(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
2024 年 1 月 11 日 (11.01.2024)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2024/008122 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/4433* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/352* (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/105915

(22) 国际申请日: 2023 年 7 月 5 日 (05.07.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

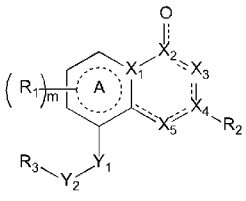
(30) 优先权:
202210794939.4 2022年7月7日 (07.07.2022) CN

(71) 申请人: 海创药业股份有限公司 (**HINOVA PHARMACEUTICALS INC.**) [CN/CN]; 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。

(72) 发明人:樊磊(**FAN, Lei**); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。 于华(**YU, Hua**); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。 王飞(**WANG, Fei**); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。 艾朝武(**AI, Chaowu**); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。 胥珂馨(**XU, Kexin**); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。 刘兴太(**LIU, Xingtai**); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。 杜静(**DU, Jing**); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。 彭莹(**PENG, Ying**); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。 罗潼川(**LUO, Tongchuan**); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。 谭斌(**TAN, Bin**); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。 王文仲(**WANG, Wenzhong**); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。 严德俊(**YAN, Dejun**); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。 王旭昭(**WANG, Xuzhao**); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。 李亮(**LI, Liang**); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。 肖代彪(**XIAO, Daibiao**); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。 刘城成(**LIU, Chengcheng**); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。 骆瑶(**LUO, Yao**); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。 李兴海(**LI, Xinghai**); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。 陈元伟(**CHEN, Yuanwei**); 中国四

(54) **Title:** PI3K INHIBITOR, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种PI3K抑制剂及其制备方法和用途



(I)

(57) **Abstract:** The present invention belongs to the field of chemical pharmaceuticals, and provided are a PI3K inhibitor, a preparation method therefor, and a use thereof. The PI3K inhibitor of the present invention is a compound as represented by formula I, or a salt thereof, a stereoisomer thereof, a solvate thereof, a hydrate thereof, or a prodrug thereof. The prepared compound can be used for preparing a PI3K selective inhibitor and for preparing a drug for preventing and/or treating a disease related to PI3K, such as a drug for preventing and/or treating cancer. The present invention provides a new choice for clinically treating cancer, and the present invention has good application prospects.

(57) 摘要: 本发明提供了一种PI3K抑制剂及其制备方法和用途，属于化学药物领域。本发明PI3K抑制剂是如式I所示的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药。本发明制备的化合物可用于制备PI3K选择性抑制剂，以及制备预防和/或治疗与PI3K相关的疾病的药物，如预防和/或治疗癌症的药物。本发明为临床治疗癌症提供了一种新的选择，具有良好的应用前景。

WO 2024/008122 A1

[见续页]

川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。

(74) 代理人:成都高远知识产权代理事务所（普通合伙）(GAOYUNG INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY (GENERAL PARTNERSHIP) CHENGDU); 中国四川省成都市高新区衣冠庙邮局A-42号信箱, Sichuan 610041 (CN)。

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

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

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
— 在修改权利要求的期限届满之前进行，在收到该修改后将重新公布(细则48.2(h))。

一种PI3K抑制剂及其制备方法和用途

技术领域

本发明属于化学药物领域，具体涉及一种PI3K抑制剂及其制备方法和用途。

背景技术

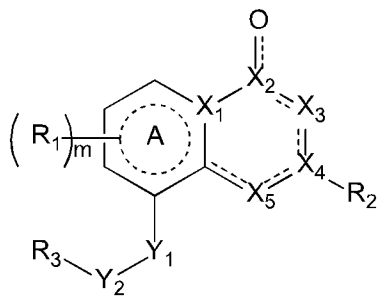
磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）是一种胞内磷脂酰肌醇激酶，是细胞内重要的信号传导分子。PI3K主要参与调节细胞的增殖、凋亡与分化等生理过程，可特异地使磷脂酰肌醇环上的3-羟基磷酸化。作为受体酪氨酸激酶（RTK）和G蛋白偶联受体（GPCR）的主要下游效应器，PI3K通过生成可活化丝氨酸苏氨酸蛋白激酶（Akt）及其他下游效应器的磷脂，将来自各种生长因子和细胞因子的信号转导至细胞内信使。PI3K和其下游分子Akt所组成的信号通路可以激活下游信号分子，与乳腺癌、胃癌、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、前列腺癌等肿瘤的发生发展密切相关。研究表明PI3K过度活化与多种过度增生性、炎症性或心血管疾病相关，包括癌症、炎症、心血管疾病。

PI3K已经被证实是一个潜力巨大的药物治疗靶标，使用选择性PI3K抑制剂作为抗肿瘤药物能增加治疗的选择性，减少不良反应和毒副作用的发生。目前报道的选择性PI3K抑制剂的数量和化合物结构类型还相当有限，效果也需要进一步提高。研究一种效果优异、不良反应和毒副作用少的PI3K抑制剂，对于临床上治疗癌症具有重要意义。

发明内容

本发明的目的是提供一种PI3K抑制剂及其制备方法和用途。

本发明提供了式 I 所示的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药、或其氘代化合物：



式 I

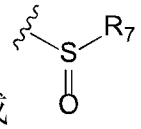
其中，

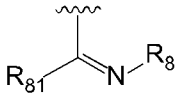
R_1为 A 环上的取代基，取代基的个数为 m 个；每个 R_1分别独立选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、羧基、-NHR_{15}、-NHR_8、-$C(O)NHR_8$、-$C(O)NHR_{15}$、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基；m 为 0、1、2 或 3；

R_{15}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、羧基、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基；

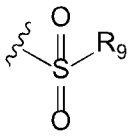
Y_1、Y_2分别独立选自无、CR_4R_5、NR_4；

R_4、R_5分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；或者 R_4和 R_5与碳形成酮基；

R_3选自氢、被 n 个 R_6取代的 6~10 元芳基、被 n 个 R_6取代的 5~10 元杂芳基、被 n 个 R_6取代的 4~10 元杂环烷基或  ；

每个 R_6分别独立选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、-$C(O)OR_{81}$、-$C(O)R_{81}$、、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-$C(O)NHR_8$；或同一个原子上了两个 R_6形成=O；n 为 0、1、2、3 或 4；

R_{81}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

R_8选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基、 ；

R_7、R_9分别独立选自 C_1~C_8烷基、6~10 元芳基；

X_1选自 C 或 N；当 X_1选自 C 时，A 环为苯环；当 X_1选自 N 时，A 环为二氢吡啶；

X_2选自 C 或 N；当 X_2选自 C 时，X_2连接 O 的键为双键，X_2连接 X_3的键为单键；当 X_2选自 N 时，X_2连接 O 的键为单键，X_2连接 X_3的键为双键，且 N 带正电荷，O 带负电荷；

X_3选自 N、CR_{10}或 NR_{10}；

X_4选自 C；

X_5选自 O、N、NR_{10}或 CR_{10}；

R_{10}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基；

当 X_3选自 CR_{10}、X_5选自 O 时，X_3连接 X_4的键为双键，X_4连接 X_5的

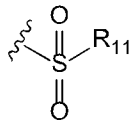
键为单键，X_5连接碳原子的键为单键；

当 X_3选自 NR_{10}、X_5选自 N 时，X_3连接 X_4的键为单键，X_4连接 X_5的键为双键，X_5连接碳原子的键为单键；

当 X_3选自 CR_{10}、X_5选自 CR_{10}时，X_3连接 X_4的键为单键，X_4连接 X_5的键为双键，X_5连接碳原子的键为单键，或者 X_3连接 X_4的键为双键，X_4连接 X_5的键为单键，X_5连接碳原子的键为双键；

当 X_3选自 CR_{10}、X_5选自 N 时，X_3连接 X_4的键为双键，X_4连接 X_5的键为单键，X_5连接碳原子的键为双键；

当 X_3选自 N、X_5选自 NR_{10}时，X_3连接 X_4的键为双键，X_4连接 X_5的键为单键，X_5连接碳原子的键为单键；

R_2选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基、$-NR_{11}R_{12}$、、$-SR_{11}$；

R_{11}、R_{12}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、4~10 元杂环烷基或$-NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；

所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基的取代基选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、$-C(O)NR_{16}R_{17}$、$-C(O)OR_{16}$、取代或未取代的 C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；

R_{16}、R_{17}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基；

所述杂芳基、杂环烷基中杂原子为 N、O 或 S，所述杂原子个数为 1、2 或 3 个。

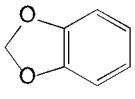
进一步地，

R_1的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基或吡咯基；

R_{15}的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基或吡咯基；

R_3的所述芳基选自苯基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基或吡咯基，所述杂环烷基选自哌啶基；

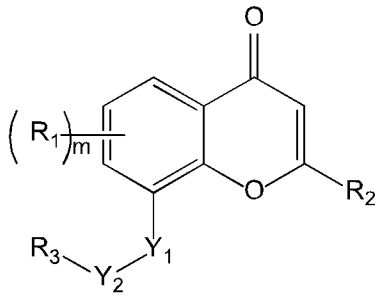
R_7、R_9的所述芳基选自苯基或萘基；

R_2的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、异恶唑基或；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

进一步地，所述化合物如式 II 所示：



式 II

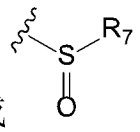
其中，

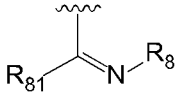
R_1为苯环上的取代基，取代基的个数为 m 个；每个 R_1分别独立选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、羧基、-NHR_{15}、-NHR_8、-C(O)NHR_8、-C(O)NHR_{15}、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基；m 为 0、1、2 或 3；

R_{15}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、羧基、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基；

Y_1、Y_2分别独立选自无、CR_4R_5、NR_4；

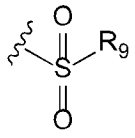
R_4、R_5分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；或者 R_4和 R_5与碳形成酮基；

R_3选自被 n 个 R_6取代的 6~10 元芳基、被 n 个 R_6取代的 5~10 元杂芳基、被 n 个 R_6取代的 4~10 元杂环烷基或；

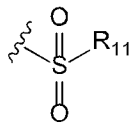
每个 R_6分别独立选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、-C(O)OR_{81}、-C(O)R_{81}、、乙腈

基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-$C(O)NHR_8$；或同一个原子上了两个R_6形成=O；n为0、1、2、3或4；

R_{81}选自氢、取代或未取代的C_1~C_8烷基、氨基；

R_8选自取代或未取代的C_1~C_8烷基、羟基、；

R_7、R_9分别独立选自C_1~C_8烷基、6~10元芳基；

R_2选自取代或未取代的C_1~C_8烷基、取代或未取代的3~8元环烷基、取代或未取代的6~10元芳基、取代或未取代的4~10元杂环烷基、取代或未取代的5~10元杂芳基、-$NR_{11}R_{12}$、、-SR_{11}；

当R_6选自羧基时，R_2不选自取代或未取代的3~8元环烷基、取代或未取代的6~10元芳基、取代或未取代的5~10元杂芳基；

R_{11}、R_{12}分别独立选自氢、取代或未取代的C_1~C_8烷基、氨基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、4~10元杂环烷基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；

所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基的取代基选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、-$C(O)NR_{16}R_{17}$、-$C(O)OR_{16}$、取代或未取代的C_1~C_8烷基或C_1~C_8烷氧基；

R_{16}、R_{17}分别独立选自氢、取代或未取代的C_1~C_8烷基、羟基；

所述杂芳基、杂环烷基中杂原子为N、O或S，所述杂原子个数为1、2或3个；

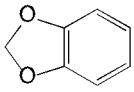
优选地，

R_1的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基或吡咯基；

R_{15}的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基或吡咯基；

R_3的所述芳基选自苯基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基或吡咯基，所述杂环烷基选自哌啶基；

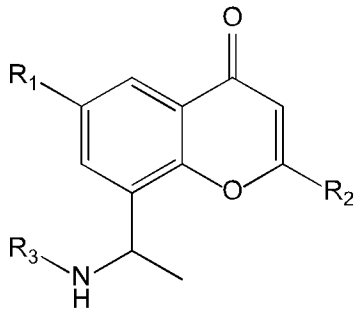
R_7、R_9的所述芳基选自苯基或萘基；

R_2的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、异恶唑基或；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

进一步地，所述化合物如式 II-1 所示：

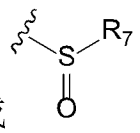


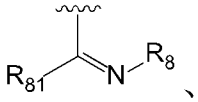
式 II-1

其中，

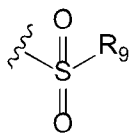
R_1选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、羧基、-NHR_{15}、-NHR_8、-$C(O)NHR_8$、-$C(O)NHR_{15}$、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基；

R_{15}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、羧基、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基；

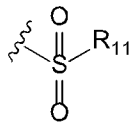
R_3选自被 n 个 R_6取代的 6~10 元芳基、被 n 个 R_6取代的 5~10 元杂芳基、被 n 个 R_6取代的 4~10 元杂环烷基或；

每个 R_6分别独立选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、-$C(O)OR_{81}$、-$C(O)R_{81}$、、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-$C(O)NHR_8$；或同一个原子上了两个R_6形成=O；n 为 0、1、2、3 或 4；

R_{81}选自氢、取代或未取代的C_1~C_8烷基、氨基；

R_8选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基、；

R_7、R_9分别独立选自 C_1~C_8烷基、6~10 元芳基；

R_2选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基、$-NR_{11}R_{12}$、、$-SR_{11}$；

当 R_6选自羧基时，R_2不选自取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基；

R_{11}、R_{12}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、4~10 元杂环烷基或$-NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；

所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基的取代基选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、$-C(O)NR_{16}R_{17}$、$-C(O)OR_{16}$、取代或未取代 C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；

R_{16}、R_{17}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基；

所述杂芳基、杂环烷基中杂原子为 N、O 或 S，所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

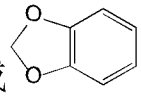
R_1的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基或吡咯基；

R_{15}的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基或吡咯基；

R_3的所述芳基选自苯基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基或吡咯基，所述杂环烷基选自哌啶基；

R_7、R_9的所述芳基选自苯基或萘基；

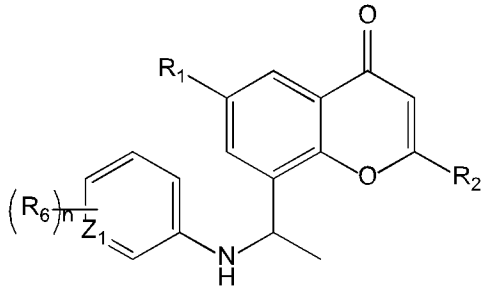
R_2的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、

吡唑基、咪唑基、吡咯基、异恶唑基或；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

进一步地，所述化合物如式 II-2 所示：



式 II-2

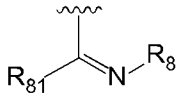
其中，

Z_1选自 CH 或 N；

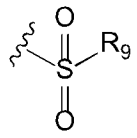
R_1选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、羧基、-NHR_{15}、-NHR_8、-C(O)NHR_8、-C(O)NHR_{15}、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基；

R_{15}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、羧基、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基；

n 为 0、1、2、3 或 4；

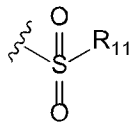
每个 R_6分别独立选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、-C(O)OR_{81}、-C(O)R_{81}、、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-C(O)NHR_8；或同一个原子上了两个 R_6形成=O；

R_{81}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

R_8选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基、；

R_9选自 C_1~C_8烷基、6~10 元芳基；

R_2选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、取代或未取代的 3~8 元环烷基、

取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基、$-NR_{11}R_{12}$、、$-SR_{11}$；

当 R_6选自羧基时，R_2不选自取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基；

R_{11}、R_{12}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、4~10 元杂环烷基或$-NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；

所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基的取代基选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、$-C(O)NR_{16}R_{17}$、$-C(O)OR_{16}$、取代或未取代 C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；

R_{16}、R_{17}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基；

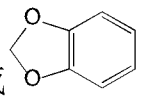
所述杂芳基、杂环烷基中杂原子为 N、O 或 S，所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

