、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(O)OR₇、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(O)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-O-C(O)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-NR₉R₁₀、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(=NR₉)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-N(R₉)-C(=NR₁₀)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(O)NR₉R₁₀或 $-C_{0-8}$ 烷基-N(R₉)-C(O)R₈的取代基所取代。

[0162] “链烯基”指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上述定义的烷基,优选含有2-10个或2-4个碳的直链或含支链烯基,例如,“ C_{2-10} 链烯基”指含有2-10个碳的直链或含支链烯基,“ C_{2-4} 链烯基”指含有2-4个碳的直链或含支链烯基。包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-,2-或3-丁烯基等。

[0163] “链烯基”可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个(优选1、2、3或4个)以下基团,独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、=O、 $-C_{0-8}$ 烷基-SF₅、 $-C_{0-8}$ 烷基-S(O)_rR₆、 $-C_{0-8}$ 烷基-O-R₇、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(O)OR₇、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(O)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-O-C(O)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-NR₉R₁₀、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(=NR₉)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-N(R₉)-C(=NR₁₀)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(O)NR₉R₁₀或 $-C_{0-8}$ 烷基-N(R₉)-C(O)R₈的取代基所取代。

[0164] “链炔基”指至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的如上所定义的烷基,优选含有2-10个或2-4个碳的直链或含支链炔基,例如,“ C_{2-10} 链炔基”指含有2-10个碳的直链或含支链炔基,“ C_{2-4} 链炔基”指含有2-4个碳的直链或含支链炔基。包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-,2-或3-丁炔基等。

[0165] “链炔基”可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个(优选1、2、3或4个)以下基团,独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、=O、 $-C_{0-8}$ 烷基-SF₅、 $-C_{0-8}$ 烷基-S(O)_rR₆、 $-C_{0-8}$ 烷基-O-R₇、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(O)OR₇、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(O)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-O-C(O)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-NR₉R₁₀、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(=NR₉)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-N(R₉)-C(=NR₁₀)R₈、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(O)NR₉R₁₀或 $-C_{0-8}$ 烷基-N(R₉)-C(O)R₈的取代基所取代。

[0166] “烷氧基”指-O-烷基,其中烷基的定义如上所述,例如,“ C_{1-10} 烷氧基”指含1-10个碳的烷基氧基,“ C_{1-4} 烷氧基”指含1-4个碳的烷基氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

[0167] “烷氧基”可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基,优选为一个或多个(优选1、2、3或4个)以下基团,独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、=O、 $-C_{0-8}$ 烷基-SF₅、 $-C_{0-8}$ 烷基-S(O)_rR₆、 $-C_{0-8}$ 烷基-O-R₇、 $-C_{0-8}$ 烷基-C(O)OR₇、-

C_{0-8} 烷基- $C(O)R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $O-C(O)R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- NR_9R_{10} 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(=NR_9)R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $N(R_9)-C(=NR_{10})R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(O)NR_9R_{10}$ 或 $-C_{0-8}$ 烷基- $N(R_9)-C(O)R_8$ 的取代基所取代。

[0168] “环烷氧基”、“环烷基氧基”指-O-环烷基,其中环烷基的定义如上所述,例如,“ C_{3-12} 环烷氧基”指含3-12个碳的环烷基氧基,“ C_{3-8} 环烷氧基”指含3-8个碳的环烷基氧基,“ C_{3-6} 环烷氧基”指含3-6个碳的环烷基氧基,包括但不限于环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。

[0169] “环烷氧基”、“环烷基氧基”可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个(优选1、2、3或4个)以下基团,独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氨基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、=O、 $-C_{0-8}$ 烷基- SF_5 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $S(O)_rR_6$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基-O- R_7 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(O)OR_7$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(O)R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基-O- $C(O)R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- NR_9R_{10} 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(=NR_9)R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $N(R_9)-C(=NR_{10})R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(O)NR_9R_{10}$ 或 $-C_{0-8}$ 烷基- $N(R_9)-C(O)R_8$ 的取代基所取代。

[0170] “杂环氧基”、“杂环基氧基”指-O-杂环基,其中杂环基的定义如上所述,包括但不限于氮杂环丁基氧基、氧杂环丁基氧基、氮杂环戊基氧基、氮、氧杂环己基氧基等。

[0171] “杂环氧基”、“杂环基氧基”可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个(优选1、2、3或4个)以下基团,独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氨基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 链炔基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、=O、 $-C_{0-8}$ 烷基- SF_5 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $S(O)_rR_6$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基-O- R_7 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(O)OR_7$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(O)R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基-O- $C(O)R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- NR_9R_{10} 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(=NR_9)R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $N(R_9)-C(=NR_{10})R_8$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基- $C(O)NR_9R_{10}$ 或 $-C_{0-8}$ 烷基- $N(R_9)-C(O)R_8$ 的取代基所取代。

[0172] “ C_{1-10} 烷基酰基”指 C_{1-10} 烷基酸去掉羟基后剩下的一价原子团,通常也表示为“ $C_{0-9}-C(O)-$ ”,例如,“ $C_1-C(O)-$ ”是指乙酰基;“ $C_2-C(O)-$ ”是指丙酰基;“ $C_3-C(O)-$ ”是指丁酰基或异丁酰基。

[0173] “ $-C_{0-8}$ 烷基- $S(O)_rR_6$ ”指 $S(O)_rR_6$ 中的硫原子连接在 C_{0-8} 烷基上,其中 C_{0-8} 烷基的定义如上所述。

[0174] “ $-C_{0-8}$ 烷基-O- R_7 ”指-O- R_7 中的氧原子连接在 C_{0-8} 烷基上,其中 C_{0-8} 烷基的定义如上所述。

[0175] “ $-C_{0-8}$ 烷基- $C(O)OR_7$ ”指- $C(O)OR_7$ 中的羰基连接在 C_{0-8} 烷基上,其中 C_{0-8} 烷基的定义如上所述。

[0176] “ $-C_{0-8}$ 烷基- $C(O)R_8$ ”指- $C(O)R_8$ 中的羰基连接在 C_{0-8} 烷基上,其中 C_{0-8} 烷基的定义如上所述。

[0177] “ $-C_{0-8}-O-C(O)R_8$ ”指-O- $C(O)R_8$ 中的氧原子连接在 C_{0-8} 烷基上,其中 C_{0-8} 烷基的定义如上所述。

[0178] “ $-C_{0-8}-NR_9R_{10}$ ”指- NR_9R_{10} 中的氮原子连接在 C_{0-8} 烷基上,其中 C_{0-8} 烷基的定义如上所述。

[0179] “ $-C_{0-8}-C(=NR_9)R_8$ ”指- $C(=NR_9)R_8$ 中的氮原子连接在 C_{0-8} 烷基上,其中 C_{0-8} 烷基的定义如上所述。

[0180] “ $-C_{0-8}-N(R_9)-C(=NR_{10})R_8$ ”指 $-N(R_9)-C(=NR_{10})R_8$ 中的氮原子连接在 C_{0-8} 烷基上,其中 C_{0-8} 烷基的定义如上所述。

[0181] “ $-C_{0-8}-C(O)NR_9R_{10}$ ”指 $-C(O)NR_9R_{10}$ 中的羰基连接在 C_{0-8} 烷基上,其中 C_{0-8} 烷基的定义如上所述。

[0182] “ $-C_{0-8}-N(R_9)-C(O)R_8$ ”指 $-N(R_9)-C(O)R_8$ 中的氮原子连接在 C_{0-8} 烷基上,其中 C_{0-8} 烷基的定义如上所述。

[0183] “ C_{3-10} 环烷基 C_{1-2} 烷基”指“ C_{3-10} 环烷基”中的碳原子连接在 C_{1-2} 烷基上, C_{3-10} 环烷基和 C_{1-2} 烷基的定义如上所述。

[0184] “3-12元杂环基 C_{1-2} 烷基”指“3-12元杂环基”中的碳原子连接在 C_{1-2} 烷基上,3-12元杂环基和 C_{1-2} 烷基的定义如上所述。

[0185] “ C_{6-10} 芳基 C_{1-2} 烷基”指“ C_{6-10} 芳基”中的碳原子连接在 C_{1-2} 烷基上, C_{6-10} 芳基和 C_{1-2} 烷基的定义如上所述。

[0186] “5-10元杂芳基 C_{1-2} 烷基”指“5-10元杂芳基”中的碳原子连接在 C_{1-2} 烷基上,5-10元杂芳基和 C_{1-2} 烷基的定义如上所述。

[0187] “卤取代 C_{1-10} 烷基”指烷基上的氢任选的被氟、氯、溴、碘原子取代的1-10个碳烷基团,包括但不限于二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基等。

[0188] “卤取代 C_{1-10} 烷氧基”指烷基上的氢任选的被氟、氯、溴、碘原子取代的1-10个碳烷氧基团。包括但不限于二氟甲氧基、二氯甲氧基、二溴甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、三溴甲氧基等。

[0189] “氘取代 C_{1-10} 烷基”指烷基上的氢任选的被氘原子取代的1-10个碳烷基团。包括但不限于一氘甲基、二氘甲基、三氘甲基等。

[0190] “卤素”指氟、氯、溴或碘。

[0191] “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,也即包括取代的或未取代的两种情形。例如,“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在,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。

[0192] “取代的”指基团中的一个或多个“氢原子”彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻,取代基仅处在它们的可能的化学位置,符合化学上的价键理论,本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和键的碳原子(如烯烃)结合时可能是不稳定的。

[0193] “立体异构体”,其英文名称为stereoisomer,是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体,它可分为顺反异构体、对映异构体两种,也可分为对映异构体和非对映异构体两大类。由于单键的旋转而引起的立体异构体称为构象异构体(conformational stereo-isomer),有时也称为旋转异构体(rotamer)。因键长、键角、分子内有双键、有环等原因引起的立体异构体称为构型异构体(configuration stereo-isomer),构型异构体又分为两类。其中因双键或成环碳原子的单键不能自由旋转而引起的异构体成为几何异构体(geometric isomer),也称为顺反异构体(cis-trans isomer),分为Z、E两种构型。例如:顺-2-丁烯和反-2-丁烯是一对几何异构体,因分子中没有反轴对称性而引起的具有不同旋光性能的立体异构体称为旋光异构体(optical isomer),分为R、S

构型。在本发明中所述“立体异构体”如未特别指明,可理解为包含上述对映异构体、构型异构体和构象异构体中的一种或几种。

[0194] “药学上可接受盐”在本发明中是指药学上可接受的酸加成盐,包括无机酸盐和有机酸盐,这些盐可通过本专业已知的方法制备。

[0195] “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物,以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。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。