R_1的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基或吡咯基；

R_{15}的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基或吡咯基；

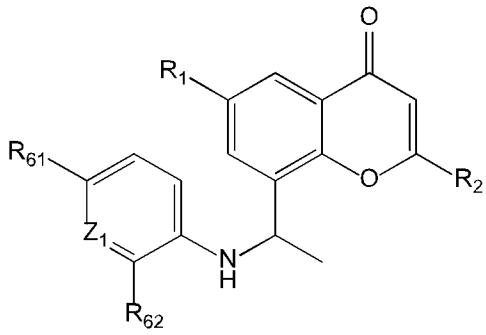
R_9的所述芳基选自苯基或萘基；

R_2的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、异恶唑基或；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或$-NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

进一步地，所述化合物如式 II-3 所示：

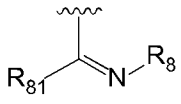


式 II-3

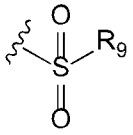
其中，

Z_1选自 CH 或 N；

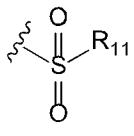
R_1选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、卤素；

R_{61}、R_{62}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、-C(O)OR_{81}、-C(O)R_{81}、、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-C(O)NHR_8；

R_{81}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

R_8选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基、；

R_9选自 C_1~C_8烷基、6~10 元芳基；

R_2选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基、-$NR_{11}R_{12}$、、-SR_{11}；

当 R_6选自羧基时，R_2不选自取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基；

R_{11}、R_{12}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、4~10 元杂环烷基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；

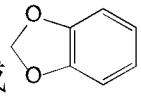
所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基的取代基选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、-C(O)$NR_{16}R_{17}$、-C(O)OR_{16}、取代或未取代的 C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；

R_{16}、R_{17}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基；

所述杂芳基、杂环烷基中杂原子为 N、O 或 S，所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

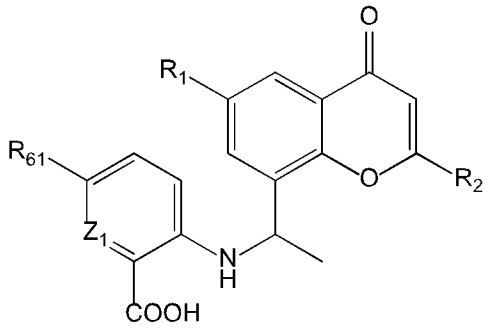
R_9的所述芳基选自苯基或萘基；

R_2的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、异恶唑基或；

所述烷基的取代基选自卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

进一步地，所述化合物如式 II-4 所示：

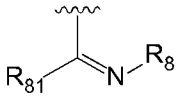


式 II-4

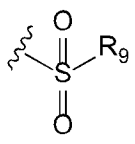
其中，

Z_1选自 CH 或 N；

R_1选自 C_1~C_8烷基、卤素、三氟甲基；

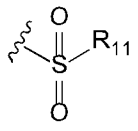
R_{61}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、-C(O)OR_{81}、-C(O)R_{81}、、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-C(O)NHR_8；

R_{81}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

R_8选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基、；

R_9选自 C_1~C_8烷基、6~10 元芳基；

R_2选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷

基、-$NR_{11}R_{12}$、、-SR_{11}；

R_{11}、R_{12}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、4~10 元杂环烷基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；

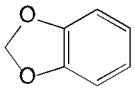
所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基的取代基选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、-$C(O)NR_{16}R_{17}$、-$C(O)OR_{16}$、取代或未取代的 C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；

R_{16}、R_{17}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基；

所述杂芳基、杂环烷基中杂原子为 N、O 或 S，所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

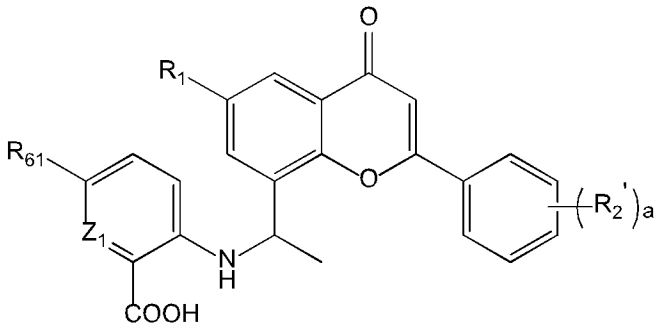
R_9的所述芳基选自苯基或萘基；

R_2的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、异恶唑基或；

所述环基的取代基选自卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

进一步地，所述化合物如式 II-5 所示：



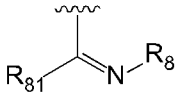
式 II-5

其中，

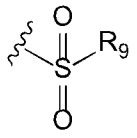
Z_1选自 CH 或 N；

R_1选自 C_1~C_8烷基、卤素、三氟甲基；

R_{61}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰

基、硝基、氨基、羟基、-C(O)OR$_{81}$、-C(O)R$_{81}$、、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR$_8$或-C(O)NHR$_8$；

R$_{81}$选自氢、取代或未取代的 C$_1$~C$_8$烷基、氨基；

R$_8$选自取代或未取代的 C$_1$~C$_8$烷基、羟基、；

R$_9$选自 C$_1$~C$_8$烷基、苯基；

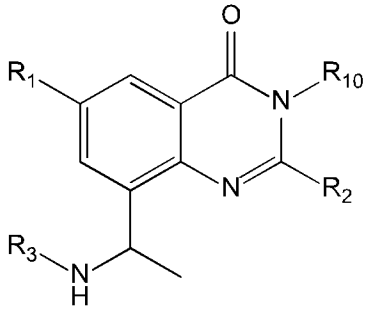
R$_2$'为苯环上的取代基，取代基的个数为 a 个；每个 R$_2$'分别独立选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、-C(O)NR$_{16}$R$_{17}$、-C(O)OR$_{16}$、取代或未取代的 C$_1$~C$_8$烷基或 C$_1$~C$_8$烷氧基；a 为 0、1、2 或 3；

R$_{16}$、R$_{17}$分别独立选自氢、取代或未取代的 C$_1$~C$_8$烷基、羟基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或-NR$_{13}$R$_{14}$；

R$_{13}$、R$_{14}$分别独立选自氢、C$_1$~C$_8$烷基。

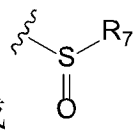
进一步地，所述化合物如式 III-1 所示：

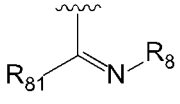


式 III-1

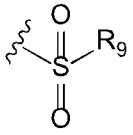
其中，

R$_1$选自取代或未取代的 C$_1$~C$_8$烷基、C$_1$~C$_8$烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基或羧基；

R$_3$选自被 n 个 R$_6$取代的 6~10 元芳基、被 n 个 R$_6$取代的 5~10 元杂芳基、被 n 个 R$_6$取代的 4~10 元杂环烷基或；

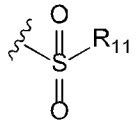
每个 R$_6$分别独立选自取代或未取代的 C$_1$~C$_8$烷基、C$_1$~C$_8$烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、-C(O)OR$_{81}$、-C(O)R$_{81}$、、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR$_8$或-C(O)NHR$_8$；或同一个原子上了两个 R$_6$形成=O；n 为 0、1、2、3 或 4；

R_{81}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

R_8选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基、；

R_7、R_9分别独立选自 C_1~C_8烷基、6~10 元芳基；

R_{10}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基；

R_2选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基、$-NR_{11}R_{12}$、、$-SR_{11}$；

R_{11}、R_{12}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、4~10 元杂环烷基或$-NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；

所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基的取代基选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、$-C(O)NR_{16}R_{17}$、$-C(O)OR_{16}$、取代或未取代的 C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；

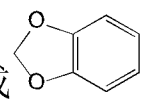
R_{16}、R_{17}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基；

所述杂芳基、杂环烷基中杂原子为 N、O 或 S，所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

R_3的所述芳基选自苯基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基或吡咯基，所述杂环烷基选自哌啶基；

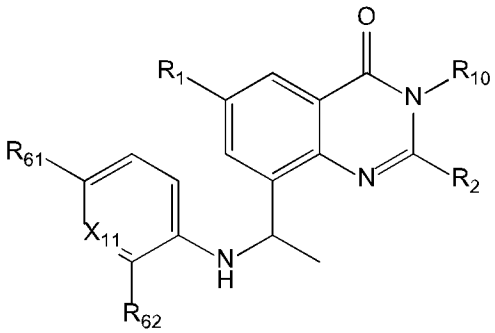
R_7、R_9的所述芳基选自苯基或萘基；

R_2的所述芳基选自苯基、蒽基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、异恶唑基或；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或$-NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

进一步地，所述化合物如式 III-2 所示：

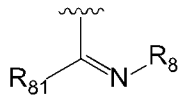


式 III-2

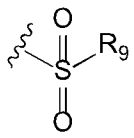
其中，

X_{11}选自 CH 或 N；

R_1选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基或羧基；

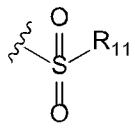
R_{61}、R_{62}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、-C(O)OR_{81}、-C(O)R_{81}、、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-C(O)NHR_8；

R_{81}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

R_8选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基、；

R_9选自 C_1~C_8烷基、6~10 元芳基；

R_{10}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基；

R_2选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基、-N$R_{11}R_{12}$、、-SR_{11}；

R_{11}、R_{12}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、4~10 元杂环烷基或-N$R_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；

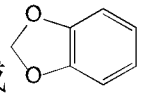
所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基的取代基选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、C(O)N$R_{16}R_{17}$、-C(O)OR_{16}、取代或未取代的 C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；

R_{16}、R_{17}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基；

所述杂芳基、杂环烷基中杂原子为 N、O 或 S，所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

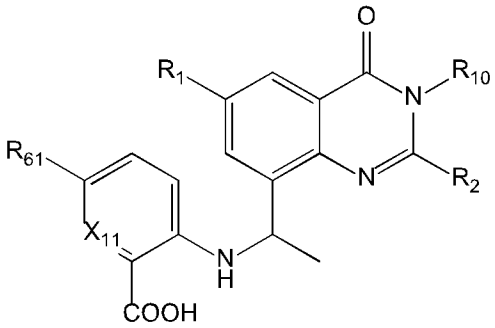
R_9的所述芳基选自苯基或萘基；

R_2的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、异恶唑基或；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

进一步地，所述化合物如式 III-3 所示：



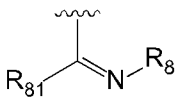
式 III-3

其中，

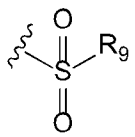
X_{11}选自 CR_{71}或 N；

R_{71}选自氢、卤素、C_1~C_8烷基；

R_1选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基或羧基；

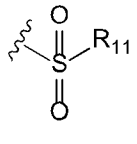
R_{61}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、-C(O)OR_{81}、-C(O)R_{81}、、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-C(O)NHR_8；

R_{81}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

R_8选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基、；

R_9选自 C_1~C_8烷基、6~10 元芳基；

R_{10}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基；

R_2选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基、$-NR_{11}R_{12}$、、$-SR_{11}$；

R_{11}、R_{12}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、4~10 元杂环烷基或$-NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；

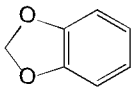
所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基的取代基选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、$C(O)NR_{16}R_{17}$、$-C(O)OR_{16}$、取代或未取代的 C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；

R_{16}、R_{17}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基；

所述杂芳基、杂环烷基中杂原子为 N、O 或 S，所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

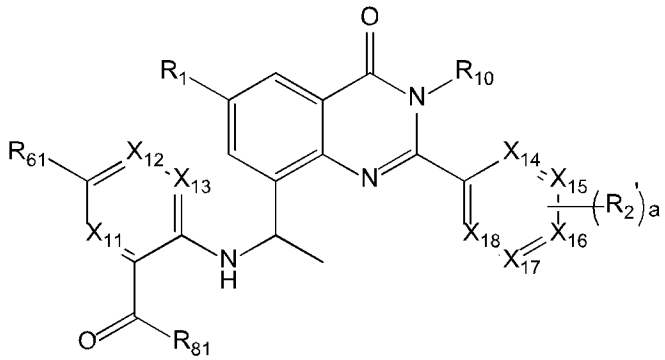
R_9的所述芳基选自苯基或萘基；

R_2的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、异恶唑基或；

所述环基的取代基选自卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或$-NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

进一步地，所述化合物如式 III-4 所示：



式 III-4

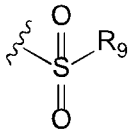
其中，

X_{11}、X_{12}、X_{13}、X_{14}、X_{15}、X_{16}、X_{17}、X_{18}分别独立选自 CR_{71}或 N；

R_{61}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-$C(O)NHR_8$；

R_{71}选自氢、卤素、C_1~C_8烷基；

R_{81}选自羟基、C_1~C_8烷氧基、氨基；

R_8选自羟基、；

R_9选自 C_1~C_8烷基、苯基；

R_1选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基或羧基；

R_{10}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基；

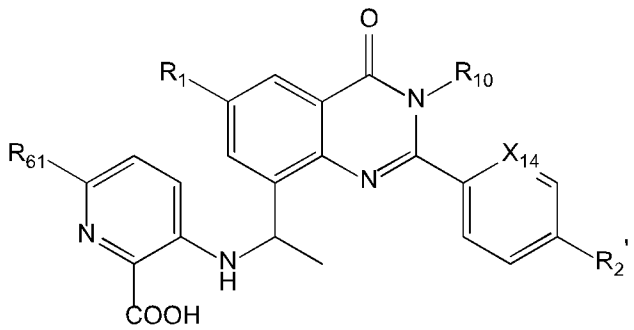
R_2'为环上的取代基，取代基的个数为 a 个；每个 R_2'分别独立选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、-$C(O)NR_{16}R_{17}$、取代或未取代的 C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；a 为 0、1、2 或 3；

R_{16}、R_{17}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

进一步地，所述化合物如式 III-5 所示：

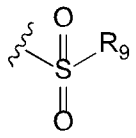


式 III-5

其中，

X_{14}选自 CH 或 N；

R_{61}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-$C(O)NHR_8$；



R_8选自羟基、 ；

R_9选自 C_1~C_8烷基、苯基；

R_1选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基或羧基；

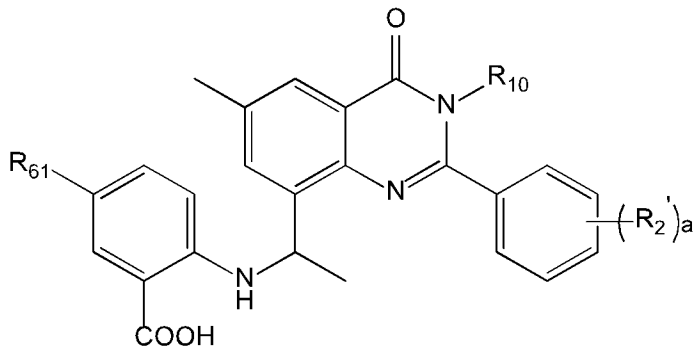
R_{10}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基；

R_2'选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；a 为 0、1、2 或 3；

所述烷基的取代基选自卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

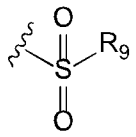
进一步地，所述化合物如式 III-6 所示：



式 III-6

其中，

R_{61}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-C(O)NHR_8；



R_8选自羟基、 ；

R_9选自 C_1~C_8烷基、苯基；

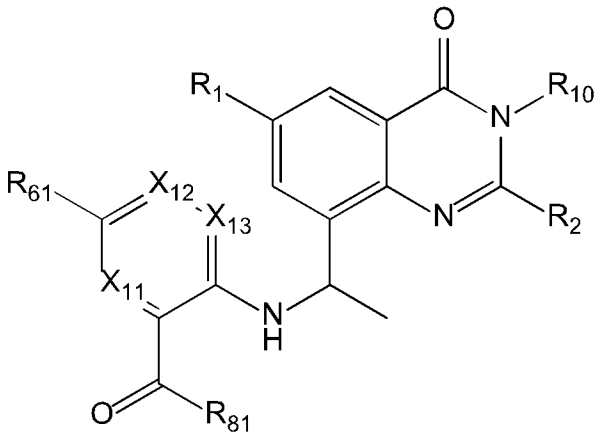
R_{10}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基；

R_2'为苯环上的取代基，取代基的个数为 a 个；每个 R_2'分别独立选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；a 为 0、1、2 或 3；

所述烷基的取代基选自卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

进一步地，所述化合物如式 III-7 所示：



式 III-7

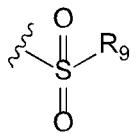
其中，

X_{11}、X_{12}、X_{13}分别独立选自 CR_{71}或 N；

R_{61}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-C(O)NHR_8；

R_{71}选自氢、卤素、C_1~C_8烷基；

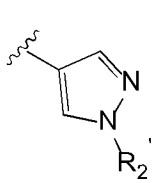
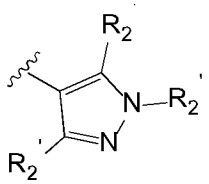
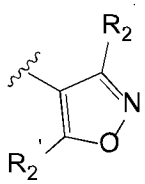
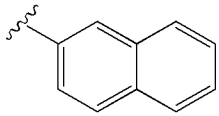
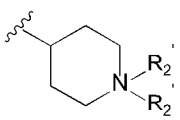
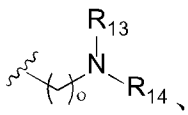
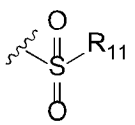
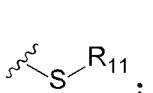
R_{81}选自羟基、C_1~C_8烷氧基、氨基；

R_8选自羟基、；

R_9选自 C_1~C_8烷基、苯基；

R_1选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基或羧基；

R_{10}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基；

R_2 选自 、、、、、、、；

R_{11}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基；

每个 R_2'分别独立选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、-

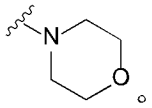
C(O)$NR_{15}R_{16}$、取代或未取代的 C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；a 为 0、1、2 或 3；

O 选自 1~3 的整数；

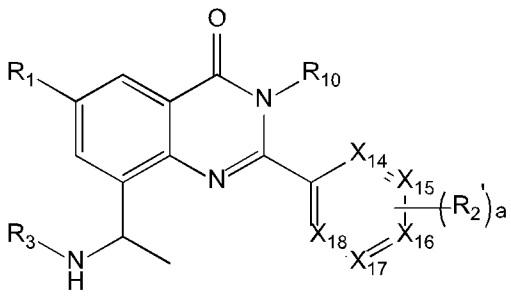
R_{15}、R_{16}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；或者 R_{13}、R_{14}连接形成



进一步地，所述化合物如式 III-8 所示：



式 III-8

其中，

X_{14}、X_{15}、X_{16}、X_{17}、X_{18}分别独立选自 CR_{71}或 N；

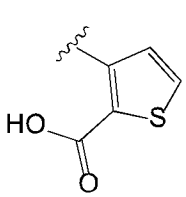
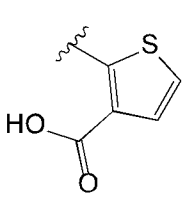
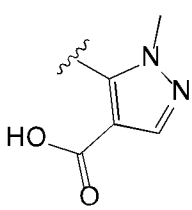
R_{71}选自氢、卤素、C_1~C_8烷基；

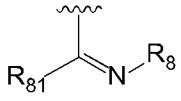
R_1选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基或羧基；

R_{10}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基；

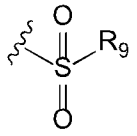
R_2'为环上的取代基，取代基的个数为 a 个；每个 R_2'分别独立选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、-C(O)$NR_{15}R_{16}$、取代或未取代的 C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；a 为 0、1、2 或 3；

R_{15}、R_{16}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；

R_3选自  、 、 、被 n 个 R_6取代的苯基、被 n 个 R_6取代的吡啶基、被 n 个 R_6取代的嘧啶基、被 n 个 R_6取代的哒嗪基、被 n 个 R_6取代的噻吩基、被 n 个 R_6取代的呋喃基、被 n 个 R_6取代的吡唑基、被 n 个 R_6取代的咪唑基或被 n 个 R_6取代的吡咯基；

每个 R_6分别独立选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、-C(O)OR_{81}、-C(O)R_{81}、、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-C(O)NHR_8；或同一个原子上了两个 R_6形成=O；n 为 0、1、2、3 或 4；

R_{81}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

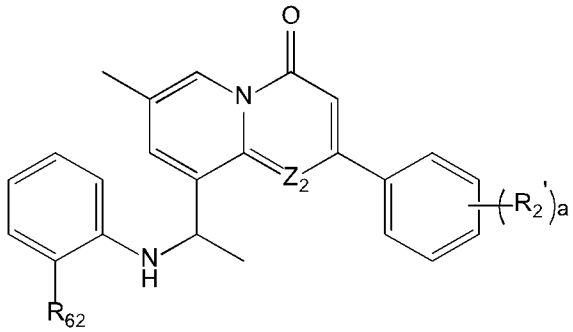
R_8选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基、；

R_9选自 C_1~C_8烷基、6~10 元芳基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或-N$R_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

进一步地，所述化合物如式 IV 所示：

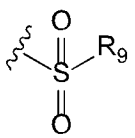


式 IV

其中，

Z_2选自 CH 或 N；

R_{62}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-C(O)NHR_8；

R_8选自羟基、；

R_9选自 C_1~C_8烷基、苯基；

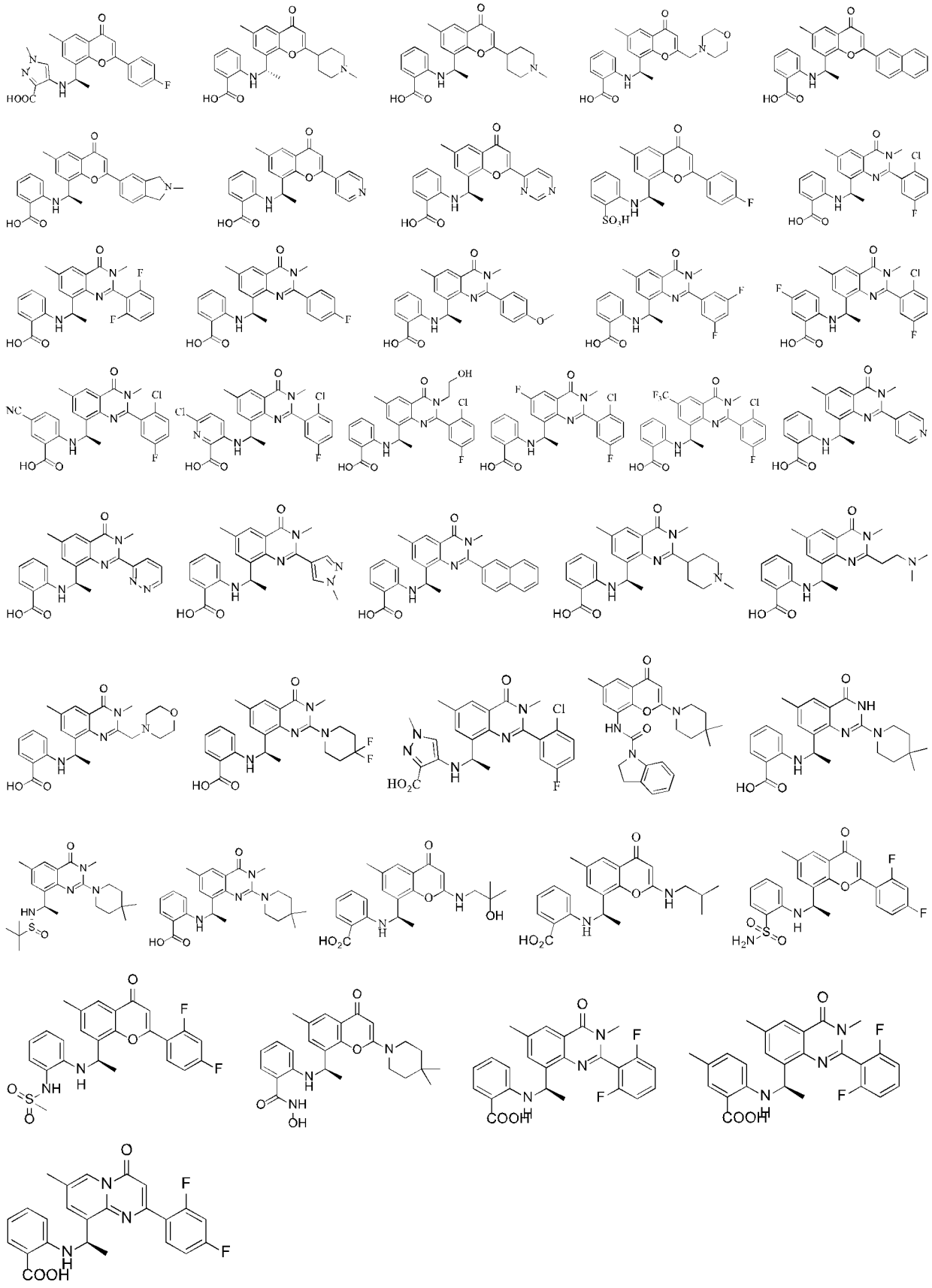
R_2'为苯环上的取代基，取代基的个数为 a 个；每个 R_2'分别独立选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；a 为 0、1、2 或 3；

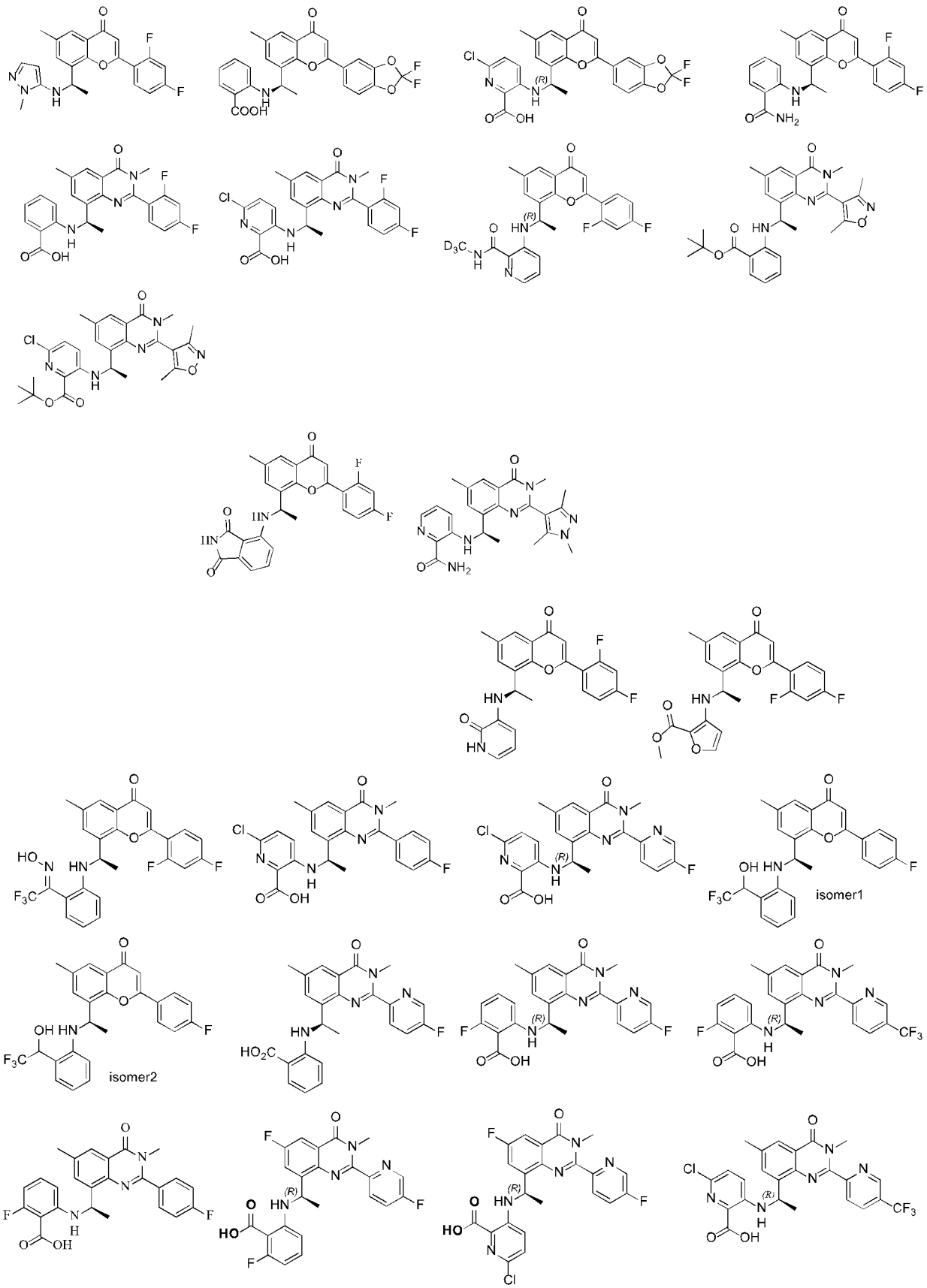
所述烷基的取代基选自卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉

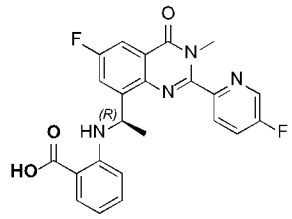
基基或-$NR_{13}R_{14}$；

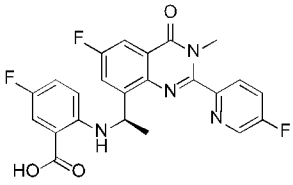
R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