[0196] 下面结合实施例对本发明做进一步详细、完整地说明,但决非限制本发明,本发明也并非仅局限于实施例的内容。

[0197] 本发明的化合物结构是通过核磁共振(NMR)或/和液质联用色谱(LC-MS)来确定的。NMR化学位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出。NMR的测定是用Bruker AVANCE-400/500核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6),氘代甲醇(CD_3OD)和氘代氯仿($CDCl_3$),内标为四甲基硅烷(TMS)。

[0198] 液质联用色谱LC-MS的测定用Agilent 6120质谱仪。HPLC的测定使用安捷伦1200DAD高压液相色谱仪(Sunfire C18 150 \times 4.6mm色谱柱)和Waters 2695-2996高压液相色谱仪(Gimini C18 150 \times 4.6mm色谱柱)。

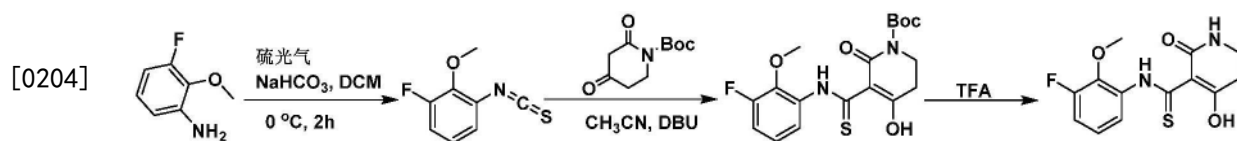
[0199] 薄层层析硅胶板使用烟台黄海HSGF254或青岛GF254硅胶板,TLC采用的规格是0.15mm~0.20mm,薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4mm~0.5mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶200~300目硅胶为载体。

[0200] 本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到,或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

[0201] 在无特殊说明的情况下,本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下,在干燥氮气或氩气氛下进行,溶剂为干燥溶剂,反应温度单位为摄氏度($^{\circ}C$)。

[0202] 一、中间体的制备

[0203] 中间体1:N-(3-氟-2-甲氧苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲硫代酰胺的制备



[0205] 第一步:1-氟-3-异硫氰基-2-甲氧基苯的合成

[0206] 将3-氟-2-甲氧基苯胺(5.0g,35.4mmol)溶于二氯甲烷(50mL)中,再加入饱和碳酸氢钠溶液(50mL),冷却到0 $^{\circ}C$,慢慢滴加入硫光气(4.2g,36.1mmol),反应在0 $^{\circ}C$ 下搅拌2小时,TLC或者加氨水送LCMS监测,反应结束后,有机相分离出来,依次用饱和碳酸氢钠溶液(50mL)和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到1-氟-3-异硫氰基-2-甲氧基苯(6.4g,粗品,收率:90%)。ESI-MS:201.0[M+NH₃+1]⁺(备注:用氨水送样,监测硫脲的分子量)。

[0207] 第二步:叔-丁基5-((3-氟-2-甲氧苯基)氨基甲硫杂酰)-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯的合成

[0208] 将粗品1-氟-3-异硫氰基-2-甲氧基苯(6.4g,31.4mmol)溶于乙腈(50mL)中,加入

叔-丁基2,4-二氧代哌啶-1-羧酸酯(6.8g,32.1mmol),将溶液冷至0°C,缓慢滴加1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(7.0mL,47.1mmol),升至室温并搅拌过夜。将反应液冷却至0°C,用2N HCl酸化至pH=2~3,搅拌半小时析出淡黄色固体,过滤并用纯水洗滌,固体干燥即得到产物叔-丁基5-((3-氟-2-甲氧苯基)氨基甲硫杂酰)-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(10.1g,81%)。附注:如果固体不能析出,则用乙酸乙酯萃取,食盐水洗滌,干燥浓缩,经快速硅胶柱分离得到叔-丁基5-((3-氟-2-甲氧苯基)氨基甲硫杂酰)-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯。ESI-MS:342.0[M-55]⁺。

[0209] 第三步:N-(3-氟-2-甲氧苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲硫代酰胺的合成

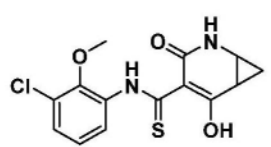
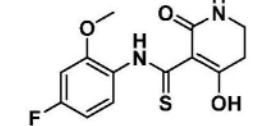
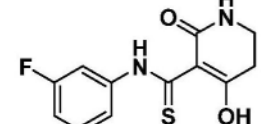
[0210] 将叔-丁基5-((3-氟-2-甲氧苯基)氨基甲硫杂酰)-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(10.1g,25.5mmol)溶于二氯甲烷(50mL),室温下加入三氟乙酸(4.0mL,53mmol),反应室温下搅拌2小时。LCMS显示反应结束,反应液浓缩后用乙酸乙酯溶解,再用饱和碳酸氢钠洗滌两次,有机相用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩,浓缩物经快速硅胶柱层析分离[洗脱剂:0~80%乙酸乙酯:二氯甲烷]得到N-(3-氟-2-甲氧苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲硫代酰胺(6.5g,收率:86%)。ESI-MS:297.1[M+1]⁺。

[0211] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ14.62(s,0.5H),14.27(s,0.5H),9.31(s,0.5H),8.13(s,0.5H),7.66(t,J=8.8Hz,1H),7.26-7.09(m,2H),3.84(s,3H),3.43(td,J=7.2,2.8Hz,1H),3.30-3.28(m,1H),2.78(t,J=7.4Hz,1H),2.63(t,J=7.4Hz,1H)。

[0212] 中间体2~14可参照中间体1全部或部分合成方法选择相应的原料进行制备:

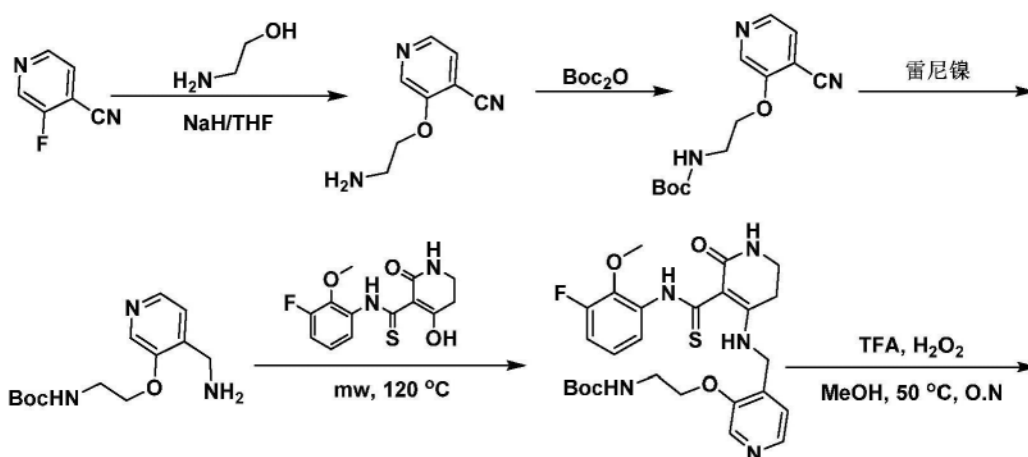
中间体编号	结构式	中文名称	MS m/z [M+1] ⁺
中间体 2		N-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲硫代酰胺	313
中间体 3		N-(3-氟-2-甲基苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲硫代酰胺	281
中间体 4		N-(2,3-二氯苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲硫代酰胺	317
中间体 5		N-(3-氯-2-氰基苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲硫代酰胺	308
中间体 6		N-(2-氯-3-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲硫代酰胺	390
中间体 7		4-羟基-N-(3-甲氧基吡啶-4-基)-2-氧代-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲硫代酰胺	280
中间体 8		N-(3-氯-2-甲氧苯基)-8-羟基-6-氧代-5-氮杂螺[2.5]辛-7-烯-7-甲硫代酰胺	339
中间体 9		N-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-羟基-5-甲基-2-氧代-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲硫代酰胺	327
中间体 10		N-(3-氯-2-甲氧苯基)-4-羟基-5,5-二甲基-2-氧代-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲硫代酰胺	341
中间体 11		N-(3-氯-2-甲氧苯基)-7-羟基-5-氧代-4-氮杂螺[2.5]辛-6-烯-6-甲硫代酰胺	339

[0213]

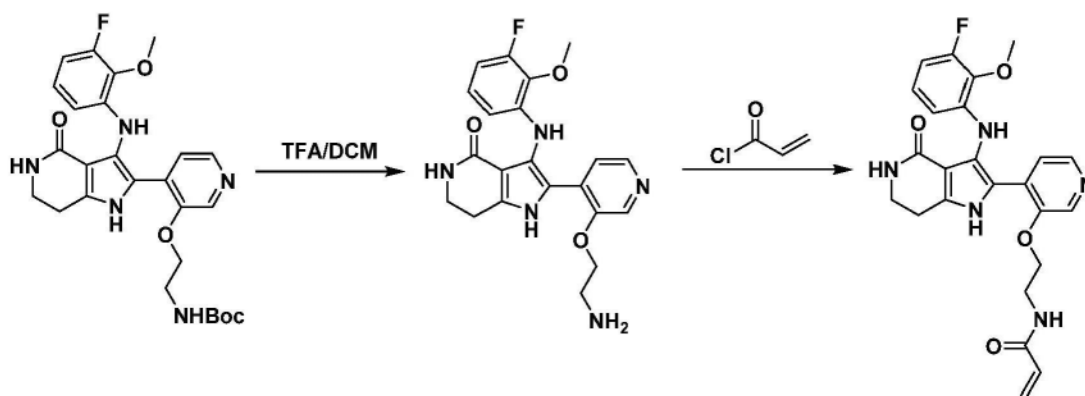
[0214]		N-(3-氯-2-甲氧苯基)-7-羟基-5-氧代-4-氮杂螺[2.5]辛-6-烯-6-甲硫代酰胺	325
[0214]		N-(4-氟-2-甲氧苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲硫代酰胺	297
[0214]		N-(3-氟苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲硫代酰胺	267

[0215] 二、具体实施例的制备

[0216] 实施例1:N-(2-((4-(3-((3-氟-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙烯酰胺的制备



[0217]



[0218] 第一步:3-(2-氨基乙氧基)异尼古丁腈的合成

[0219] 将乙醇胺(1.40g, 23.0mmol)溶于四氢呋喃(40mL)中,冷却至0℃,分批加入钠氢(920mg, 60%, 23.0mmol),反应在室温下搅拌0.5小时,冷却至0℃,滴加3-氟异尼古丁腈(2.44g, 20.0mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液,滴加完毕,反应液升至室温继续反应2小时。LCMS监测反应完成,加入50毫升冰水淬灭反应,所得反应液3-(2-氨基乙氧基)异尼古丁腈直接用于下一步反应。ESI-MS:164.0[M+]⁺。

[0220] 第二步:叔-丁基(2-((4-氰基吡啶-3-基)氧基)乙基)氨基甲酸酯的合成

[0221] 在上一步得到的3-(2-氨基乙氧基)异尼古丁腈(20.0mmol)的四氢呋喃(50mL)与水(50mL)的混合物中,加入碳酸钾(6.90g,50.0mmol)及二碳酸二叔丁酯(6.54g,30.0mmol),室温下反应2小时。反应结束后,用乙酸乙酯稀释,有机相分离并用饱和食盐水洗涤一次。有机相干燥过滤,滤液浓缩,所得剩余物通过快速硅胶柱层析分离[0~50%乙酸乙酯:石油醚]得到叔-丁基(2-((4-氰基吡啶-3-基)氧基)乙基)氨基甲酸酯(2.80g,两步收率:53%)。ESI-MS:264.0[M+1]⁺。

[0222] 第三步:叔-丁基(2-((4-(氨基甲基)吡啶-3-基)氧基)乙基)氨基甲酸酯的合成

[0223] 将叔-丁基(2-((4-氰基吡啶-3-基)氧基)乙基)氨基甲酸酯(2.80g,10.6mmol)溶于甲醇(60mL)中,加入2毫升氨水,雷尼镍(3.0g),反应体系用氢气置换三次,室温下搅拌18小时,反应结束后,将反应液过滤,甲醇洗涤五次,滤液浓缩干,剩余物用通过快速硅胶柱层析分离[0~10%甲醇:二氯甲烷]得到叔-丁基(2-((4-(氨基甲基)吡啶-3-基)氧基)乙基)氨基甲酸酯(1.5g,收率:53%)。ESI-MS:268.0[M+1]⁺。

[0224] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.22(s,1H),8.18-8.13(m,1H),7.37(d,J=4.7Hz,1H),7.09-6.99(m,1H),4.08(t,J=5.5Hz,2H),3.70(s,2H),3.34-3.30(m,2H),3.17(s,2H),1.38(s,9H)。

[0225] 第四步:叔-丁基(2-((4-(((5-((3-氟-2-甲氧基苯基)氨基甲硫杂酰基)-6-氧代-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)氨基)甲基)吡啶-3-基)氧基)乙基)氨基甲酸酯的合成

[0226] 将N-(3-氟-2-甲氧基苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲硫代酰胺(500mg,1.69mmol),叔-丁基(2-((4-(氨基甲基)吡啶-3-基)氧基)乙基)氨基甲酸酯(632mg,2.36mmol)溶于N,N-二甲基乙酰胺(1.5mL)中,反应在微波条件120°C下搅拌2.5小时,反应结束后,将反应液用乙酸乙酯(50mL)和饱和食盐水(50mL)分层萃取,有机相干燥过滤,滤液浓缩,剩余物通过快速硅胶柱层析分离[0~100%乙酸乙酯:二氯甲烷,之后0~12%甲醇:二氯甲烷]得到叔-丁基(2-((4-(((5-((3-氟-2-甲氧基苯基)氨基甲硫杂酰基)-6-氧代-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)氨基)甲基)吡啶-3-基)氧基)乙基)氨基甲酸酯(252mg,收率:27%)。ESI-MS:546.2[M+1]⁺。

[0227] 第五步:叔-丁基(2-((4-(3-((3-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)氨基甲酸酯的合成

[0228] 将叔-丁基(2-((4-(((5-((3-氟-2-甲氧基苯基)氨基甲硫杂酰基)-6-氧代-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)氨基)甲基)吡啶-3-基)氧基)乙基)氨基甲酸酯(252mg,0.46mmol),溶于甲醇(6mL)中,加入三氟乙酸(74mg,0.65mmol)和过氧化氢(146mg,30%水溶液,1.29mmol),反应在50°C搅拌18小时,反应结束后,将反应液用饱和的硫代硫酸钠(2mL)淬灭,室温搅拌1小时,然后加入三乙胺(1mL)和水(20mL),二氯甲烷萃取两次。合并有机相,用饱和食盐水洗涤两次,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩。浓缩物经C18反相柱分离[0~95%乙腈:0.01mM NH₄HCO₃/H₂O]得到叔-丁基(2-((4-(3-((3-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)氨基甲酸酯(160mg,收率:68%)。ESI-MS:512.3[M+1]⁺。

[0229] 第六步:2-(3-(2-氨基乙氧基)吡啶-4-基)-3-((3-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-1,5,6,7-四氢-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮的合成

[0230] 将叔-丁基(2-((4-(3-((3-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-

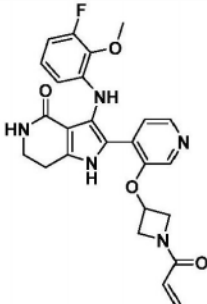
吡咯[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)氨基甲酸酯(130mg,0.25mmol)溶于二氯甲烷(4mL),室温下加入三氟乙酸(1mL)。反应在室温下搅拌2小时。浓缩后得到2-(3-(2-氨基乙氧基)吡啶-4-基)-3-((3-氟-2-甲氧苯基)氨基)-1,5,6,7-四氢-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(120mg,粗品,收率:100%)。ESI-MS:412.3[M+1]⁺。

[0231] 第七步:N-(2-((4-(3-((3-氟-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙酰胺的合成

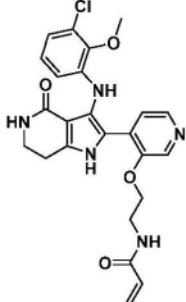
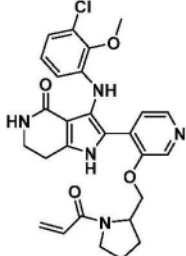
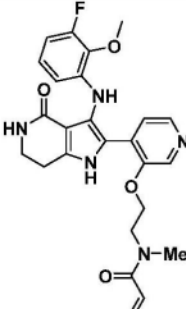
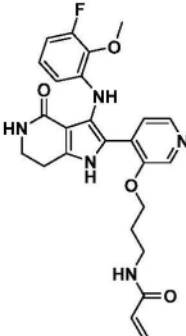
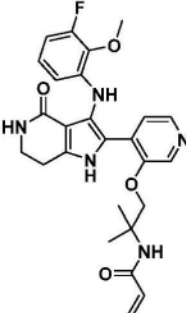
[0232] 将2-(3-(2-氨基乙氧基)吡啶-4-基)-3-((3-氟-2-甲氧苯基)氨基)-1,5,6,7-四氢-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(120mg,粗品,0.25mmol)溶于二氯甲烷(8mL),室温下加入三乙胺(0.5mL),搅拌均匀,冷却至0°C,慢慢滴加丙酰氯(24.9mg,0.28mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液,反应在0°C下搅拌0.5小时左右。反应结束后,加水(10mL)稀释,用二氯甲烷萃取(2*25mL),合并有机相,并用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后反相柱层析分离[洗脱剂:0~80%乙腈:水]得到N-(2-((4-(3-((3-氟-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙酰胺(26.8mg,收率:23%)。ESI-MS:466.2[M+1]⁺。

[0233] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.10(s,1H),8.60(t,J=6.0Hz,1H),8.38(s,1H),7.98(d,J=4.8Hz,1H),7.56(s,1H),7.37(d,J=5.2Hz,1H),7.14(s,1H),6.68-6.62(m,1H),6.54-6.49(m,1H),6.29(dd,J=17.2,10.0Hz,1H),6.17(dd,J=17.2,2.0Hz,1H),5.98(d,J=8.4Hz,1H),5.67(dd,J=10.0,2.0Hz,1H),4.25(t,J=4.8Hz,2H),3.93(s,3H),3.71-3.68(m,2H),3.44-3.40(m,2H),3.01(t,J=6.8Hz,2H)。

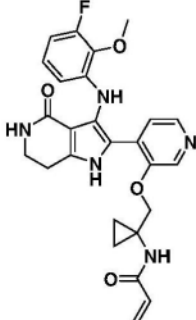
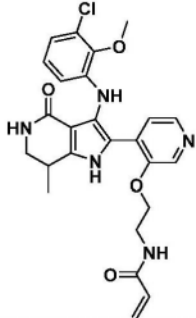
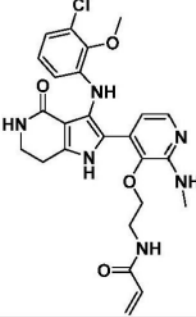
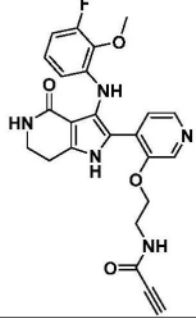
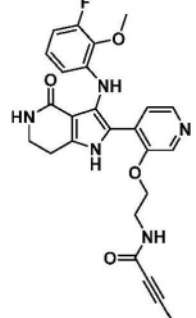
[0234] 实施例2~33可参照实施例1全部或部分合成方法选择相应的原料进行制备:

实施例编号	结构式	中文名称	MS m/z [M+1] ⁺
[0235] 实施例 2		2-(3-((1-丙烯酰吡啶-3-基)氧基)吡啶-4-基)-3-((3-氟-2-甲氧苯基)氨基)-1,5,6,7-四氢-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮	478

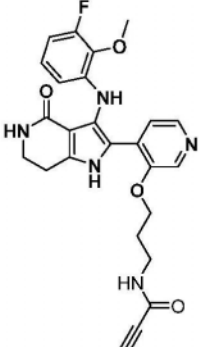
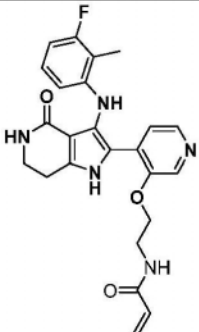
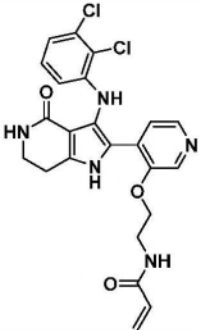
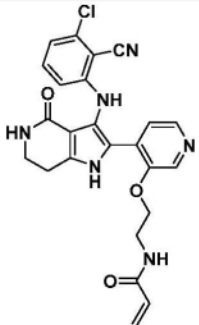
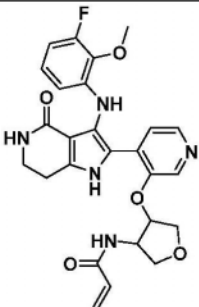
[0236]

实施例 3		N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙烯酰胺	482
实施例 4		2-(3-((1-丙烯酰吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶-4-基)-3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-1,5,6,7-四氢-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮	522
实施例 5		N-(2-((4-(3-((3-氟-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)-N-甲基丙烯酰胺	480
实施例 6		N-(3-((4-(3-((3-氟-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)丙基)丙烯酰胺	480
实施例 7		N-(1-((4-(3-((3-氟-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)-2-甲基丙烷-2-基)丙烯酰胺	494