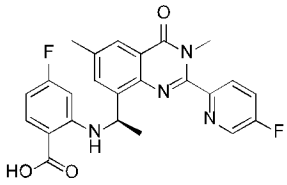
进一步地，所述化合物为如下化合物之一：

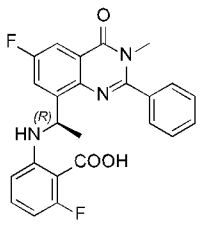


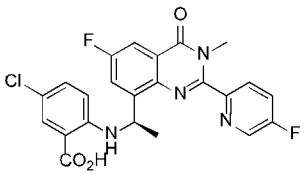

isomer1
isomer2

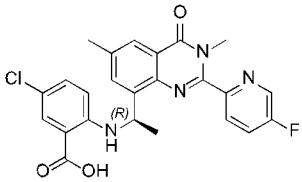


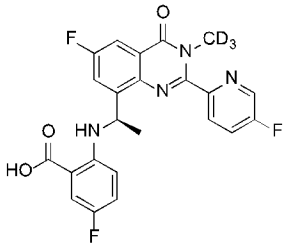


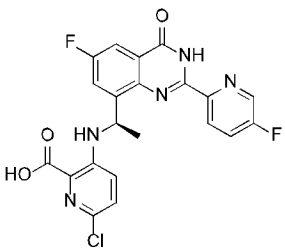


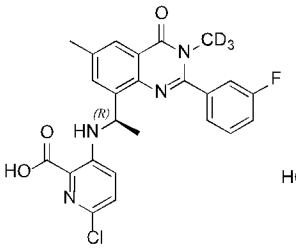


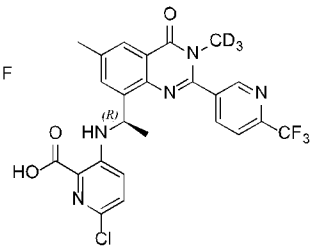


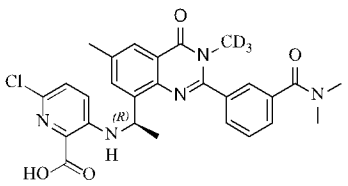


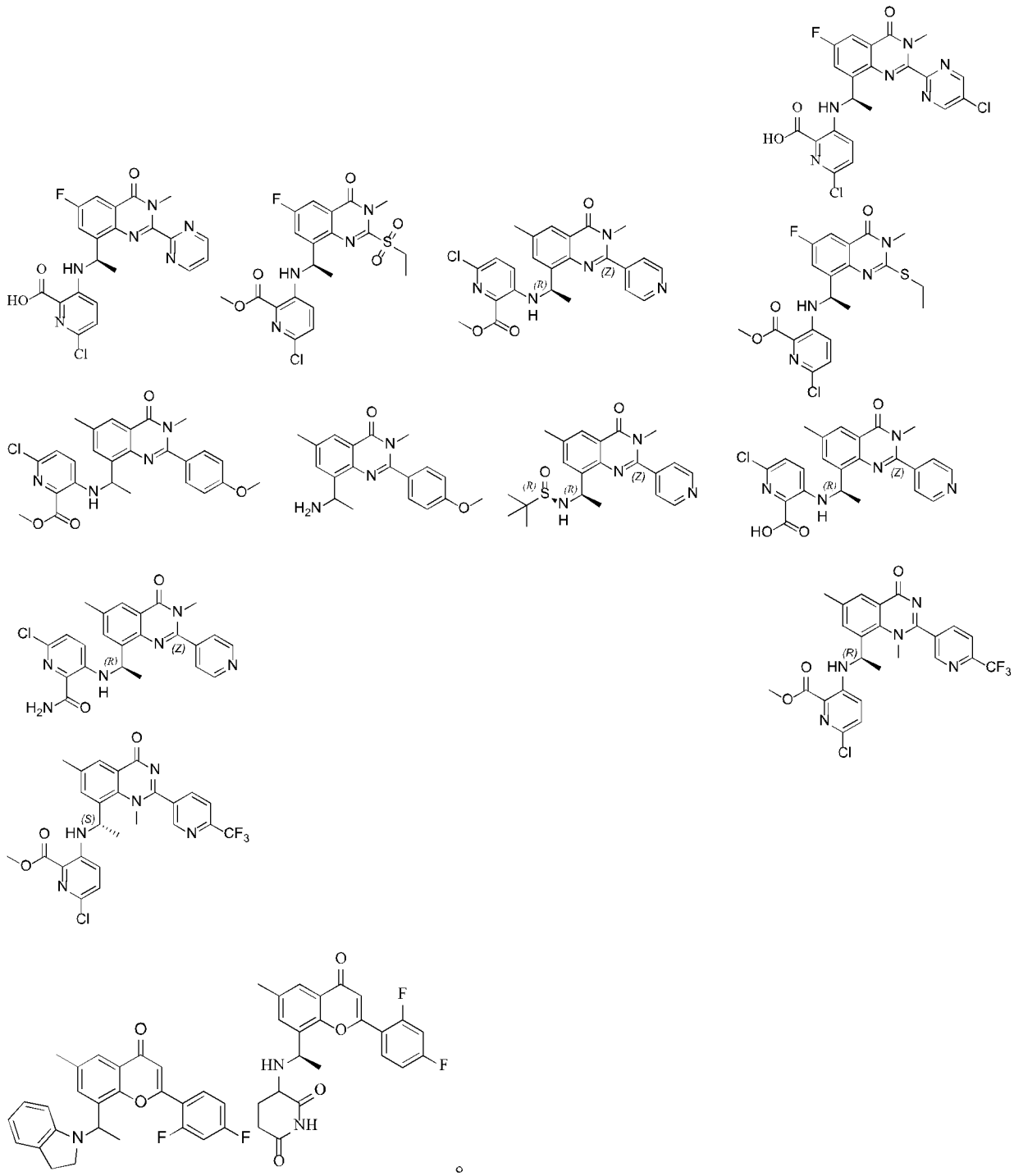












。

本发明还提供了前述的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药、或其氘代化合物在制备 PI3K 抑制剂中的用途；

优选地，所述 PI3K 抑制剂为选择性 PI3K 抑制剂。

本发明还提供了前述的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药、或其氘代化合物在制备预防和/或治疗与 PI3K 相关的疾病中的用途。

进一步地，所述疾病为与 PI3K 相关的癌症、炎症、心血管疾病；

优选地，所述癌症为乳腺癌、结直肠癌、胃癌、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、前列腺癌。

本发明还提供了一种药物，它是由前述的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药、或其氘代化合物为活性成分，加上药学上可接受的辅料或辅助性成分制备而成。

本发明中提供的化合物和衍生物可以根据IUPAC（国际纯粹与应用化学联合会）或CAS（化学文摘服务社，Columbus，OH）命名系统命名。

关于本发明的使用术语的定义：除非另有说明，本文中基团或者术语提供的初始定义适用于整篇说明书的该基团或者术语；对于本文没有具体定义的术语，应该根据公开内容和上下文，给出本领域技术人员能够给予它们的含义。

“取代”是指分子中的氢原子被其它不同的原子或分子所替换。

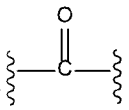
碳氢基团中碳原子含量的最小值和最大值通过前缀表示，例如，前缀C_a~C_b烷基表明任何含“a”至“b”个碳原子的烷基。因此，例如，“C_1~C_8烷基”是指包含1～8个碳原子的烷基；“C_1~C_8烷氧基”是指包含1～8个碳原子的烷氧基。

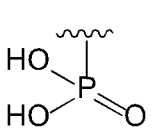
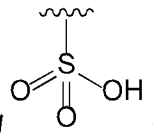
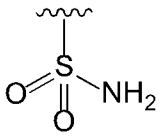
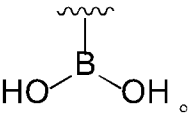
“烷基”是指具有指定数目的碳原子的饱和烃链。例如，C_1~C_8烷基是指具有1至8个碳原子，即有1、2、3、4、5、6、7或8个碳原子的烷基基团。烷基基团可以是直链或支链的。代表性的支链烷基基团具有一个、两个或三个支链。烷基包括甲基、乙基、丙基(正丙基和异丙基)、丁基(正丁基、异丁基和叔丁基)、戊基(正戊基、异戊基和新戊基)和己基等。

“卤素”为氟、氯、溴或碘。

本发明中，环烷基是指由碳原子且没有环杂原子且具有单个环或多个环(包括稠合、桥连和螺环体系)的饱和或部分饱和的非芳香性环状基团。杂环烷基是指包含至少一个杂原子的饱和或部分饱和的非芳香性环状基团；包括单个环或多个环(包括稠合、桥连和螺环体系)；其中杂原子指氮原子、氧原子、硫原子。杂环基基团的实例包括例如，哌啶基、哌嗪基、吗啉基。

本发明中，芳基是指没有环杂原子且具有单个环或多个环(包括稠合、桥连和螺环体系)的含有芳香性不饱和的基团，如苯基、蒽基、萘基。杂芳基是指包含至少一个杂原子的芳香性不饱和环；包括单个环或多个环(包括稠合、桥连和螺环体系)；其中杂原子指氮原子、氧原子、硫原子。如吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、恶唑基、异吲哚啉基等。

本发明中，$-CR_4R_5-$中R_4和R_5与碳形成酮基的结构为。

本发明中，膦酸基的结构为；磺酸基的结构为；磺酰胺的结构为；硼酸基的的结构为。

本发明制备的化合物可用于制备PI3K选择性抑制剂，以及制备预防和/或治疗与PI3K相关的疾病的药物，如预防和/或治疗癌症的药物。本发明为临床治疗癌症提供了一种新的选择，具有良好的应用前景。

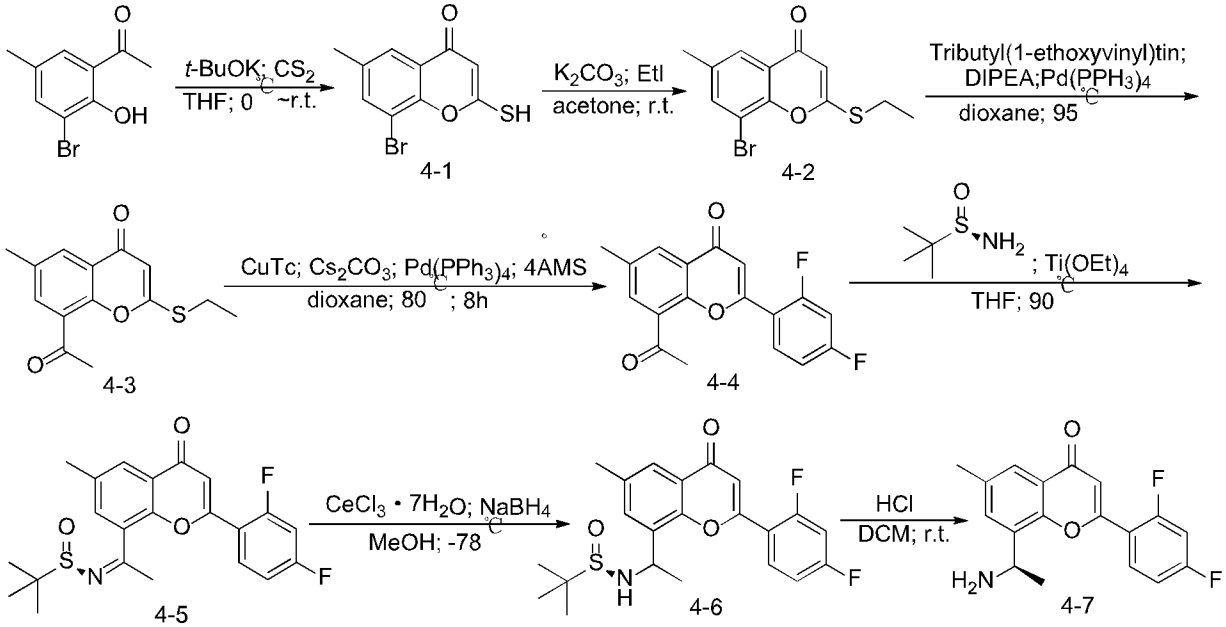
显然，根据本发明的上述内容，按照本领域的普通技术知识和惯用手段，在不脱离本发明上述基本技术思想前提下，还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。

以下通过实施例形式的具体实施方式，对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

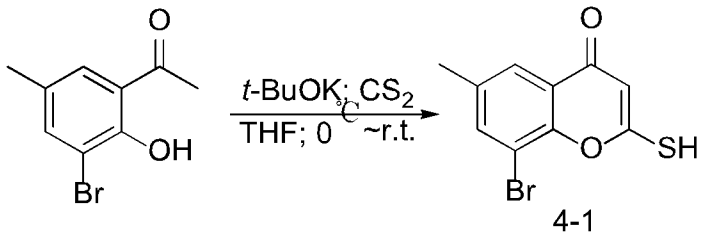
具体实施方式

本发明具体实施方式中使用的原料、设备均为已知产品，通过购买市售产品获得。

通用中间体：(*R*)-8-(1-氨基乙基)-2-(2,4-二氟苯基)-6-甲基-4H-吲哚啉-4-酮(4-7)的合成



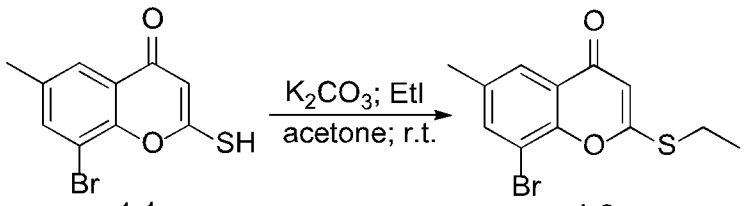
第一步中间体：8-溴-2-巯基-6-甲基-4*H*-吲哚啉-4-酮(4-1)的合成



4-1

操作：将 1-(3-溴-2-羟基-5-甲基苯基)乙酮(1.3g; 5.6mmol)加入 THF(4mL)中，氮气置换三次，冰水浴搅拌下，滴入 t-BuOK(1 M in THF; 17 ml)，滴加完毕后升至室温搅拌 30 分钟。再冰水浴冷却搅拌下缓慢滴入二硫化碳(1.06g; 14mmol)的 THF(10 mL)，滴加完毕后，自然回至室温，搅拌过夜。冰水浴下，用 HCl(1N)调节 pH 至 2，EA(20mL×3)萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩后，EA 热打浆，过滤，干燥，得化合物 4-1(1.3g; 4.8mmol)；收率 86%。Ms:271 ($M+H^+$)

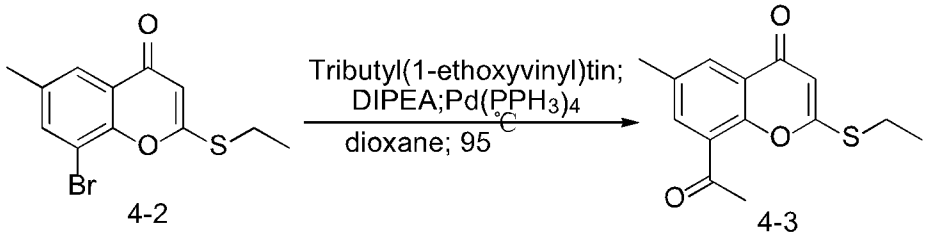
第二步中间体：8-溴-2-(乙硫基)-6-甲基-4*H*-吲哚啉-4-酮(4-2)的合成



4-1 4-2

操作：将 4-1(1.3g; 4.8 mmol)加入丙酮(6.5mL)中，加入碳酸钾(0.86g; 6.2 mmol)和碘乙烷(1.1g; 7.2mmol)后，室温下搅拌，TLC 监测。反应结束后，加入水(10mL)和二氯甲烷(10mL)，过滤，二氯甲烷(10mL×2)冲洗滤饼并萃取，干燥，浓缩，柱层析，得到中间体 4-2(950mg; 3.2mmol)，收率 66%。Ms:299 ($M+H^+$)

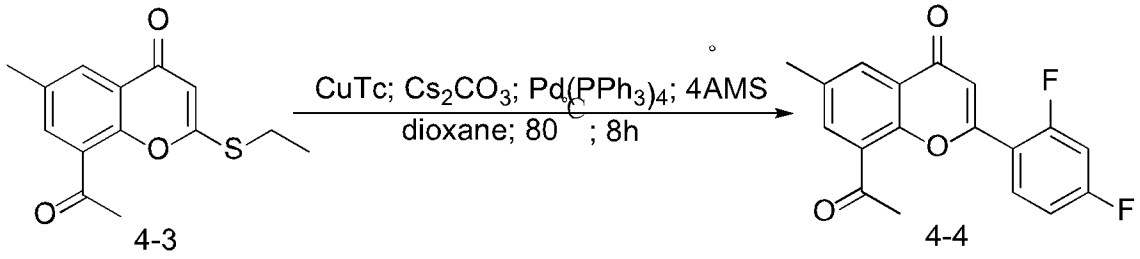
第三步中间体：8-乙酰基-2-(乙硫基)-6-甲基-4*H*-吲哚啉-4-酮(4-3)的合成



4-2 4-3

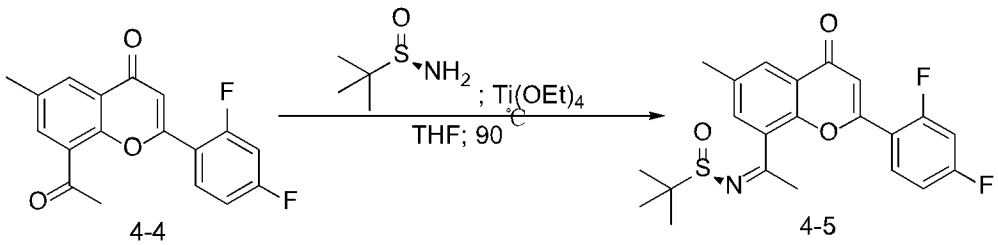
操作：将 4-2(299 mg; 1 mmol)、锡试剂(541mg; 1.5mmol)、DIPEA(258mg; 2mmol)、四三苯基膦钯(173mg; 0.15mmol)加入二氧六环(6mL)中，氮气保护，95℃下搅拌过夜；待反应液冷却至室温后，加入浓盐酸(0.5mL)，搅拌三十分钟，在加入饱和氟化钾溶液(3mL)，搅拌一小时。过滤，乙酸乙酯萃取，柱层析，得中间体 4-3(200mg; 0.76mmol)，收率 76%。Ms:263 ($M+H^+$)

第四步中间体：8-乙酰基-2-(2,4-二氟苯基)-6-甲基-4*H*-吲哚啉-4-酮(4-4)的合成



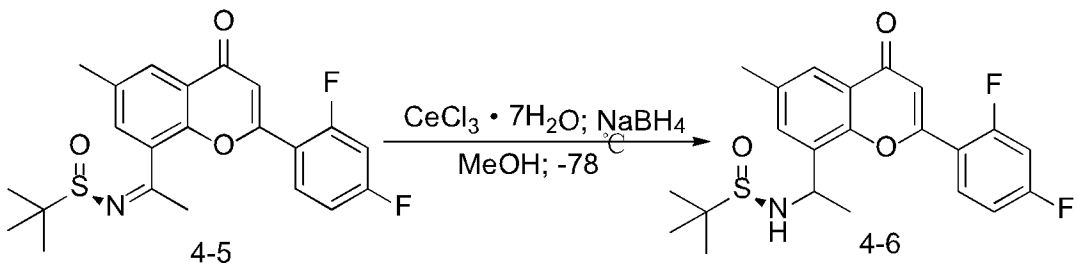
操作：将 4-3(200mg; 0.63mmol)溶于二氧六环(2mL)中，通氮气鼓泡三分钟，加入 2,4-二氟苯硼酸(1.26g; 5.06mmol)、CuTc(202mg; 3.17mmol)、四三苯基膦钯(146mg; 0.13mmol)、碳酸铯(412mg; 1.27mmol)、分子筛(200mg)后，封闭封管，80℃下搅拌八个小时。加水、乙酸乙酯，过滤，乙酸乙酯萃取，柱层析，得中间体 4-4(198mg; 0.63mmol)，收率 63%。Ms:315 ($M+H^+$)

第五步中间体：(*R*,*Z*)-N-(1-(2-(2,4-二氟苯基)-6-甲基-4-氧代-4*H*-吲哚啉-8-基)亚乙基)-2-异丁基-2-亚磺酰胺(4-5)的合成



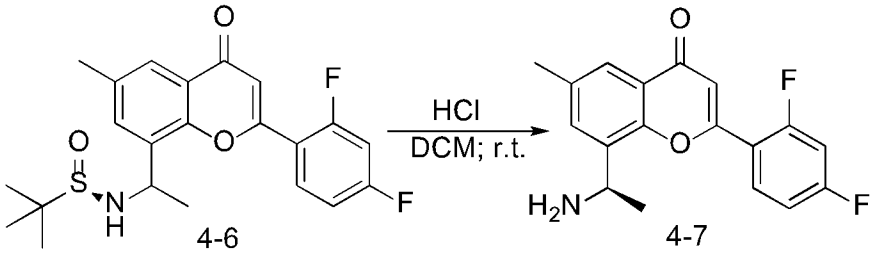
操作：将 4-4(198mg; 0.63mmol)、(*R*)-(+)-叔丁基亚磺酰胺(191mg; 1.58mmol)加入四氢呋喃(1.1ml)中，再加入钛酸四乙酯(718mg; 3.15mmol)90℃下搅拌过夜。加水、乙酸乙酯，过滤，乙酸乙酯萃取，柱层析，得中间体 4-5(217mg; 0.52mmol)，收率 82%。Ms:418 ($M+H^+$)

第六步中间体：(*R*)-N-(1-(2-(2,4-二氟苯基)-6-甲基-4-氧代-4*H*-吲哚啉-8-基)乙基)-2-异丁烷-2-亚磺酰胺(4-6)的合成



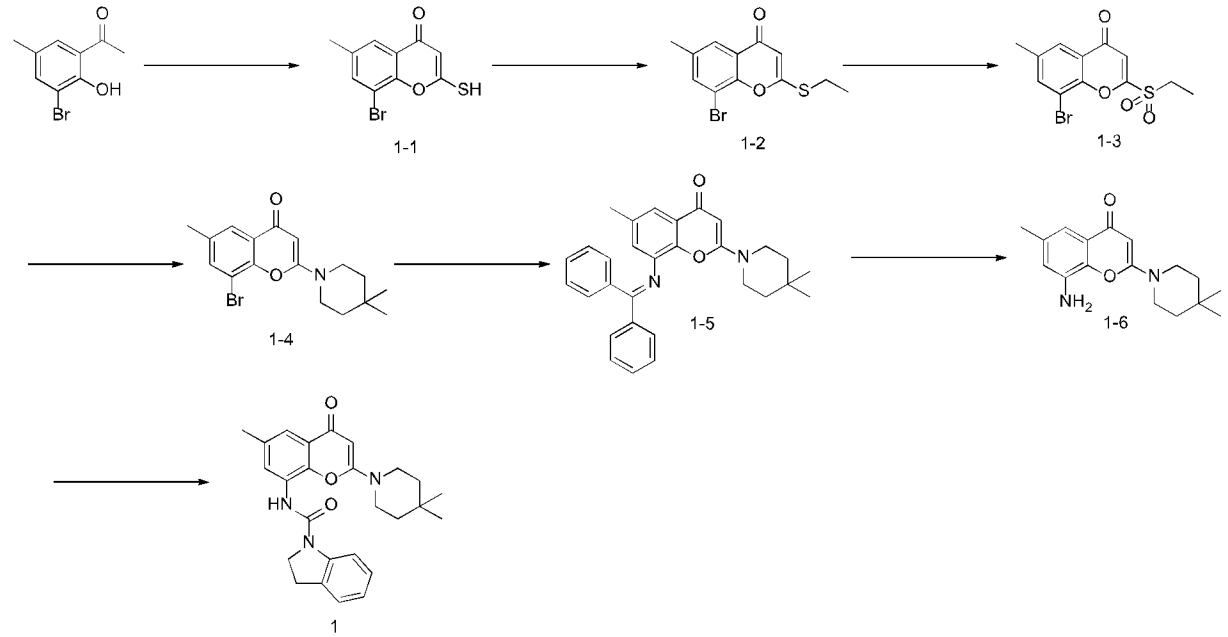
操作：将 4-5(217mg; 0.52mmol)和七水合氯化铈(97mg; 0.26mmol)加入甲醇(6.6ml)中，氮气保护，溶清后，冷却至-78℃；低温搅拌下，加入硼氢化钠(49mg; 1.3mmol)后搅拌过夜。反应完毕，加入乙酸乙酯，过滤，柱层析，得中间体 4-6(170mg; 0.4mmol)，收率 78%。Ms:420 ($M+H^+$)

第七步中间体：(*R*)-8-(1-氨基乙基)-2-(2,4-二氟苯基)-6-甲基-4H-吲哚啉-4-酮(4-7)的合成

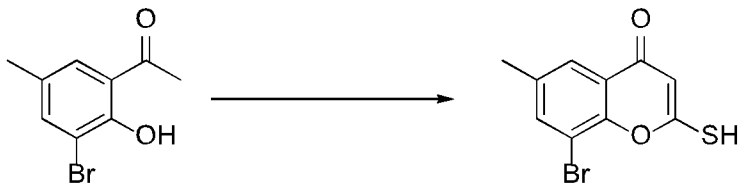


操作：将4-6(170mg; 0.4mmol)溶于二氯甲烷(3ml)中，加入氯化氢的二氧六环溶液(1mL)后室温下搅拌。TLC监测，反应完毕，旋干，加水，乙酸乙酯萃取，水相调pH至碱性，EA萃取，干燥旋干，得中间体4-7(114mg; 0.36mmol)，收率90%。Ms:316 ($M+H^+$)

实施例 1：化合物 N-（2-（4,4-二甲基哌啶-1-基）-6-甲基-4-氧代-4H-铬烯-8-基）吲哚啉-1-甲酰胺（化合物 1）的合成



第一步：中间体 8-溴-2-巯基-6-甲基-4H-色烯-4-酮（1-1）的合成

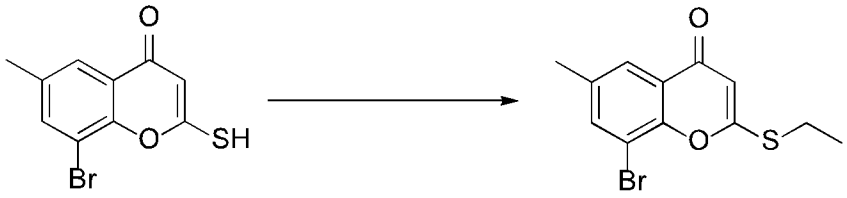


1-1

向 500mL 的反应瓶中加入化合物 1-（3-溴-2-羟基-5-甲基苯基）乙烷-1-酮（8.1g,35.4mmol）和四氢呋喃（100mL），干冰浴冷却到-70℃，滴加 NaHMDS（2.0M in THF,53mL,106mmol），滴加完毕后自然升温到 0℃，搅拌 1 小时，然后冷却到-20℃，滴加二硫化碳（8.1g,106mmol），反应自然升

温，反应过夜，反应完成后冷却到 0℃，用 1N 稀盐酸调节 pH=4-5，搅拌 1 个小时，用乙酸乙酯（50mL X3 次）萃取，合并有机层，用无水硫酸钠干燥，浓缩后加入乙酸乙酯打浆，过滤得中间体 1-1（6.6g），收率 69%。Ms：271.1,273.1 ($M+H^+$)

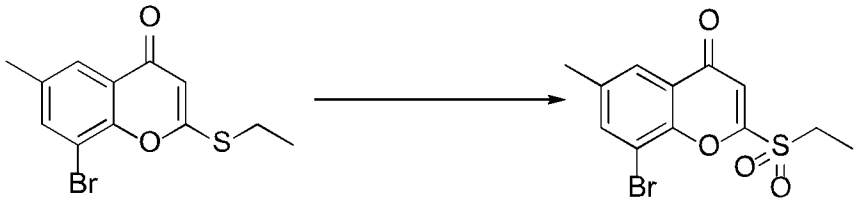
第二步：中间体 8-溴-2-（乙硫基）-6-甲基-4H-色烯-4-酮（1-2）的合成



1-1 1-2

向 250mL 的反应瓶中加入化合物 1-1（6.6g,24.4mmol），碳酸钾（5.1g,36.6mmol）和丙酮（70mL），搅拌下加入碘乙烷（4.5g,29mmol），加热回流，反应完毕后加入水（30mL），用乙酸乙酯（30mL X3 次）萃取，合并有机层，用无水硫酸钠干燥，浓缩后过硅胶柱得化合物 1-2（4.5g），收率 62%。Ms：299.1,301.1 ($M+H^+$)

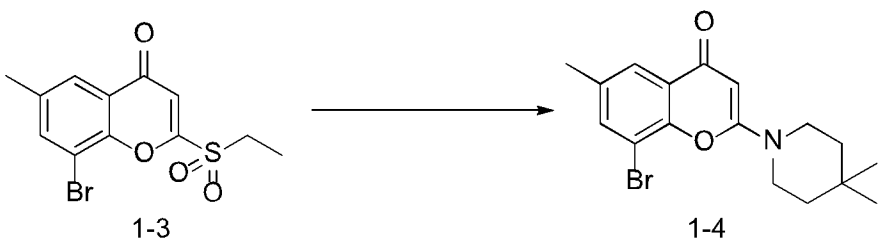
第三步：中间体 8-溴-2-（乙基磺酰基）-6-甲基-4H-色烯-4-酮（1-3）的合成



1-2 1-3

向 100mL 的反应瓶中加入化合物 1-2（1g,3.3mmol）和二氯甲烷（20mL），搅拌下加入间氯过氧苯甲酸（2.3g,13.3mmol），室温搅拌过夜，反应完毕后过滤，滤液用硫代硫酸钠水溶液洗涤，然后有机层再用饱和碳酸钠水溶液洗涤，有机层干燥，浓缩后得粗品化合物 1-3（1.3g），收率 118%。Ms：331.1,333.1 ($M+H^+$)

第四步：中间体 8-溴-2-（4,4-二甲基哌啶-1-基）-6-甲基-4H-色烯-4-酮（1-4）的合成

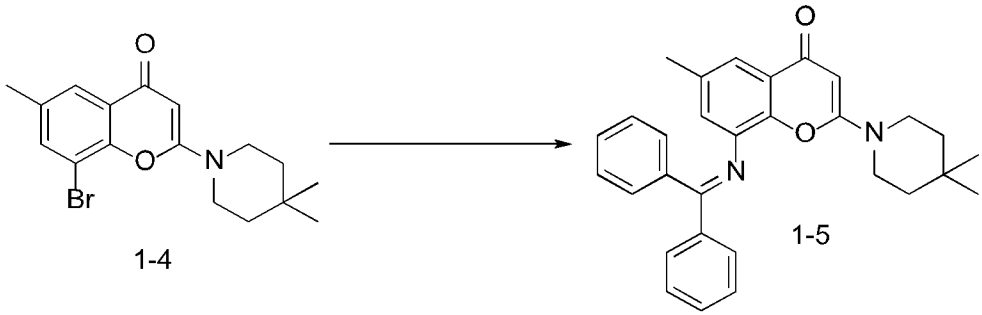


1-3 1-4

向 100mL 的反应瓶中加入化合物 1-3（1.3g,3.9mmol），二异丙基乙基

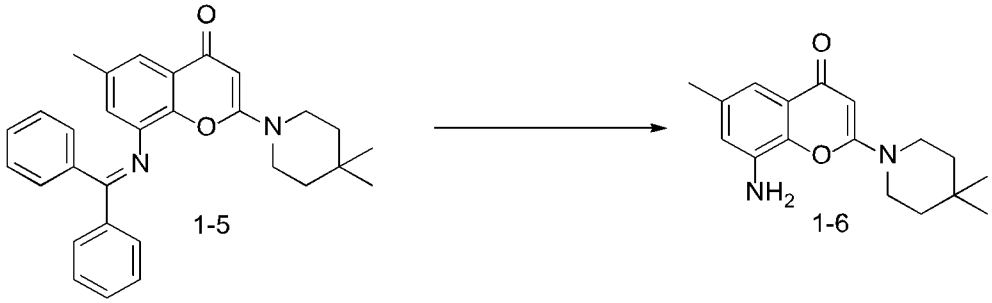
胺（1.5g,11.7mmol），4,4-二甲基哌啶盐酸盐（0.6g,3.9mmol）和二氯甲烷（20mL），反应过夜，反应完毕后加入水（10mL），用二氯甲烷（10mL×3次）萃取，合并有机层，用无水硫酸钠干燥，浓缩后过硅胶柱得化合物 1-4（1g），收率 74%。Ms：350.1,352.1 ($M+H^+$)

第五步：中间体 2-（4,4-二甲基哌啶-1-基）-8-（二苯基亚甲基）氨基）-6-甲基-4H-色烯-4-酮（1-5）的合成



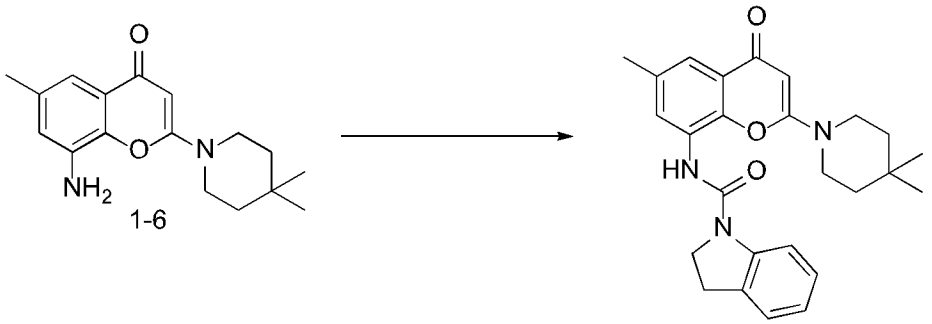
向 100mL 的反应瓶中加入化合物 1-4（1g,2.9mmol），二苯甲基亚胺（0.68g,3.7mmol），碳酸铯（1.4g,4.3mmol）和甲苯（20mL），置换氮气保护，加入 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦（0.36g,0.6mmol）和醋酸钯（0.13g,0.6mmol），混合物加热到 100℃，反应过夜，反应完毕后加入水（20mL），用乙酸乙酯（20mL×3 次）萃取，合并有机层，用无水硫酸钠干燥，浓缩后得混合物直接用于下一步。