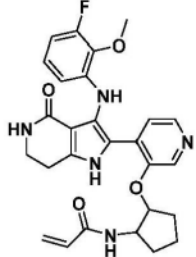
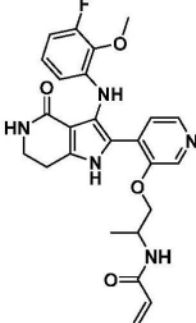
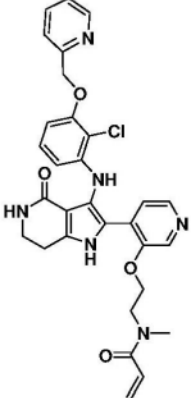
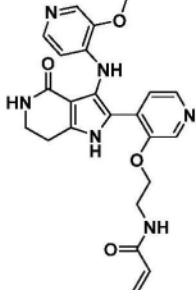
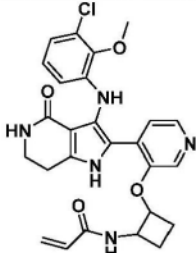
[0237]

实施例 8		N-(1-(((4-(3-((3-氟-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)环丙基)丙烯酰胺	492
实施例 9		N-(2-(((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-7-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙烯酰胺	496
实施例 10		N-(2-(((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)-2-(甲基氨基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙烯酰胺	511
实施例 11		N-(2-(((4-(3-((3-氟-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙炔酰胺	464
实施例 12		N-(2-(((4-(3-((3-氟-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丁-2-炔酰胺	478

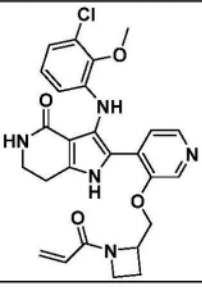
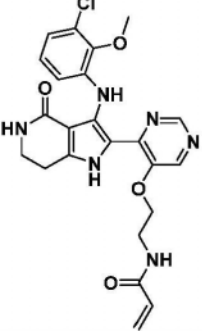
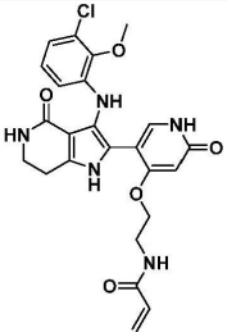
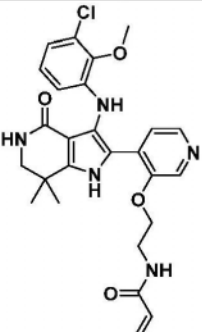
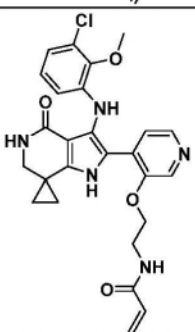
[0238]

实施例 13		N-(3-((4-(3-((3-氟-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)丙基)丙炔酰胺	478
实施例 14		N-(2-((4-(3-((3-氟-2-甲基苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙烯酰胺	450
实施例 15		N-(2-((4-(3-((2,3-二氯苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙烯酰胺	486
实施例 16		N-(2-((4-(3-((3-氯-2-氰基苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙烯酰胺	477
实施例 17		N-(4-((4-(3-((3-氟-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)四氢呋喃-3-基)丙烯酰胺	508

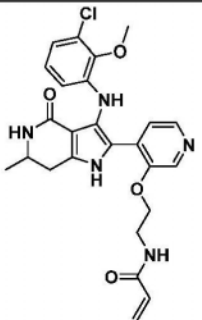
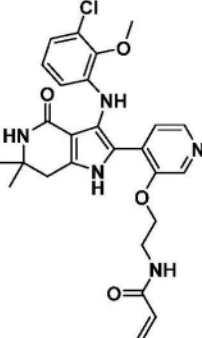
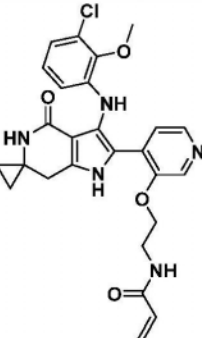
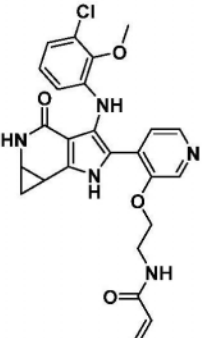
[0239]

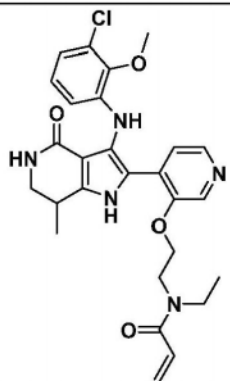
实施例 18		N-(2-((4-(3-((3-氟-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)氧基)环戊基)丙烯酰胺	506
实施例 19		N-(1-((4-(3-((3-氟-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)氧基)丙烷-2-基)丙烯酰胺	480
实施例 20		N-(2-((4-(3-((2-氯-3-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)氧基)乙基)-N-甲基丙烯酰胺	573
实施例 21		N-(2-((4-(3-((3-甲氧基吡啶-4-基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)氧基)乙基)丙烯酰胺	449
实施例 22		N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)氧基)环丁基)丙烯酰胺	508

[0240]

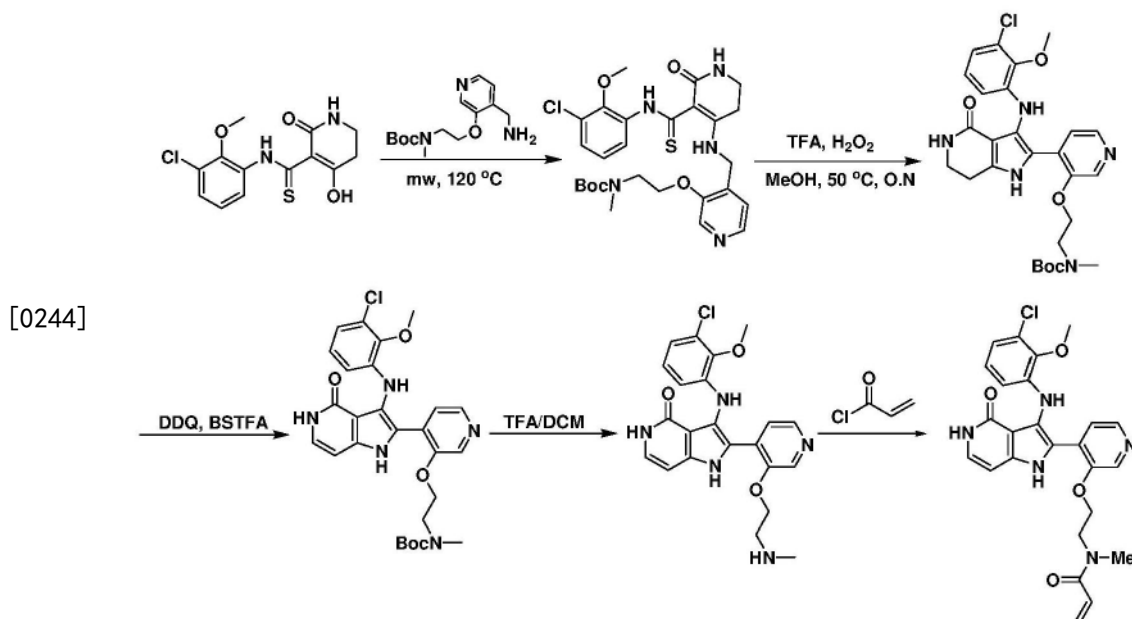
实施例 23		2-(3-((1-丙烯酰吡丁啉-2-基)甲氧基)吡啶-4-基)-3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-1,5,6,7-四氢-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮	508
实施例 24		N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)丙烯酰胺	483
实施例 25		N-(2-((5-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)氧基)乙基)丙烯酰胺	498
实施例 26		N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-7,7-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙烯酰胺	510
实施例 27		N-(2-((4-(3'-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4'-氧代-1',4',5',6'-四氢螺[环丙烷-1,7'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙烯酰胺	508

[0241]

实施例 28		N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-6-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙烯酰胺	496
实施例 29		N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙烯酰胺	510
实施例 30		N-(2-((4-(3'-(3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4'-氧代-1',4',5',7'-四氢螺[环丙烷-1,6'-吡咯并[3,2-c]吡啶]-2'-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙烯酰胺	508
实施例 31		N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-1,4,5,5a,6,6a-六氢环丙烯并[b]吡咯并[2,3-d]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙烯酰胺	494
实施例 32		N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙烯酰胺	511

[0242] 实施例 33		N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧基苯基)氨基)-7-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)-N-乙基丙烯酰胺
---------------	---	---

[0243] 实施例34:N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧基苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)-N-甲基丙烯酰胺的制备



[0245] 第一步:叔-丁基(2-((4-(((5-((3-氯-2-甲氧基苯基)氨基甲硫杂酰基)-6-氧代-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)氨基)甲基)吡啶-3-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯的合成

[0246] 将N-(3-氯-2-甲氧基苯基)-4-羟基-2-氧代-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲硫代酰胺(1.00g, 3.20mmol), 叔-丁基(2-((4-(氨基)吡啶-3-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(1.35g, 4.80mmol)溶于N,N-二甲基乙酰胺(2.5mL)中,反应在微波条件120°C下搅拌2.5小时,反应结束后,将反应液用乙酸乙酯(80mL)和饱和食盐水(80mL)分层萃取,有机相干燥过滤,滤液浓缩,剩余物通过快速硅胶柱层析分离[0~100%乙酸乙酯:二氯甲烷,之后0~12%甲醇:二氯甲烷]得到叔-丁基(2-((4-(((5-((3-氯-2-甲氧基苯基)氨基甲硫杂酰基)-6-氧代-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)氨基)甲基)吡啶-3-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(780mg, 收率:42%)。ESI-MS:576.3[M+1]⁺。

[0247] 第二步:叔-丁基(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧基苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯的合成

[0248] 将叔-丁基(2-((4-(((5-((3-氯-2-甲氧基苯基)氨基甲硫杂酰基)-6-氧代-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)氨基)甲基)吡啶-3-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(780mg, 1.35mmol),溶于甲醇(6mL)中,加入三氟乙酸(200mg, 1.76mmol)和过氧化氢(398mg, 30%水

溶液, 3.50mmol), 反应在50°C搅拌18小时, 反应结束后, 将反应液用饱和的硫代硫酸钠(3mL)淬灭, 室温搅拌1小时, 然后加入三乙胺(2mL)和水(40mL), 二氯甲烷萃取两次。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。浓缩物经C18反相柱分离[0~95%乙腈:0.01mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{H}_2\text{O}$]得到叔-丁基(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧基苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(450mg, 收率:61%)。ESI-MS:542.2[M+1]⁺。

[0249] 第三步:叔-丁基(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧基苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯的合成