第六步：中间体 8-氨基-2-（4,4-二甲基哌啶-1-基）-6-甲基-4H-色烯-4-酮（1-6）的合成



向 100mL 的反应瓶中加入上一步的混合物，加入四氢呋喃（20mL）溶解后，加入 2N 稀盐酸（15mL），室温搅拌，反应完毕后，加入碳酸钠水溶液调节 pH=8-9，用乙酸乙酯（20mL×3 次）萃取，合并有机层，用无水硫酸钠干燥，浓缩后过硅胶柱得化合物 1-6（0.7g），收率 84%。Ms：287.2 ($M+H^+$)

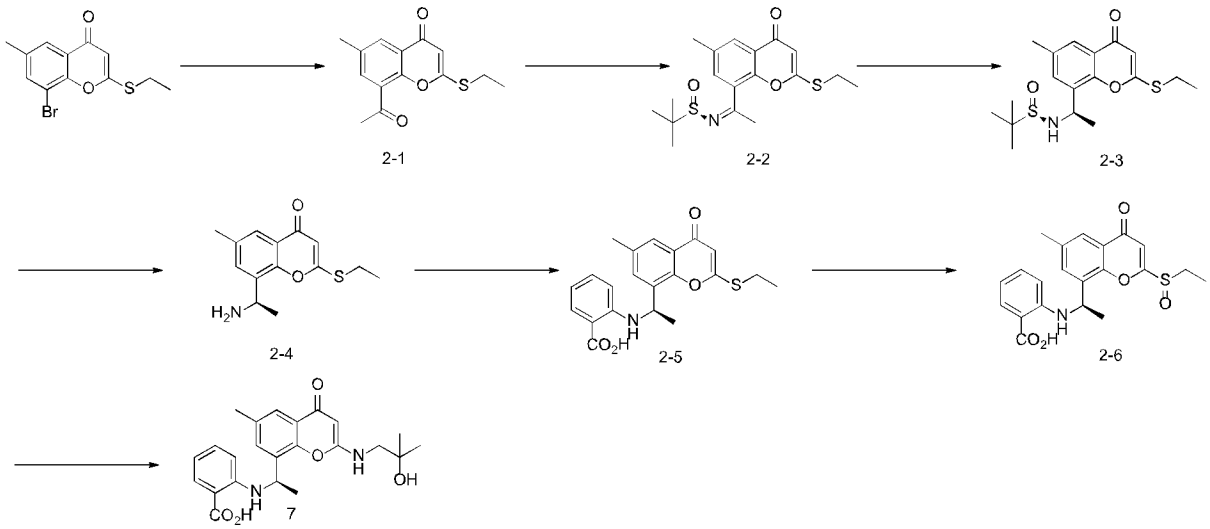
第七步：化合物 N-（2-（4,4-二甲基哌啶-1-基）-6-甲基-4-氧代-4H-铬烯-8-基）吲哚啉-1-甲酰胺（化合物 1）的合成



1-6 1

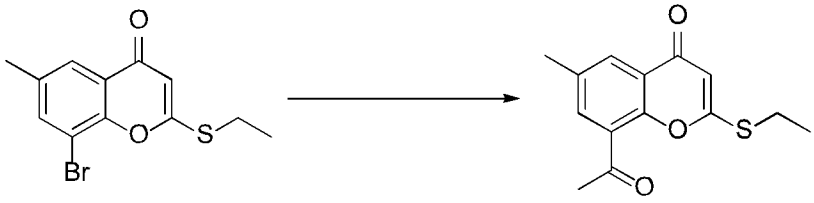
向 25mL 的反应瓶中加入化合物 1-6（50mg,0.18mmol）和二氯甲烷（3mL），冰浴下加入三光气（27mg,0.09mmol），室温搅拌一个小时，然后依次加入三乙胺（71mg,0.7mmol）和吲哚啉（25mg,0.21mmol），反应完毕后加入水（3mL），用乙酸乙酯（3mL X3 次）萃取，合并有机层，用无水硫酸钠干燥，浓缩后制备板纯化得化合物（化合物 1，40mg），收率 52%。Ms：432.2 ($M+H^+$)，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.52 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.14 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.45 (dd, J = 6.9, 4.7 Hz, 4H), 3.20 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.30 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 0.91 (s, 6H).

实施例 2：化合物（R）-2-（(1-（2-（(2-羟基-2-甲基丙基）氨基）-6-甲基-4-氧代-4H-色烯-8-基）乙基）氨基）苯甲酸（化合物 7）的合成



2-1 2-2 2-3 2-4 2-5 2-6 7

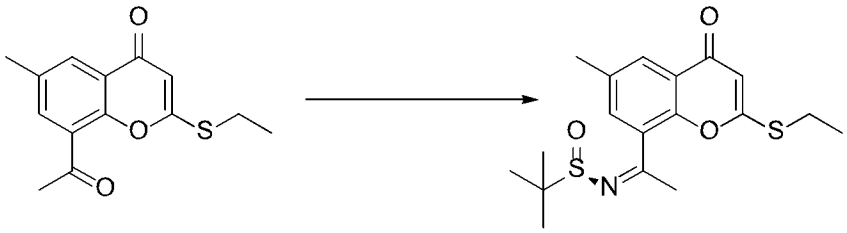
第一步：中间体 8-乙酰基-2-（乙硫基）-6-甲基-4H-色烯-4-酮（2-1）的合成



2-1

向 100mL 的反应瓶中加入化合物 8-溴-2-（乙硫基）-6-甲基-4H-色烯-4-酮（700mg,2.3mmol），三丁基(1-乙氧基乙烯)锡（1g,2.8mmol）和二氧六环（15mL），氮气置换后加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯（168mg,0.23mmol），反应加热到 95℃反应大约 3-4 个小时，反应完毕后冷却至室温，加入 6N 稀盐酸（5mL），搅拌 1 个小时，再加入饱和的氟化钾水溶液（15mL），搅拌 1 个小时，过滤，滤饼用乙酸乙酯（20mL）洗涤 3 次，分液，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩后过硅胶柱得中间体 2-1（400mg），收率 66%。Ms：263 ($M+H^+$)

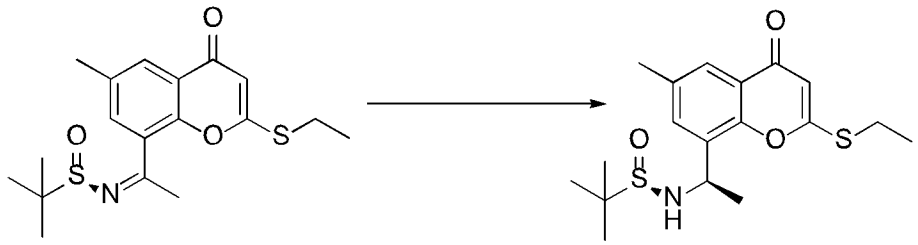
第二步：中间体（R，Z）-N-（1-（2-（乙硫基）-6-甲基-4-氧代-4H-色烯-8-基）亚乙基）-2-甲基丙烷-2-磺酰胺（2-2）的合成



2-1 2-2

向 100mL 的反应瓶中加入化合物 2-1（400mg,1.5mmol），（R）-叔丁基亚磺酰胺（370mg,3mmol），钛酸四异丙酯（870mg,3.1mmol）,和四氢呋喃（10mL）,氮气置换，加热回流过夜，反应完成后冷却至室温，加入饱和食盐水（10mL）搅拌 0.5 小时，过滤，滤饼用乙酸乙酯（10mL）洗涤 3 次，分液，有机层合并，无水硫酸钠干燥，浓缩后过硅胶柱得粗品中间体 2-2（700mg），收率 128%。Ms：366 ($M+H^+$)

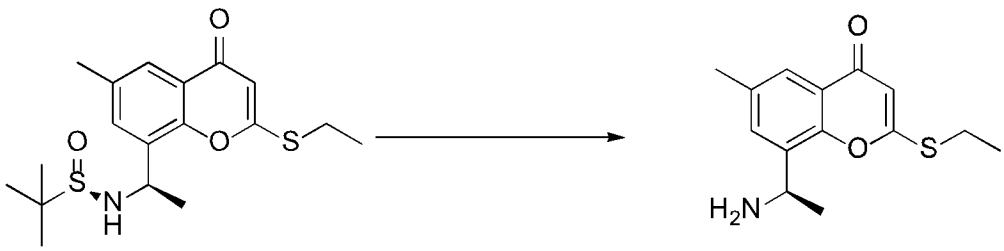
第三步：中间体（R）-N-（（R）-1-（2-（乙硫基）-6-甲基-4-氧代-4H-色烯-8-基）乙基）-2-甲基丙烷-2-磺酰胺（2-3）的合成



2-2 2-3

向 50mL 的反应瓶中加入化合物 2-2（375mg,1mmol），七水三氯化铈（187mg,0.5mmol）和甲醇（10mL），搅拌下冷却到-70℃，滴加硼氢化钠（114mg,3mmol）的甲醇（2mL）溶液，滴加完毕后自然升温，过夜，加入乙酸乙酯，过滤，滤液旋蒸后加入乙酸乙酯，再过滤，滤液浓缩后过硅胶柱得中间体 2-3（80mg），收率 22%。Ms：368 ($M+H^+$)

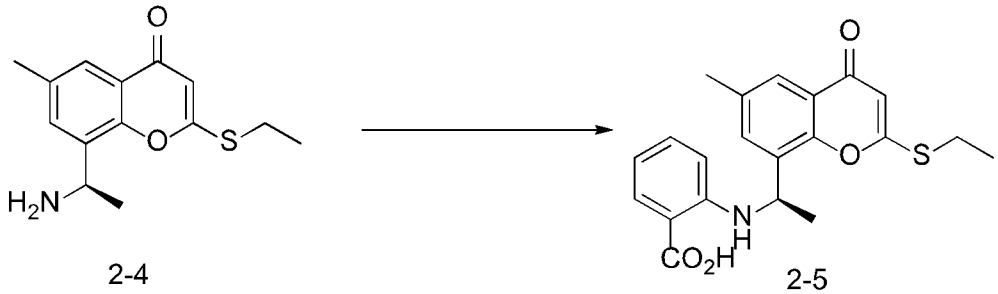
第四步：中间体（R）-8-（1-氨基乙基）-2-（乙硫基）-6-甲基-4H-色烯-4-酮（2-4）的合成



2-3 2-4

向 25mL 的反应瓶中加入化合物 2-3（80mg,0.22mmol）和乙酸乙酯（3mL），搅拌下加入氯化氢二氧六环溶液（3mL），反应室温搅拌直到完成，浓缩溶剂，加入碳酸氢钠水溶液（5mL），用二氯甲烷（5mL X3 次）萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，浓缩后得中间体 2-4（50mg），收率 86%。Ms：264 ($M+H^+$)

第五步：中间体（R） -2-（（1-（2-（乙硫基）-6-甲基-4-氧代-4H-色烯-8-基）乙基）氨基）苯甲酸（2-5）的合成

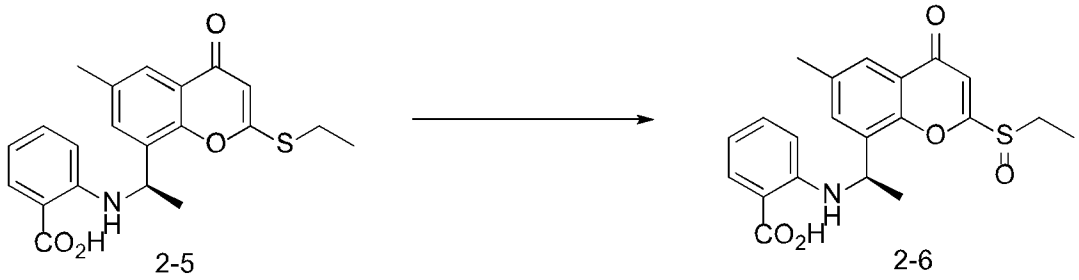


2-4 2-5

向 25mL 的反应瓶中加入化合物 2-4（50mg, 0.19mmol），邻碘苯甲酸（39mg,0.29mmol），三乙胺（38mg,0.38mml）和 N,N-二甲基乙酰胺（1mL），氮气置换，加入铜粉（12mg,0.19mmol），加热到 110℃反应大约

1-2 个小时，反应完毕后冷却到室温，用 1N 盐酸水溶液调节 pH=4-5，加入乙酸乙酯（5mL），分液，合并有机层，无水硫酸钠干燥，浓缩后制备板纯化后得到中间体 2-5（45mg），收率 62%。Ms：384 ($M+H^+$)

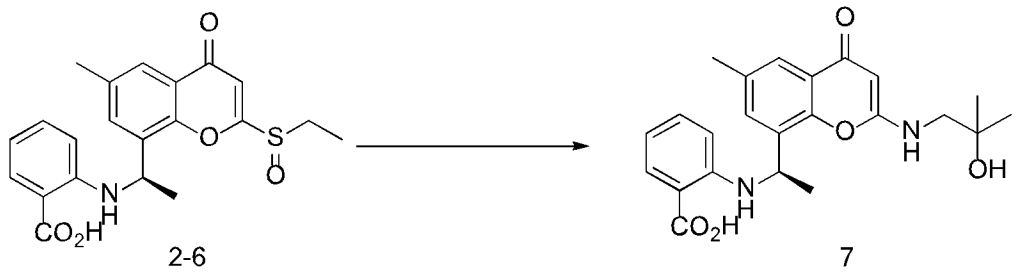
第六步：中间体 2-（((1R）-1-（2-（乙基亚磺酰基）-6-甲基-4-氧代-4H-色烯-8-基）乙基）氨基）苯甲酸（2-6）的合成



2-5 2-6

向 25mL 的反应瓶中加入化合物 2-5（45mg,0.12mmol）和二氯甲烷（3mL），搅拌下加入间氯过氧苯甲酸（31mg,0.18mmol），室温搅拌过夜，反应完毕后过滤，滤液用硫代硫酸钠水溶液洗涤，有机层干燥，浓缩后得粗品化合物 2-6（60mg），收率 125%。Ms：400 ($M+H^+$)

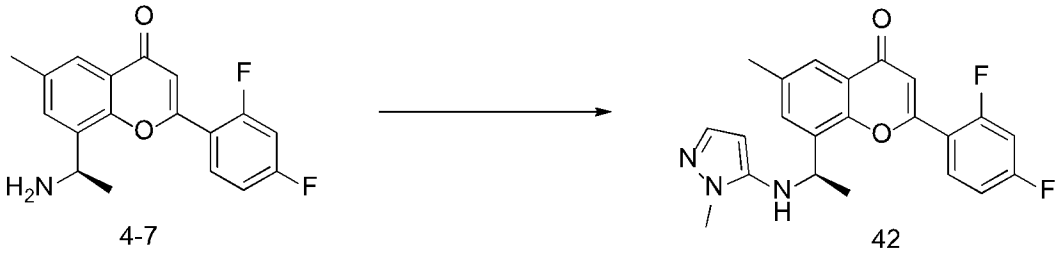
第七步：化合物（R）-2-（(1-（2-（(2-羟基-2-甲基丙基）氨基）-6-甲基-4-氧代-4H-色烯-8-基）乙基）氨基）苯甲酸（化合物 7）的合成



2-6 7

向25mL的反应瓶中加入化合物2-6（30mg,0.08mmol），1-氨基-2-甲基-2-丙醇（10mg,0.11mmol），二乙丙基乙基胺（39mg,0.3mmol）和二氯甲烷，反应加热40℃过夜，反应完毕后直接制备板纯化得到化合物（化合物7, 7mg），收率21%。Ms：411 ($M+H^+$)，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.8(s,1H),8.67 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.17 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 7.6 Hz, 6H) 。