[0250] 将叔-丁基(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧基苯基)氨基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(450mg, 0.83mmol)溶于1,4-二氧六环(5mL), 室温下加入2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(207mg, 0.91mmol), 再滴加N,0-双(三甲基硅烷基)三氟乙酰胺(0.88mL, 854mg, 3.32mmol)。反应在116°C下搅拌42小时。冷却后加入乙酸乙酯稀释, 再用饱和碳酸氢钠洗涤两次, 食盐水洗涤一次。干燥浓缩, 浓缩物经快速硅胶柱层析分离[0~10%甲醇:二氯甲烷]得到叔-丁基(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧基苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(120mg, 收率:27%)。ESI-MS:540.3[M+1]⁺。

[0251] 第四步:3-((3-氯-2-甲氧基苯基)氨基)-2-(3-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮的合成

[0252] 将叔-丁基(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧基苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(120mg, 0.22mmol)溶于二氯甲烷(4mL), 室温下加入三氟乙酸(1mL)。反应在室温下搅拌2小时。浓缩后得到粗品3-((3-氯-2-甲氧基苯基)氨基)-2-(3-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(150mg, 收率:100%)。ESI-MS:440.2[M+1]⁺。

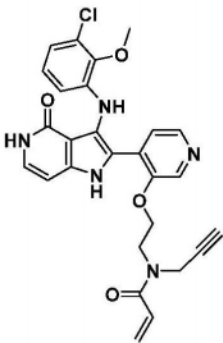
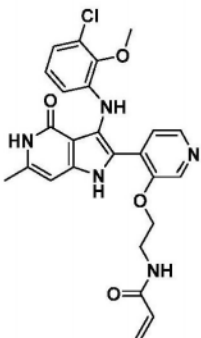
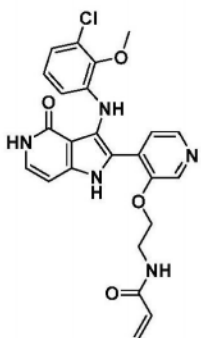
[0253] 第五步:N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧基苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)-N-甲基丙烯酰胺的合成

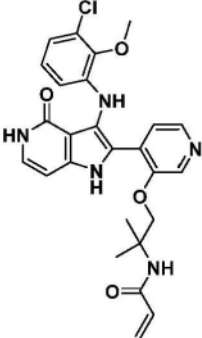
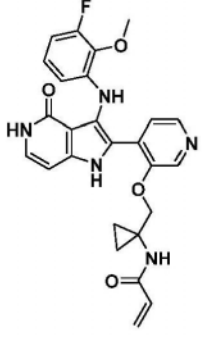
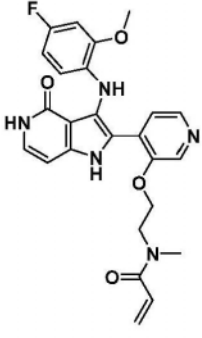
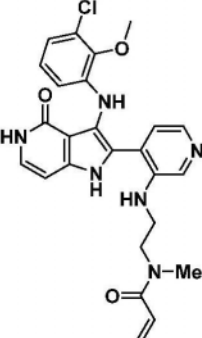
[0254] 将3-((3-氯-2-甲氧基苯基)氨基)-2-(3-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-4-基)-1,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮(150mg, 粗品, 0.22mmol)溶于二氯甲烷(5mL), 室温下加入三乙胺(1.0mL), 搅拌均匀, 冷却至0°C, 慢慢滴加丙烯酰氯(20.5mg, 0.23mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液, 反应在0°C下搅拌0.5小时左右。反应结束后, 加冰水(10mL)淬灭反应, 用二氯甲烷萃取(2*25mL), 合并有机相, 并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后反相柱层析分离[洗脱剂:0~80%乙腈:0.01mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{水}$]得到N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧基苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)-N-甲基丙烯酰胺(23.0mg, 收率:21%)。ESI-MS:494.2[M+1]⁺。

[0255] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ11.39(s, 0.3H), 11.28(s, 0.7H), 10.73(d, J=5.6Hz, 0.7H), 10.70(d, J=5.2Hz, 0.3H), 8.45(s, 0.7H), 8.42(s, 0.3H), 8.14(d, J=4.4Hz, 0.3H), 8.06(d, J=5.2Hz, 0.7H), 7.59(d, J=5.2Hz, 0.7H), 7.48(s, 0.7H), 7.42(d, J=4.8Hz, 0.3H), 7.33(s, 0.3H), 7.07-7.01(m, 1H), 6.85-6.41(m, 4H), 6.22(dd, J=16.4, 1.8Hz, 0.7H), 6.12-6.07(m, 1H), 5.93(dd, J=16.4, 1.8Hz, 0.3H), 5.73(dd, J=10.4, 1.8Hz, 0.7H), 5.32(dd, J=10.4, 1.8Hz, 0.3H), 4.42-4.26(m, 2H), 3.95-3.85(m, 5H), 3.14(s, 2H),

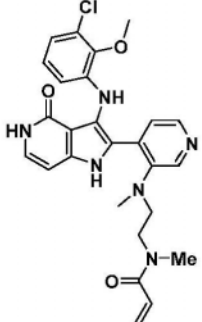
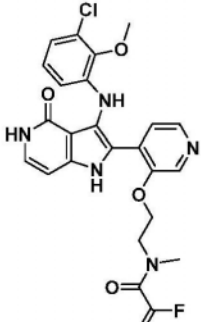
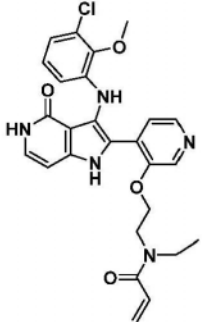
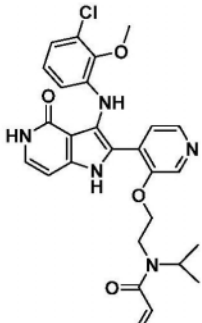
2.87(s, 1H)。

[0256] 实施例35~67可参照实施例34全部或部分合成方法选择相应的原料进行制备:

实施例编号	结构式	中文名称	MS m/z [M+1] ⁺
实施例 35		N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)-N-(丙-2-炔-1-基)丙烯酰胺	518
[0257] 实施例 36		N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-6-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙烯酰胺	494
实施例 37		N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙烯酰胺	480

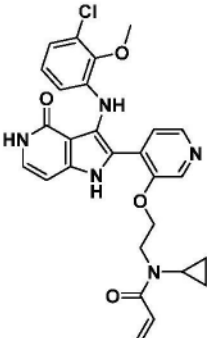
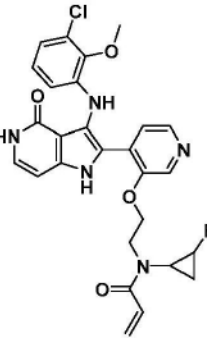
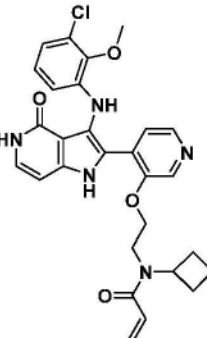
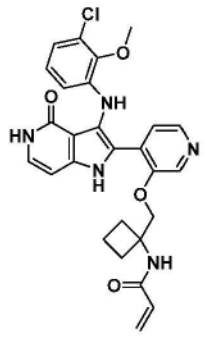
<p>实施例 38</p>		<p>N-(1-((4-(3-((3-氯-2-甲 氧苯基)氨基)-4-氧代 -4,5-二氢-1H-吡咯并 [3,2-c]吡啶-2-基)吡啶 -3-基)氧基)-2-甲基丙烷 -2-基)丙烯酰胺</p>	<p>508</p>
<p>实施例 39</p>		<p>N-(1-(((4-(3-((3-氟-2-甲 氧苯基)氨基)-4-氧代 -4,5-二氢-1H-吡咯并 [3,2-c]吡啶-2-基)吡啶 -3-基)氧基)甲基)环丙 基)丙烯酰胺</p>	<p>490</p>
<p>实施例 40</p>		<p>N-(2-((4-(3-((4-氟-2-甲 氧苯基)氨基)-4-氧代 -4,5-二氢-1H-吡咯并 [3,2-c]吡啶-2-基)吡啶 -3-基)氧基)乙基)-N-甲 基丙烯酰胺</p>	<p>478</p>
<p>实施例 41</p>		<p>N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲 氧苯基)氨基)-4-氧代 -4,5-二氢-1H-吡咯并 [3,2-c]吡啶-2-基)吡啶 -3-基)氨基)乙基)-N-甲 基丙烯酰胺</p>	<p>493</p>

[0258]

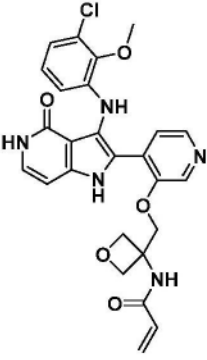
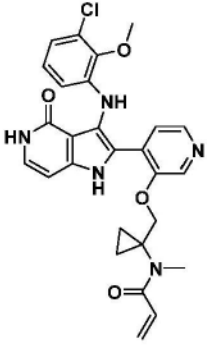
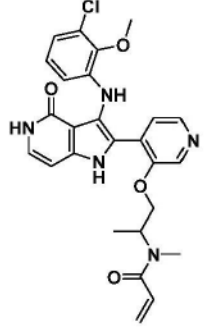
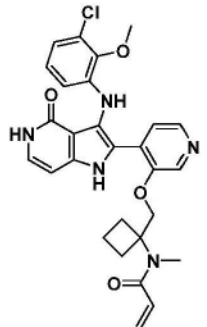
<p>实施例 42</p>		<p>N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)(甲基)氨基)乙基)-N-甲基丙烯酰胺</p>	<p>507</p>
<p>实施例 43</p>		<p>N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)-2-氟-N-甲基丙烯酰胺</p>	<p>512</p>
<p>实施例 44</p>		<p>N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)-N-乙基丙烯酰胺</p>	<p>508</p>
<p>实施例 45</p>		<p>N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)-N-异丙基丙烯酰胺</p>	<p>522</p>

[0259]

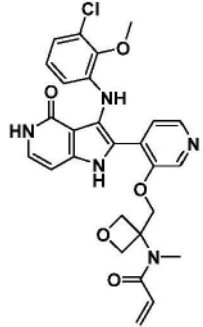
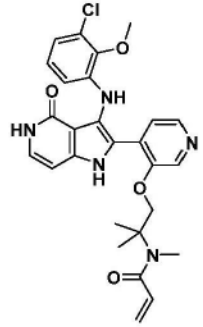
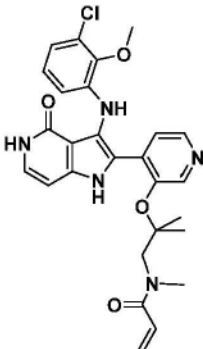
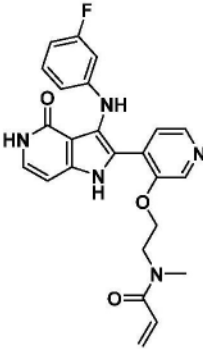
[0260]

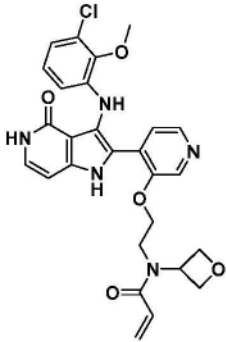
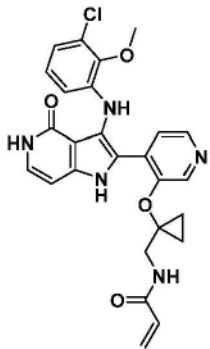
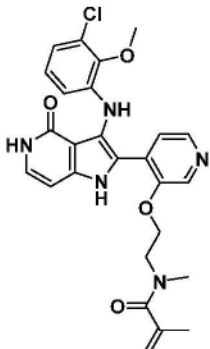
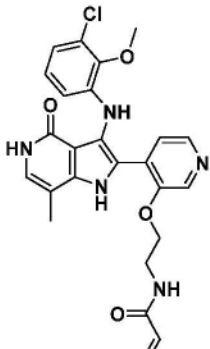
实施例 46		N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)-N-环丙基丙烯酰胺	520
实施例 47		N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)-N-(2-氟环丙基)丙烯酰胺	538
实施例 48		N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)-N-环丁基丙烯酰胺	534
实施例 49		N-(1-(((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)环丁基)丙烯酰胺	520

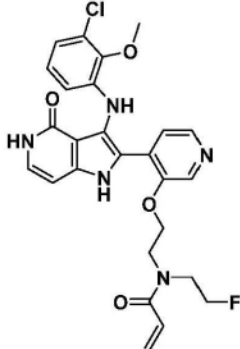
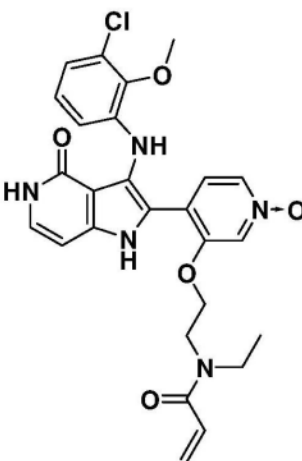
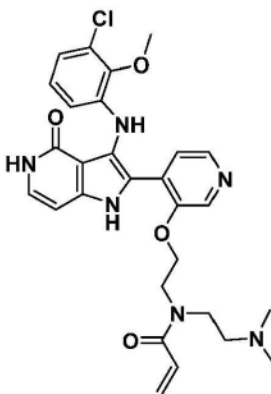
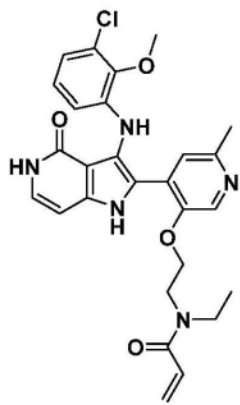
[0261]

<p>实施例 50</p>		<p>N-(3-(((4-(3-((3-氯-2-甲 氧苯基)氨基)-4-氧代 -4,5-二氢-1H-吡咯并 [3,2-c]吡啶-2-基)吡啶 -3-基)氧基)甲基)噁丁环 -3-基)丙烯酰胺</p>	<p>522</p>
<p>实施例 51</p>		<p>N-(1-(((4-(3-((3-氯-2-甲 氧苯基)氨基)-4-氧代 -4,5-二氢-1H-吡咯并 [3,2-c]吡啶-2-基)吡啶 -3-基)氧基)甲基)环丙 基)-N-甲基丙烯酰胺</p>	<p>520</p>
<p>实施例 52</p>		<p>N-(1-(((4-(3-((3-氯-2-甲 氧苯基)氨基)-4-氧代 -4,5-二氢-1H-吡咯并 [3,2-c]吡啶-2-基)吡啶 -3-基)氧基)丙烷-2- 基)-N-甲基丙烯酰胺</p>	<p>508</p>
<p>实施例 53</p>		<p>N-(1-(((4-(3-((3-氯-2-甲 氧苯基)氨基)-4-氧代 -4,5-二氢-1H-吡咯并 [3,2-c]吡啶-2-基)吡啶 -3-基)氧基)甲基)环丁 基)-N-甲基丙烯酰胺</p>	<p>534</p>

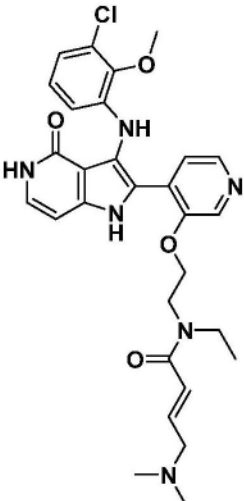
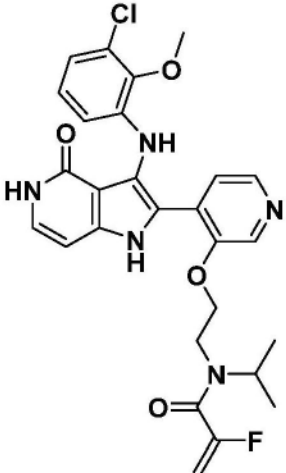
[0262]

<p>实施例 54</p>		<p>N-(3-(((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)噁丁环-3-基)-N-甲基丙烯酰胺</p>	<p>536</p>
<p>实施例 55</p>		<p>N-(1-(((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)-2-甲基丙烷-2-基)-N-甲基丙烯酰胺</p>	<p>522</p>
<p>实施例 56</p>		<p>N-(2-(((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)-2-甲基丙基)-N-甲基丙烯酰胺</p>	<p>522</p>
<p>实施例 57</p>		<p>N-(2-(((4-(3-((3-氟苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)-N-甲基丙烯酰胺</p>	<p>448</p>

<p>实施例 58</p>		<p>N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)-N-(噁丁环-3-基)丙烯酰胺</p>	<p>536</p>
<p>实施例 59</p>		<p>N-((1-((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)环丙基)甲基)丙烯酰胺</p>	<p>506</p>
<p>[0263] 实施例 60</p>		<p>N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)-N-甲基甲丙烯酰胺</p>	<p>508</p>
<p>实施例 61</p>		<p>N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-7-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)丙烯酰胺</p>	<p>594</p>

<p>实施例 62</p>		<p>N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)-N-(2-氟乙基)丙烯酰胺</p>	<p>526</p>
<p>实施例 63</p>		<p>4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)-3-(2-(N-乙基丙烯酰胺氨基)乙氧基)吡啶 1-氧化</p>	<p>524</p>
<p>实施例 64</p>		<p>N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)丙烯酰胺</p>	<p>551</p>
<p>实施例 65</p>		<p>N-(2-((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)-6-甲基吡啶-3-基)氧基)乙基)-N-乙基丙烯酰胺</p>	<p>522</p>

[0264]

[0265] 实施例 66		(E)-N-(2-(((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-(二甲氨基)-N-乙基丁-2-烯酰胺	565
[0266] 实施例 67		N-(2-(((4-(3-((3-氯-2-甲氧苯基)氨基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)吡啶-3-基)氧基)乙基)-2-氟-N-异丙基丙烯酰胺	540

[0266] 上述实施例制备得到的化合物核磁数据如下：

实施例编号	$^1\text{H NMR}$ (400Mz)
[0267] 实施例 2	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.27 (s, 1H), 8.11(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.58 – 6.52 (m, 1H), 6.46 – 6.41 (m, 1H), 6.32 (dd, $J = 17.2, 10.4$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 16.8, 1.8$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 10.4, 2.0$ Hz, 1H), 5.11 – 5.09 (m, 1H), 4.68 – 4.64 (m, 1H), 4.36 (dd, $J = 10.8, 6.8$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 9.6, 4.0$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 9.6, 4.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.43 – 3.40 (m, 2H), 2.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H)。
[0267] 实施例 3	(400 MHz, DMSO- d_6) (FA salt) δ 11.13 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.36 (s, 0.6H), 7.99 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.70 – 6.67 (m, 2H), 6.29 (dd, $J = 17.2, 10.0$ Hz, 1H), 6.19 – 6.10 (m, 2H), 5.66 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.71 – 3.67 (m, 2H), 3.43 – 3.37 (m, 2H), 3.01 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H)。
[0267] 实施例 4	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.52 (s, 0.8H), 11.22 (s, 0.2H), 8.42 (s, 0.8H), 8.35 (s, 0.2H), 8.08 (d, $J = 5.2$ Hz, 0.2H), 7.99 (d, $J = 5.2$ Hz, 0.8H), 7.46 (s, 0.8H), 7.42 (s, 0.2H), 7.34 (d, $J = 5.2$ Hz, 0.8H),

[0268]

	7.28 (t, $J = 4.8$ Hz, 0.2H), 7.12 (s, 0.8H), 7.08 (s, 0.2H), 6.69 – 6.57 (m, 3H), 6.26 – 6.03 (m, 2H), 5.74 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 0.8H), 5.44 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 0.2H), 4.66 – 4.49 (m, 1H), 4.39 – 3.94 (m, 2H), 3.89 (s, 2.4H), 3.84 (s, 0.6H), 3.66 – 3.59 (m, 2H), 3.44 – 3.40 (m, 2H), 2.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 1.6H), 2.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 0.4H), 2.06 – 1.80 (m, 4H)。
实施例 5	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 0.25H), 11.11 (s, 0.75H), 8.38 (s, 0.75H), 8.35 (s, 0.25H), 8.06 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.25H), 7.98 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.75H), 7.53 (s, 0.75H), 7.47 (s, 0.25H), 7.38 (d, $J = 2.8$ Hz, 0.75H), 7.27 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.25H), 7.14 (s, 0.75H), 7.07 (s, 0.25H), 6.86 – 6.74 (m, 1H), 6.67 – 6.40 (m, 2H), 6.19 (dd, $J = 16.4, 2.4$ Hz, 0.75H), 6.04 – 5.93 (m, 1.25H), 5.74 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 0.75H), 5.51 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 0.25H), 4.38 (t, $J = 4.8$ Hz, 1.5H), 4.21 (t, $J = 4.8$ Hz, 0.5H), 3.93 – 3.84 (m, 5H), 3.43 – 3.40 (m, 2H), 3.16 (s, 2.2H), 3.02 (t, $J = 6.8$ Hz, 1.5H), 2.91 (s, 0.80H), 2.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 0.5H)。
实施例 6	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.25 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.58 – 6.52 (m, 1H), 6.41 – 6.37 (m, 1H), 6.16 (dd, $J = 16.8, 10.0$ Hz, 1H), 6.03 (dd, $J = 16.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.36 – 3.32 (m, 2H), 3.28 – 3.25 (m, 2H), 2.81 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.92 – 1.87 (m, 2H)。
实施例 7	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.19 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.64 – 6.58 (m, 1H), 6.49 – 6.44 (m, 1H), 6.31 (dd, $J = 16.8, 10.0$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J = 17.2, 2.2$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.55 (dd, $J = 10.0, 2.2$ Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.41 (td, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.41 (s, 6H)。
实施例 8	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.57 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.70 – 6.64 (m, 1H), 6.56 – 6.51 (m, 1H), 6.29 – 6.10 (m, 2H), 6.00 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J = 9.1, 3.1$ Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.44 (td, $J = 7.0, 2.4$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.07 – 1.00 (m, 2H), 0.95 – 0.90 (m, 2H)。
实施例 9	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.53 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 6.28 (dd, $J = 17.1, 10.1$ Hz, 1H), 6.20 – 6.09 (m, 2H), 5.65 (dd, $J = 10.0, 2.2$ Hz, 1H), 4.26 – 4.22 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.69 – 3.62 (m, 2H), 3.54 – 3.49 (m, 1H), 3.11 – 3.08 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。
实施例 10	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.22 (s, 1H), 8.28 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.72 – 6.60 (m, 2H), 6.50 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.30 – 6.21 (m, 3H), 6.10 (dd, $J = 17.1, 2.3$ Hz, 1H), 5.62 (dd, $J = 10.1, 2.2$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.67 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.51 – 3.47 (m, 2H), 3.40 – 3.35 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.85 – 2.80 (m, 2H)。
实施例 11	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.88 (s, 1H), 9.14 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H),