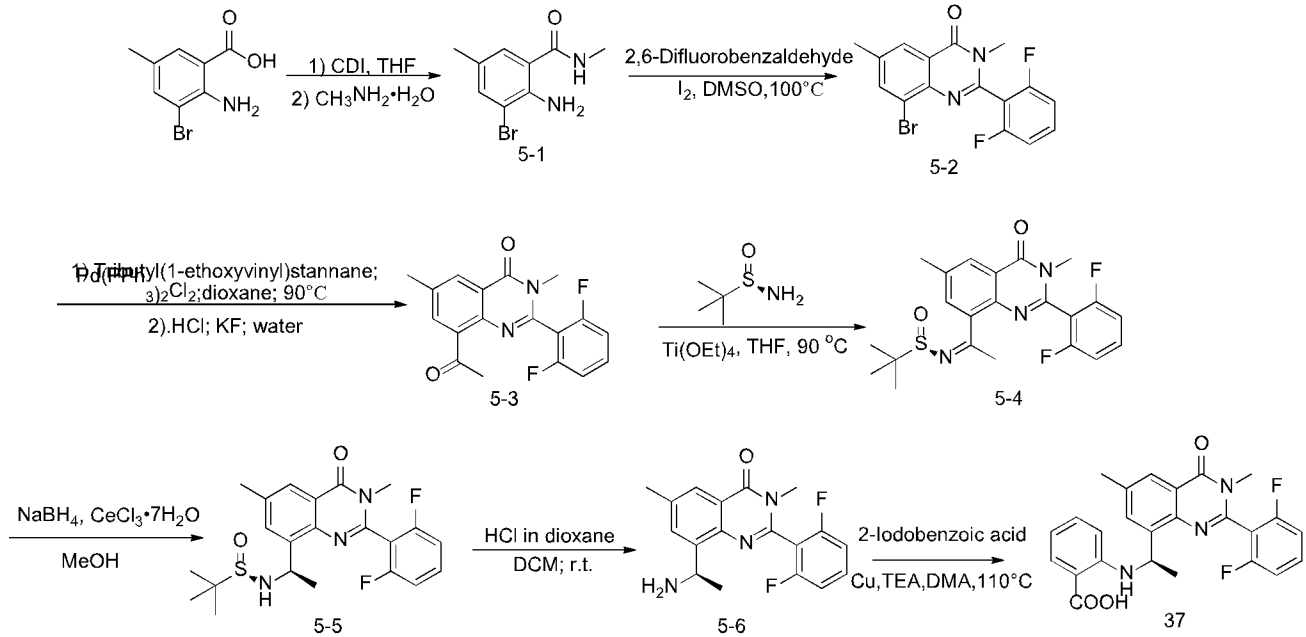
实施例 3：化合物（R）-2-（2,4-二氟苯基）-6-甲基-8-（1-（1-甲基-1H-吡唑-5-基）氨基）乙基）-4H-甲烯-4-酮（化合物 42）的合成



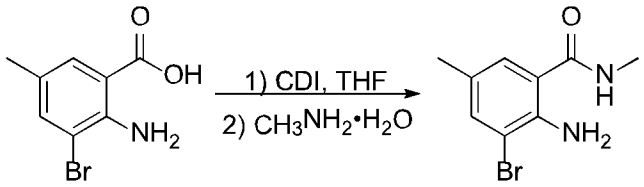
4-7 42

向 25mL 的反应瓶中加入中间体 4-7（合成见通用中间体的合成，20mg, 0.06mmol），5-溴-1-甲基-1H-吡唑（21mg,0.13mmol），叔丁醇钠（18mg,0.19mmol）和甲苯（2mL），氮气置换，加入三(二亚苄基丙酮)二钯（12mg,0.01mmol）和 2-二-叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯（6mg,0.01mmol），反应加热到 100℃，反应过夜，反应完毕后加入水（2mL），乙酸乙酯（3mL x 3 次）萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，浓缩后制备板分离得到目标化合物化合物 42（6mg），收率 25%。Ms：396.1 ($M+H^+$)，1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61-5.52 (m, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.75 – 6.61 (m, 3H), 5.41 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

实施例 4：化合物(*R*)-6-氯-3-((1-(6-氟-2-(5-氟吡啶-2-基)-3-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)乙基)氨基)吡啶甲酸 (化合物 37)的合成



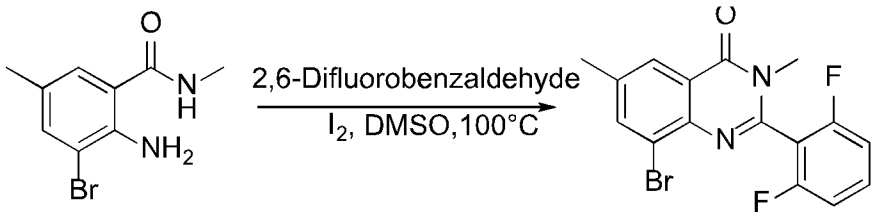
中间体：2-氨基-3-溴-*N*,5-二甲基苯甲酰胺(5-1)的合成



5-1

将 2-氨基-3-溴-5-甲基苯甲酸(200 g, 0.87 mol)溶于 THF(2L)中，分批加入 CDI(156 g, 0.96 mol)，体系逐渐冒泡，反应 2h 后，TLC 检测原料反应完毕，将体系降至 0-10℃，滴加甲胺水溶液(800 mL)，加完撤去冰浴后反应 1 h。TLC 检测中间体反应完全。后处理浓缩有固体析出时，倒入 10 倍四氢呋喃体积的水中打浆，过滤，用水、无水乙醇淋洗滤饼，滤饼旋干得白色固体 **5-1** (204 g, 0.84 mol)，收率 96%。M/S: 243/245($M+H^+$)。

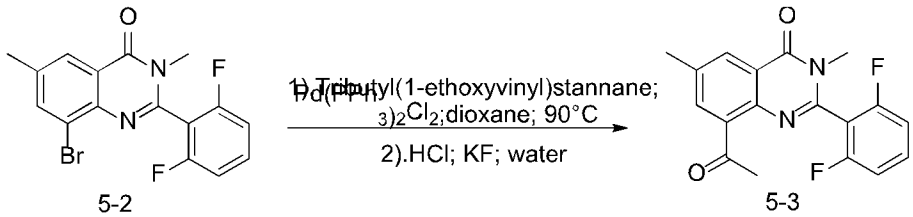
中间体：8-溴-2-(2,6-二氟苯基)-3,6-二甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮 (5-2)的合成



5-1 5-2

将 5-1(2.0 g, 8.26 mmol)，2,6-二氟苯甲醛(1.4 g, 9.91 mmol)和碘单质(2.51 g, 9.91 mmol)依次加入到 DMSO(20 mL)中，100℃搅拌 4 h，LCMS 监测原料反应完毕。后处理冷却后将体系加入到硫代硫酸钠的冰水中，过滤后用乙醇淋洗滤饼，滤饼旋干得类白色固体 **5-2**(2.2 g, 6.04 mmol)，收率 73%。M/S: 365/367($M+H^+$)。

中间体：8-乙酰基-2-(2,6-二氟苯基)-3,6-二甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮 (5-3)的合成

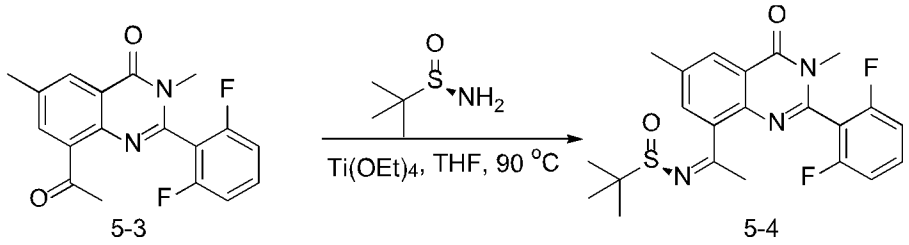


5-2 5-3

将 5-2(2.2 g, 6.04 mmol)，三丁基（1-乙氧基乙烯）锡(2.6 g,7.25 mmol)和二（三苯基膦）二氯化钯(0.48 g, 0.60 mmol)依次加入到无水二氧六环(11 mL)中，氮气置换三次，90℃下反应 6h，TLC 监测原料反应完全，后处理冷却后加入 DCM(20 mL)，再用 2 N HCl 调 pH2~3，搅拌 1~2 h 后，TLC 检测中间体反应完毕，加入 KF 饱和溶解搅拌 1 h，过滤，滤液用 DCM(50 mL×2)萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，浓缩干，得粗品用 EA 打浆过滤，滤饼旋干得到浅黄色固体 **5-3**(1.7 g, 5.18 mmol)，收率 87%。M/S:

329($M+H^+$)。

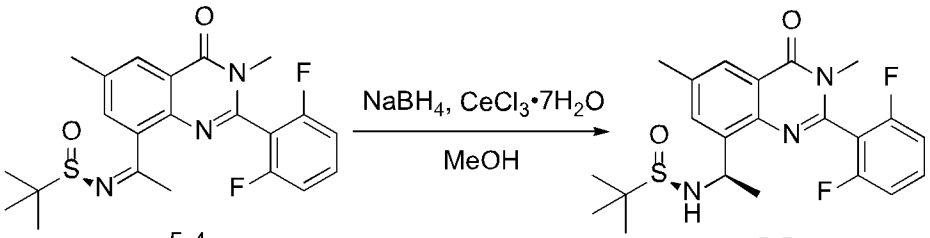
中间体：(*R*,*Z*)-*N*-(1-(2-(2,6-二氟苯基)-3,6-二甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-硫酰胺 (5-4)的合成



5-3 5-4

依次将 5-3(1.7 g, 5.18 mmol)，(*R*)-(+)-叔丁基亚磺酰胺(1.3 g, 10.36 mmol)和钛酸四乙酯(4.7 g, 20.72 mmol)加入到四氢呋喃(8.5 mL)中，90℃下搅拌 12 h，TLC 监测原料反应完毕。后处理冷却后将反应液倒入冰水(85 mL)中，过滤，滤饼用 DCM(50 ml×4)打浆，收集有机相，滤液用 DCM(50 ml×2)萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥，浓缩干。得到黄色油状物 **5-4** 粗品(1.5 g, 3.48 mmol)，可直接用于下一步。M/S: 432($M+H^+$)。

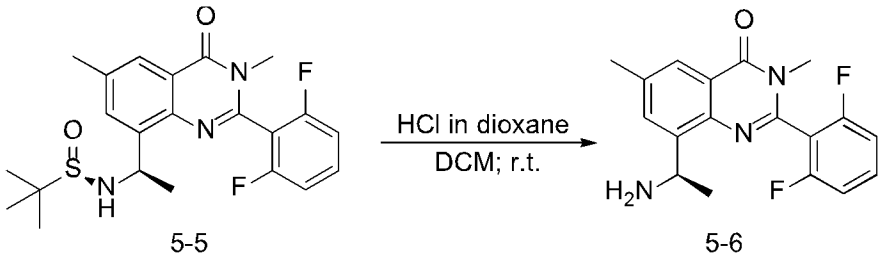
中间体：*N*-((*R*)-1-(2-(2,6-二氟苯基)-3,6-二甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺 (5-5)的合成



5-4 5-5

依次将 **5-4** 粗品(1.5 g, 3.48 mmol)和七水合三氯化铈(0.6 g, 1.74 mmol)依次加入到甲醇(22 mL)中，氮气置换三次，降至-60~-70℃，分批加入硼氢化钠(0.4 g, 10.44 mmol)，加毕保温 30min 后回至室温。TLC 监测原料反应完毕，后处理加入水淬灭，加入 DCM(100 ml×3)萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，浓缩干后柱层析，得黄色固体 **5-5** (0.8 g, 1.85 mmol)。两步收率 36%。M/S: 434($M+H^+$)。

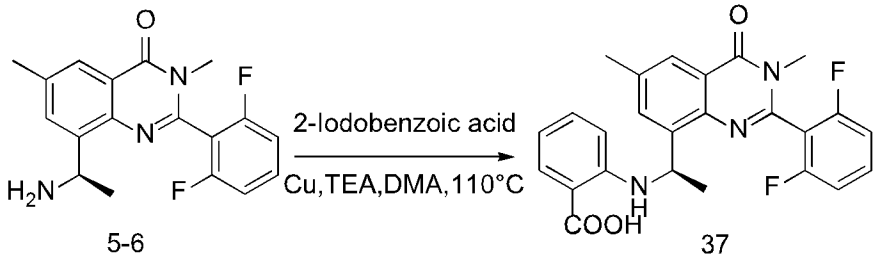
中间体：(*R*)-8-(1-氨基乙基)-2-(2,6-二氟苯基)-3,6-二甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮 (5-6)的合成



5-5 5-6

将 5-5 (0.8 g, 1.85 mmol)溶于二氯甲烷 (4 mL) 中，加入 HCl 的二氧六环溶液(4 N, 2 mL)，室温下搅拌，TLC 监测原料反应完毕，后处理加入水(50 mL)，用碳酸氢钠调节 pH 至 7~8，加入 DCM(50 ml×3)萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，浓缩干得固体 **5-6**(0.58 g, 1.75 mmol)。收率 95%。M/S: 317($M+H^+$)。

化合物：(*R*)-2-((1-(2-(2,6-二氟苯基)-3,6-二甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)乙基)氨基)苯甲酸 (化合物 37)的合成

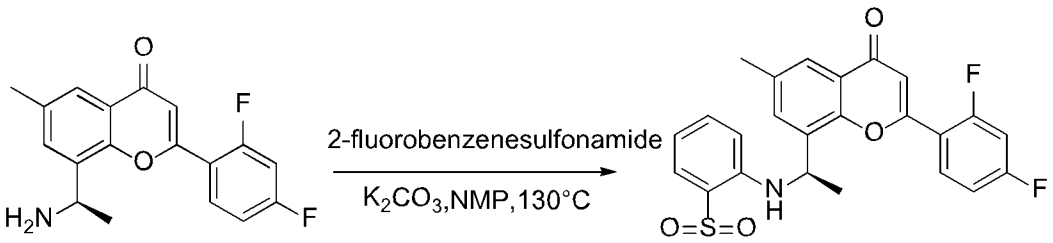


5-6 37

将 5-6(70 mg, 0.21 mmol)，邻碘苯甲酸 (79 mg, 0.32 mmol)，铜粉(21 mg, 0.32 mmol)和三乙胺(43 mg, 0.42 mmol)加入到 DMA(1 mL)中，110℃下搅拌 4 小时，TLC 监测原料反应完毕，后处理加水(10 mL)，EA(10 ml×3)萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩干后柱层析，得白色固体**化合物 37** (35 mg, 0.078 mmol)，收率 37%。M/S: 450($M+H^+$)。

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.11 (td, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.59 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

实施例 5：化合物(*R*)-2-((1-(2-(2,4-二氟苯基)-6-甲基-4-氧代-4*H*-色烯-8-基)乙基)氨基)苯磺酰胺 (化合物 27)的合成



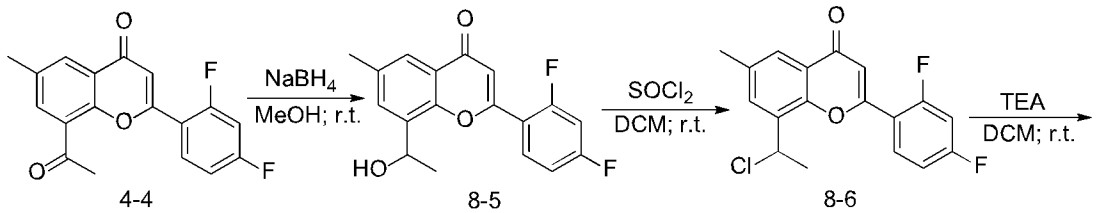
4-7 27

将（*R*）-8-（1-氨基乙基）-2-（2,4-二氟苯基）-6-甲基-4*H*-色烯-4-酮(合成见通用中间体的合成，30 mg, 95.14 μmol),2-氟苯磺酰胺(25 mg, 142.71 μmol),碳酸钾 (26 mg, 190.28 μmol)加入到 NMP(1 mL)中，130℃下搅拌 4 小时，TLC 监测，原料反应完毕，后处理加水(20 mL)，EA(10 ml×3)萃取，有机相，用无水硫酸钠干燥，浓缩干后柱层析，得白色固体**化合物 27** (20 mg,

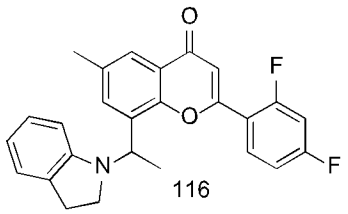
45.51 μmol)，收率 45%。M/S: 471($M+H^+$)。

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.01 (s, 1H), 8.02– 7.92 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.63 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