[0269]

	8.38 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.70 – 6.59 (m, 1H), 6.54 – 6.45 (m, 1H), 5.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.27 – 4.21 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.63 (q, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.46 – 3.39 (m, 2H), 2.93 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H)。
实施例 12	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.91 (s, 1H), 8.91 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 1H), 6.72 – 6.59 (m, 1H), 6.56 – 6.42 (m, 1H), 5.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.61 (q, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.42 (td, $J = 6.9, 2.4$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.96 (s, 3H)。
实施例 13	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.85 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.61 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 10.6, 8.7$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.46 – 3.37 (m, 2H), 3.28 – 3.22 (m, 2H), 2.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.94 (p, $J = 7.8, 7.1$ Hz, 2H)。
实施例 14	(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.06 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.07 – 6.95 (m, 1H), 6.77 – 6.72 (m, 1H), 6.56 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 6.35 – 6.27 (m, 2H), 6.17 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.66 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3.31 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H)。
实施例 15	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.21 (s, 1H), 8.57 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.93 – 6.86 (m, 2H), 6.31 – 6.14 (m, 3H), 5.67 – 5.64 (m, 1H), 4.24 (t, $J = 4$ Hz, 2H), 3.69 – 3.65 (m, 2H), 3.45 – 3.41 (m, 2H), 3.01 (t, $J = 4$ Hz, 2H)。
实施例 16	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.30 (s, 1H), 8.52 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.30 – 6.12 (m, 2H), 5.66 – 5.63 (m, 1H), 4.23 (t, $J = 4$ Hz, 2H), 3.64 – 3.62 (m, 2H), 3.44 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 8$ Hz, 2H)。
实施例 17	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.20 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.59 (td, $J = 8.3, 6.1$ Hz, 1H), 6.45 (ddd, $J = 10.0, 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 17.1, 9.9$ Hz, 1H), 6.16 (dd, $J = 17.1, 2.3$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.66 (dd, $J = 10.0, 2.3$ Hz, 1H), 4.87 (dt, $J = 4.7, 2.1$ Hz, 1H), 4.49 (q, $J = 6.0, 5.1$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 10.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 9.2, 5.9$ Hz, 1H), 3.91 – 3.86 (m, 4H), 3.65 (dd, $J = 9.3, 4.0$ Hz, 1H), 3.42 (td, $J = 6.9, 2.5$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H)。
实施例 18	(400 MHz, DMSO- d_6) (FA salt) δ 11.27 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.64 (td, $J = 8.3, 6.0$ Hz, 1H), 6.48 (ddd, $J = 10.0, 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 17.0, 9.9$ Hz, 1H), 6.17 (dd, $J = 17.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.66 (dd, $J = 9.9, 2.4$ Hz, 1H), 4.68 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.51 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.43 (dd, $J = 6.9, 2.5$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.38 – 2.32 (m, 1H), 2.00 (dq, $J = 12.3, 6.2$ Hz, 1H), 1.78 (q, J

[0270]

	= 7.2, 6.6 Hz, 2H), 1.65 (dd, $J = 12.3, 7.9$ Hz, 2H)。
实施例 19	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.17 (s, 1H) 8.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.19 – 8.01 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 6.68 (q, $J = 8.1, 7.4$ Hz, 1H), 6.57 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 17.4, 9.9$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.61 – 4.48 (m, 1H), 4.19 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.60 – 3.20(m, 2H), 3.05 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。
实施例 33	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.18 (s, 0.7H), 11.16 (s, 0.3H), 8.38 (s, 0.7H), 8.34 (s, 0.3H), 8.09 (d, $J = 4.9$ Hz, 0.3H), 8.01 (d, $J = 5.0$ Hz, 0.7H), 7.52 (s, 0.7H), 7.50 (s, 0.3H), 7.33 (d, $J = 5.0$ Hz, 0.7H), 7.28 (d, $J = 4.9$ Hz, 0.3H), 7.09 (s, 1H), 6.80 – 6.70 (m, 1H), 6.68 – 6.51 (m, 2H), 6.25 – 6.00 (m, 2H), 5.72 (dd, $J = 10.2, 2.5$ Hz, 0.7H), 5.57 – 5.50 (m, 0.3H), 4.39 – 4.10 (m, 2H), 3.92 – 3.74 (m, 5H), 3.55 – 3.46 (m, 2H), 3.25 – 3.07 (m, 3H), 1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H)。
实施例 37	(400 MHz, DMSO- d_6) (FA salt) δ 11.26 (s, 1H), 10.73 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.61 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.11 – 7.01 (m, 1H), 6.76 – 6.64 (m, 3H), 6.28 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 5.7, 4.0$ Hz, 1H), 5.66 (dd, $J = 9.9, 2.3$ Hz, 1H), 4.29 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.71 (q, $J = 5.2$ Hz, 2H)。
实施例 38	(400 MHz, DMSO- d_6) (FA salt) δ 11.43 (s, 1H), 10.71 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.02 (dd, $J = 7.1, 5.9$ Hz, 1H), 6.71 – 6.57 (m, 2H), 6.45 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 17.0, 10.1$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J = 6.8, 2.8$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J = 17.0, 2.3$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 10.1, 2.3$ Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.39 (s, 6H)。
实施例 39	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 10.74 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.06 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.72 – 6.61 (m, 1H), 6.52 (dd, $J = 10.6, 8.5$ Hz, 1H), 6.29 – 6.16 (m, 2H), 6.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J = 8.8, 3.5$ Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.07 – 1.01 (m, 2H), 0.97 – 0.91 (m, 2H)。
实施例 40	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.25 (s, 0.3H), 11.18 (s, 0.7H), 10.76 – 10.75 (m, 1H), 8.41 (s, 0.7H), 8.32 (s, 0.3H), 8.11 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.3H), 8.00 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.7H), 7.37 (d, $J = 5.2$ Hz, 0.7H), 7.32 (s, 0.7H), 7.29 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.3H), 7.25 (s, 0.3H), 7.06 – 7.00 (m, 1H), 6.90 – 6.79 (m, 2H), 6.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 0.7H), 6.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.3H), 6.30 (td, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 0.7H), 6.24 – 6.18 (m, 1H), 6.08 – 6.02 (m, 1H), 5.90 (dd, $J = 16.4, 2.4$ Hz, 0.3H), 5.72 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 0.7H), 5.34 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 0.3H), 4.38 (t, $J = 4.8$ Hz, 1.4H), 4.12 (t, $J = 4.8$ Hz, 0.6H), 3.96 – 3.83 (m, 5H), 3.15 (s, 2H), 2.87 (s, 1H)。
实施例 44	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.40 (s, 0.25H), 11.34 (s, 0.75H), 10.70 –

[0271]

	10.75 (m, 1H), 8.44 (s, 0.75H), 8.41 (s, 0.25H), 8.14 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 0.25H), 8.07 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 0.75H), 7.58 – 7.36 (m, 2H), 7.02 – 7.07 (m, 1H), 6.78 (dd, $J = 16.6, 10.4\text{ Hz}$, 1H), 6.71 – 6.65 (m, 3H), 6.41 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 0.25H), 6.25 (dd, $J = 16.4, 2.0\text{ Hz}$, 0.75H), 6.12 – 6.08 (m, 1H), 5.56 (d, $J = 16.4\text{ Hz}$, 0.2H), 5.73 (dd, $J = 10.8, 2.4\text{ Hz}$, 0.8H), 4.39 – 4.23 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.88 – 3.77 (m, 2H), 3.53 – 3.48 (m, 2H), 1.10 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 2H), 0.98 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H)。
实施例 45	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 (s, 0.75H), 11.41 (s, 0.25H), 10.70 – 10.72 (m, 1H), 8.43 – 8.48 (m, 1H), 8.14 – 8.08 (m, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 6.82 – 6.89 (m, 0.75H), 6.66 – 6.59 (m, 3H), 6.42 (brs, 0.28H), 6.20 – 6.13 (m, 2H), 5.70 (d, $J = 9.6\text{ Hz}$, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.18 – 4.17 (m, 0.7H), 3.91 (s, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.19 – 1.08 (m, 6H)。
实施例 46	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.29 (s, 1H), 10.72 (d, $J = 5.2\text{ Hz}$, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.97 – 7.06 (m, 2H), 6.66 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 2H), 6.63 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.19 (d, $J = 16.8\text{ Hz}$, 1H), 6.10 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 5.70 (d, $J = 10.8\text{Hz}$, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.90 (s, 5H), 2.81 (brs, 1H), 0.84 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H), 0.75 (s, 2H)。
实施例 62	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.32 (brs, 1H), 10.70 (brs, 1H), 8.44 (s, 0.7H), 8.41 (s, 0.3H), 8.14 (d, $J = 4.9\text{ Hz}$, 0.3H), 8.08 (d, $J = 5.1\text{ Hz}$, 0.7H), 7.57 (d, $J = 5.1\text{ Hz}$, 0.7H), 7.47 (s, 0.7H), 7.42 (d, $J = 4.9\text{ Hz}$, 0.3H), 7.34 (s, 0.3H), 7.05 (m, 1H), 6.86 – 6.74 (m, 1H), 6.69 (m, 2H), 6.60 (m, 0.7H), 6.42 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 0.3H), 6.24 (dd, $J = 16.5, 2.4\text{ Hz}$, 0.7H), 6.14 – 5.95 (m, 1.3H), 5.73 (dd, $J = 10.3, 2.4\text{ Hz}$, 0.7H), 5.40 – 5.34 (m, 0.3H), 4.68 – 4.19 (m, 4H), 3.97 (t, $J = 4.9\text{ Hz}$, 1H), 3.95 – 3.58 (m, 6H)。
实施例 63	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.40 – 11.21 (m, 1H), 10.73 (d, $J = 6.3\text{ Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 0.2H), 7.82 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 0.8H), 7.57 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 0.8H), 7.43 (s, 0.8H), 7.39 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 0.2H), 7.33 (s, 0.2H), 7.04 (q, $J = 7.5, 7.0\text{ Hz}$, 1H), 6.84 – 6.60 (m, 3.8H), 6.40 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 0.2H), 6.25 (dd, $J = 16.6, 2.4\text{ Hz}$, 0.8H), 6.17 – 6.07 (m, 1H), 5.94 (d, $J = 17.4\text{ Hz}$, 0.2H), 5.74 (dd, $J = 10.3, 2.4\text{ Hz}$, 0.8H), 5.33 (d, $J = 11.1\text{ Hz}$, 0.2H), 4.31 (t, $J = 4.8\text{ Hz}$, 1.6H), 4.19 ($J = 4.8\text{ Hz}$, 0.4H), 3.95 – 3.79 (m, 5H), 3.49 (q, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2H), 1.12 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2.4H), 0.98 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 0.6H)。
实施例 64	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.66 (brs, 1H), 8.43 (d, $J = 11.2\text{ Hz}$, 1H), 8.16 – 8.03 (m, 1H), 7.54 (dd, $J = 16.4, 5.0\text{ Hz}$, 1H), 7.48 – 7.33 (m, 1H), 7.08 – 6.87 (m, 1H), 6.83 – 6.38 (m, 4H), 6.27 – 5.31 (m, 2H), 4.43 – 4.20 (m, 2H), 3.91 – 3.85 (m, 6H), 3.55 – 3.38 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.40 – 2.32 (m, 2H), 2.13 (s, 2H), 2.06 (s, 1H)。
实施例 65	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.42 (s, 0.25H), 11.33 (s, 0.75H), 10.73 – 10.71 (m, 1H), 8.27 (s, 0.75H), 8.24 (s, 0.25H), 7.47 – 7.28 (m, 2H), 7.06 – 7.03 (m, 1H), 6.77 (dd, $J = 16.6, 10.4\text{ Hz}$, 1H), 6.71 – 6.58 (m, 3H), 6.41 (d, $J = 7.4\text{ Hz}$, 0.25H), 6.23 (d, $J = 16.2\text{ Hz}$, 0.75H), 6.13 – 6.05 (m, 1H), 5.95 (d, $J = 18.2\text{ Hz}$, 0.3H), 5.73 (d, $J = 11.0\text{ Hz}$, 1H), 5.41 – 5.31 (m, 0.7H), 4.31 – 4.17 (m, 2H), 3.91 (s,

	2H), 3.88 – 3.77 (m, 2H), 3.49 – 3.46 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.10 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 0.97 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H)。
[0272] 实施例 66	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.36 (s, 1H), 10.74 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 5.0$ Hz, 0.2H), 8.07 (d, $J = 5.0$ Hz, 0.8H), 7.59 (d, $J = 5.1$ Hz, 0.8H), 7.49 (s, 0.8H), 7.44 (d, $J = 4.9$ Hz, 0.2H), 7.41 (s, 0.2H), 7.07–7.04 (m, 1H), 6.82 – 6.40 (m, 5H), 6.10 (dd, $J = 5.6, 4.1$ Hz, 1H), 4.37 (t, $J = 4.7$ Hz, 1.6H), 4.26 (t, $J = 4.7$ Hz, 0.4H), 3.92 (s, 3H), 3.91 – 3.78 (m, 2H), 3.49 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.03 (d, $J = 6.1$ Hz, 1.6H), 2.77 (d, $J = 5.6$ Hz, 0.4H), 2.19 (s, 5H), 2.19 (s, 1H), 1.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 2.4H), 0.98 (t, $J = 7.0$ Hz, 0.6H)。
实施例 67	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.41 (s, 1H), 10.73 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.03 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.13 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.29 – 5.03 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 – 3.67 (m, 2H), 1.14 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)。

[0273] 生物学测试评价

[0274] 一、Ba/F3细胞系的增殖实验

[0275] (一) 试剂和耗材

[0276] 胎牛血清FBS (GBICO, Cat#10099-141)

[0277] CellTiter-Glo®发光法细胞活力检测试剂盒 (Promega, Cat#G7572)

[0278] 黑色透明平底96孔板, (Corning®, Cat#3603)

[0279] (二) 仪器

[0280] SpectraMax多标记微孔板检测仪MD, 2104-0010A;

[0281] 二氧化碳培养箱, Thermo Scientific 3100系列;

[0282] 生物安全柜, Thermo Scientific, 1300系列A2型;

[0283] 倒置显微镜, Olympus, CKX41SF;

[0284] 西门子冰箱KK25E76TI

[0285] (三) 细胞系和培养条件

No.	细胞系	细胞培养基	细胞密度
1	Ba/F3 EGFR-WT	RPMI1640+10%FBS	3000
2	A431 EGFR-WT	DMEM+15%FBS	5000
[0286] 3	Ba/F3 EGFR-D770-N771ins_SVD	RPMI1640+10%FBS	3000
4	Ba/F3 EGFR-V769_D770insASV	RPMI1640+10%FBS	3000

[0287] (四) 实验步骤

[0288] 1、细胞培养和接种:

[0289] (1) 收获处于对数生长期的细胞, 并使用血小板计数器对细胞进行计数。通过锥虫蓝排除法检测细胞活力, 以确保细胞活力在90%以上。

[0290] (2) 调整细胞浓度以达到最终密度; 将90 μ L细胞悬液添加到96孔板中。

[0291] (3) 将细胞在96孔板中于37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂和95%湿度下孵育过夜。

[0292] 2、T0基准数据:

[0293] (1) 在装有细胞的T0平板的每个孔中加入10 μ L PBS。

[0294] (2) 解冻CTG试剂,并将细胞板平衡至室温30分钟。

[0295] (3) 向每个孔中添加等体积的CTG溶液。

[0296] (4) 在定轨振荡器上振动5分钟以裂解细胞。

[0297] (5) 将细胞板在室温下放置20分钟以稳定发光信号。

[0298] (6) 读取T0发光信号值。

[0299] 3、化合物稀释和添加

[0300] (1) 根据化合物信息表,将相应体积的DMSO加入相应的化合物粉末中,以制备10mM储备液。

[0301] (2) 准备1000倍,3.16倍稀释的化合物溶液。

[0302] (3) 用PBS将1000 \times 稀释的化合物溶液稀释100倍,以制备10倍的化合物溶液,最高浓度为10 μ M,9种浓度,稀释3.16倍,在接种有96孔板的每个孔中加入10 μ L药物溶液,接种细胞。每个化合物的浓度设置三个重复孔,DMSO的最终浓度为0.1%。

[0303] (4) 将细胞置于装有药物的96孔板中,温度为37 $^{\circ}$ C,5%CO₂和95%湿度,继续培养72小时,然后进行CTG分析。

[0304] 4、发光信号读取

[0305] (1) 解冻CTG试剂,并将细胞板平衡至室温30分钟。

[0306] (2) 向每个孔中添加等体积的CTG溶液。

[0307] (3) 在定轨振荡器上振动5分钟以裂解细胞。

[0308] (4) 将细胞板在室温放置20分钟以稳定发光信号。

[0309] (5) 读取发光值。

[0310] 5、数据处理

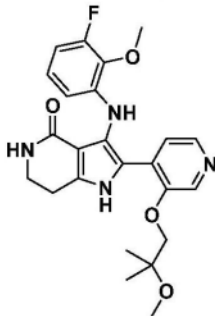
[0311] 使用GraphPad Prism 7.0软件分析数据,并使用非线性S曲线回归拟合数据以获得剂量效应曲线,并据此计算IC₅₀值(单位:nM),具体实验结果见表1:

[0312] 细胞存活率(%) = (Lum试验药物 - Lum培养液对照) / (Lum细胞对照 - Lum培养液对照) \times 100%。

[0313] 表1:生物学测试结果

实施例编号	Ba/F3 EGFR-WT	A431 EGFR-WT	Ba/F3 EGFR-D770- N771ins_SVD	Ba/F3 EGFR-V769_D 770insASV
实施例 1	351	906	40	74
实施例 2	1000	564	1000	NT
实施例 3	317	NT	18	41

[0315]

实施例 4	NT	NT	3200	NT
实施例 5	18	NT	8	10
实施例 6	NT	NT	904	1700
实施例 7	355	NT	22	29
实施例 8	61	NT	12	22
实施例 9	21	NT	8	28
实施例 10	3200	NT	NT	3200
实施例 11	28	NT	39	NT
实施例 12	NT	NT	329	NT
实施例 13	331	NT	150	NT
实施例 14	340	NT	31	42
实施例 15	19	NT	17	NT
实施例 16	NT	NT	350	NT
实施例 17	NT	NT	1700	NT
实施例 18	NT	NT	579	NT
实施例 19	502	NT	174	399
实施例 33	NT	159	7	14
实施例 34	53	NT	9	10
实施例 37	628	NT	71	540
实施例 38	379	NT	131	214
实施例 39	240	NT	128	215
实施例 40	NT	NT	NT	NT
实施例 44	NT	164	29	36
实施例 45	NT	538	14	20
实施例 46	NT	47	21	18
实施例 62	NT	792	29	52
实施例 63	NT	2500	473	149
实施例 64	NT	NT	3200	NT
实施例 65	NT	NT	3200	NT
实施例 66	NT	1209	221	405
实施例 67	NT	NT	1500	NT
阳性化合物	127	NT	22	43
备注	<p>1、“NT”是“Not Tested”缩写，指暂未检测。</p> <p>2、阳性化合物结构如下：</p> 			

[0316] 从具体实施例化合物生物活性数据来看,本发明系列化合物在细胞水平上对EGFR外显子20插入突变具有很强的抑制作用,且部分化合物在Ba/F3 EGFR-D770-N771ins_SVD

和Ba/F3 EGFR-V769D770insASV细胞中相对于EGFR WT (野生型) 细胞抑制增殖的活性具有高选择性,选择性达到10倍以上,甚至20倍以上。相对于阳性化合物,本发明化合物选择性有了极大的提高,例如实施例3、7、33化合物相对于阳性化合物选择性提高到两倍以上,实施例45化合物相对于阳性化合物选择性甚至提高到了六倍以上。

[0317] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考,就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解,在阅读了本发明的上述公开内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。