实施例 6：2-(2,4-二氟苯基)-8-(1-(吲哚啉-1-基)乙基)-6-甲基-4*H*-苯并吡喃-4-酮(化合物 116)的合成

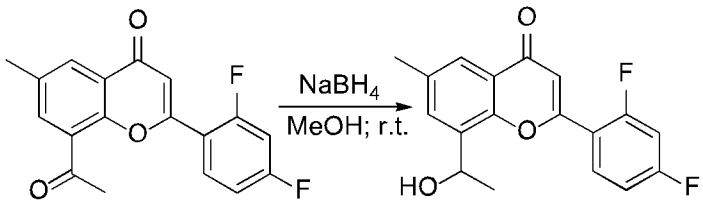


4-4 8-5 8-6



116

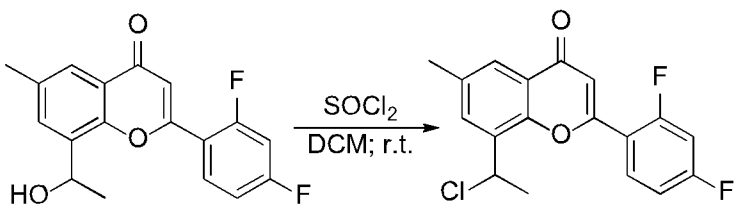
第一步：中间体 2-(2,4-二氟苯基)-8-(1-羟基乙基)-6-甲基-4H-吲哚啉-4-酮(8-5)的合成



4-4 8-5

操作：将化合物 4-4(合成见通用中间体的合成，314 mg; 1mmol)溶于甲醇(5ml)中, 冰水浴下加入硼氢化钠(114mg; 3mmol)，自然回升至室温，搅拌过夜。TLC 监测，反应结束后倒入氯化铵饱和溶液，二氯甲烷(10mL×3)萃取，无水硫酸钠干燥，旋干。得纯品化合物 8-5(273mg; 0.86mmol)，收率 86%。Ms:317 ($M+H^+$)

第二步：中间体 8-(1-氯乙基)-2-(2,4-二氟苯基)-6-甲基-4*H*-吲哚啉-4-酮（8-6）的合成；

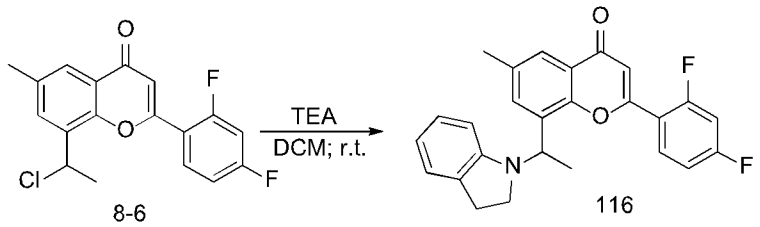


8-5 8-6

操作：将化合物 8-5(273 mg; 0.86 mmol)溶于 DCM(3ml)中, 室温搅拌下

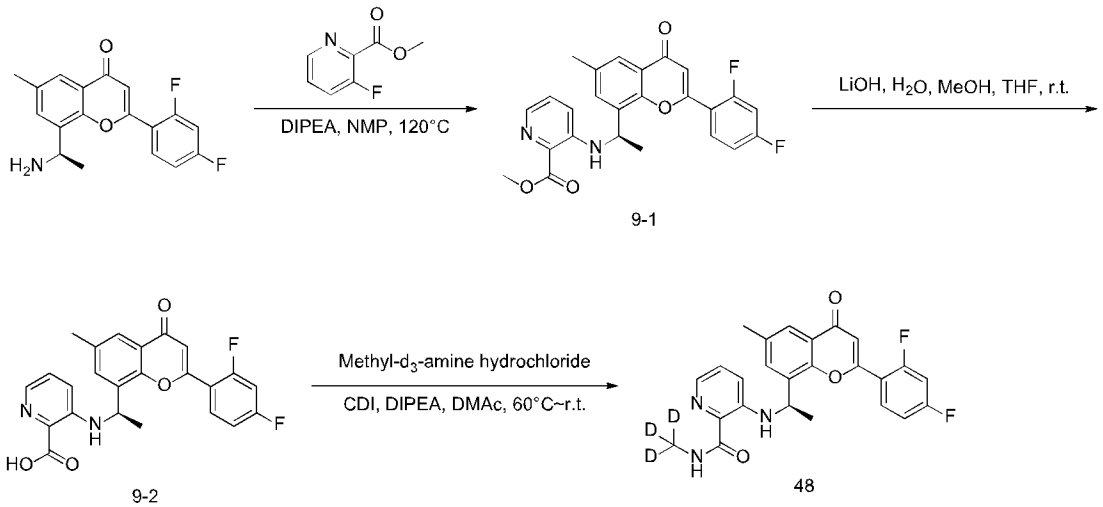
加入氯化亚砜(113mg; 0.95 mmol)，搅拌过夜。TLC 监测，反应结束后拌样，柱层析。得纯品化合物 8-6(280 mg; 0.86mmol)，收率 84%。Ms:335 ($M+H^+$)

第三步：目标化合物 2-(2,4-二氟苯基)-8-(1-(吲哚啉-1-基)乙基)-6-甲基-4*H*-苯并吡喃-4-酮(**化合物 116**)的合成；

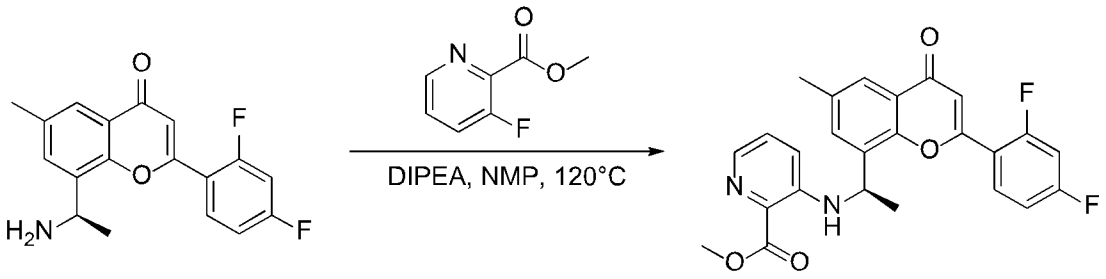


操作：将化合物8-6(50 mg; 0.15 mmol)溶于DCM(1ml)中, 室温搅拌下依次加入吲哚啉 (20 mg; 0.17 mmol)，三乙胺(18 mg; 0.18 mmol)搅拌过夜。TLC监测，反应结束后，柱层析。得纯品化合物116 (30 mg; 0.07mmol)，收率48%。Ms:418 ($M+H^+$)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.02 (td, J = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 11.9, 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.93-6.84 (m, 1H), 6.77 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.59-6.47 (m, 1H), 6.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.37 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.91-2.77 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

实施例 7：化合物(*R*)-3-((1-(2-(2,4-二氟苯基)-6-甲基-4-氧代-4*H*-色烯-8-基)乙基)氨基)-*N*-(甲基-d_3)吡啶酰胺(化合物 48) 的合成



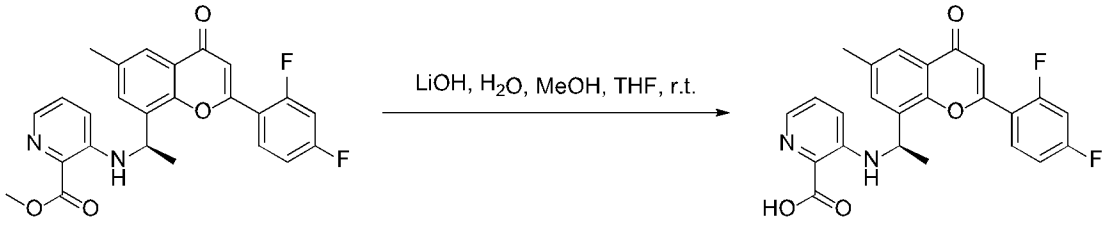
第一步：中间体(*R*)-3-((1-(2-(2,4-二氟苯基)-6-甲基-4-氧代-4*H*-色烯-8-基)乙基)氨基)吡啶甲酸甲酯(9-1)的合成



9-1

操作：将 (*R*)-8-(1-氨基乙基)-2-(2,4-二氟苯基)-6-甲基-4*H*-色烯-4-酮(200 mg, 0.63 mmol)、3-氟吡啶甲酸甲酯(197 mg, 1.27 mmol)、*N*,*N*-二异丙基乙胺(246 mg, 1.90 mmol)加入 *N*-甲基吡咯烷酮(2 mL)中，升温至 120℃搅拌反应过夜，将反应体系降至室温，加乙酸乙酯(10 mL)稀释，用水(20 mL×2)洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析纯化得到 110 mg 产品(中间体 9-1)，收率：38.5%。 Ms： 451.1($M+H^+$)。

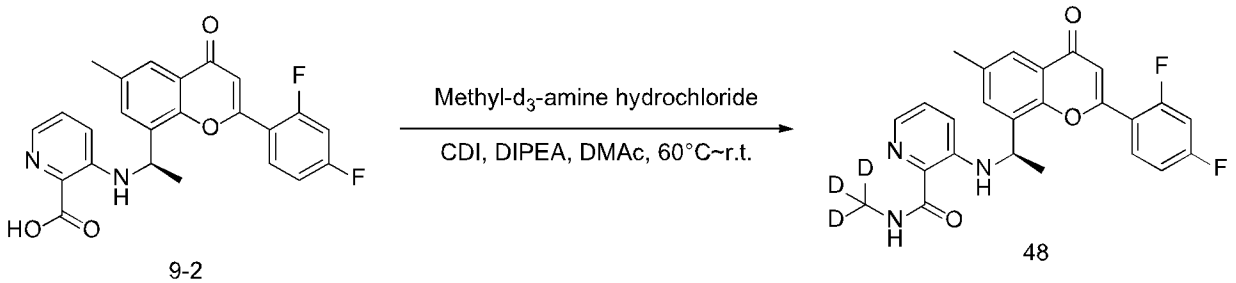
第二步：中间体(*R*) -3-((1-(2-(2,4-二氟苯基)-6-甲基-4-氧代-4*H*-色烯-8-基)乙基)氨基)吡啶甲酸(9-2)的合成



9-1 9-2

操作：将中间体 9-1(90 mg, 0.2 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)中，加入一水合氢氧化锂(84 mg, 2.0 mmol)，水(1 mL), 甲醇(1 mL),室温下搅拌反应 4 小时，用 0.5N 盐酸调节 pH 至 3 左右，二氯甲烷(15 mL×2)萃取，有机层用无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析纯化得到 60 mg 产品(中间体 9-2)，收率 68.8%。Ms：437.2($M+H^+$)。

第三步：化合物(*R*)-3-((1-(2-(2,4-二氟苯基)-6-甲基-4-氧代-4*H*-色烯-8-基)乙基)氨基)-*N*-(甲基-d_3)吡啶酰胺(**化合物 48**) 的合成

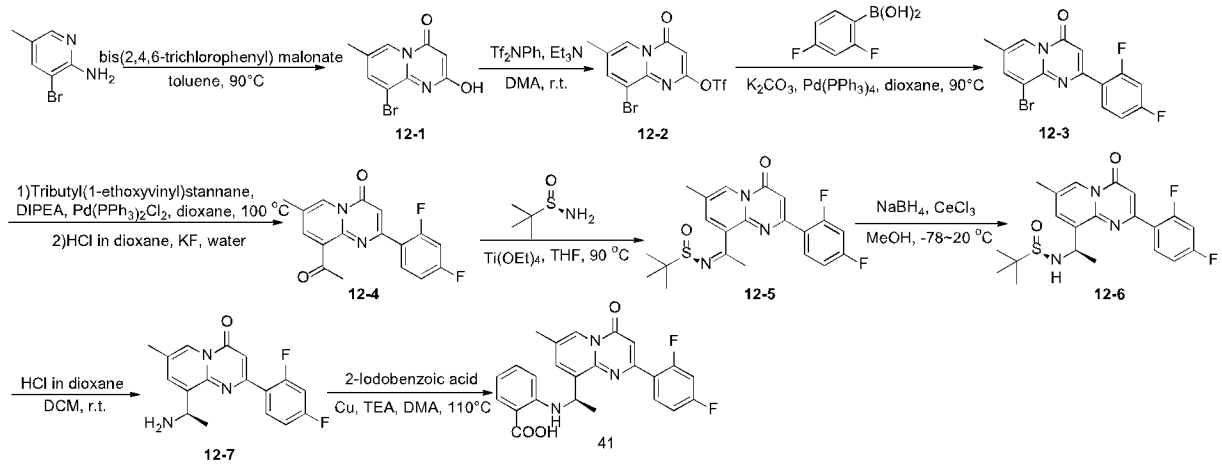


9-2 48

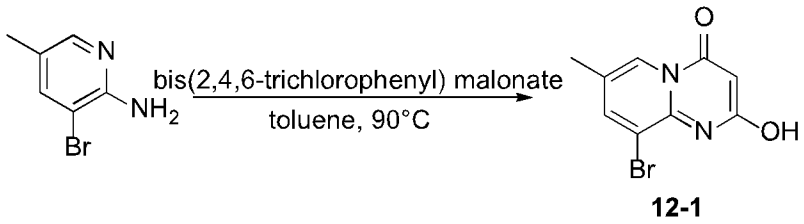
操作：将中间体9-2(24 mg, 0.06 mmol)溶于*N*,*N*-二甲基乙酰胺(0.5 mL)中，加入*N*,*N*'-羰基二咪唑(10 mg, 0.06 mmol)，升温至60℃反应1小时，降至

室温，向反应体系中加入*N*,*N*-二异丙基乙胺(14 mg, 0.11 mmol)，氘代甲胺盐酸盐(12 mg, 0.17 mmol)，室温下搅拌反2小时，加乙酸乙酯(10 mL)稀释，用水(20 mL×2)洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析纯化得到13 mg产品(化合物48)，收率：52.2%。Ms：453.2($M+H^+$)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.14 (td, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.8, 1.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.20 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

实施例 8：化合物(*R*)-2-((1-(2-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-4-氧代-4*H*-吡啶并[1，2-a]嘧啶-9-基)乙基)氨基)苯甲酸 (化合物 41)的合成



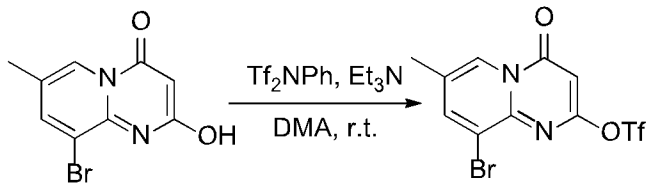
中间体：9-溴-2-羟基-7-甲基-4*H*-吡啶并[1，2-a]嘧啶-4-酮(**12-1**)的合成



12-1

将 2-氨基-3-溴-5-甲基吡啶(1.87 g，10.0 mmol)、2,4,6-三氯苯基马来酸二酯(5.56 g，12.0 mmol)依次加入甲苯(19 mL)中，90℃反应 4 小时，TLC 检测反应完全。冷却至室温，过滤，固体用石油醚(20 mL)淋洗，固体旋干得**12-1**(2.00 g, 0.79 mol)，收率 79%。M/S:255.0 ($M+H^+$)。

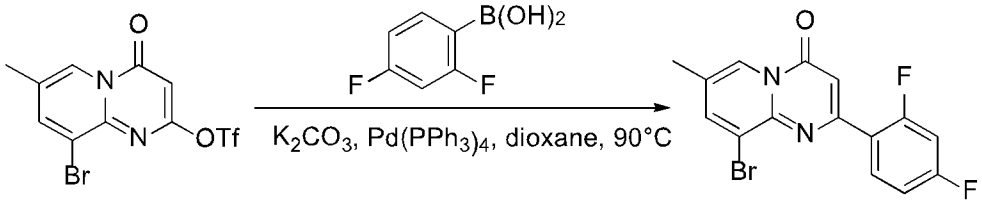
中间体：9-溴-7-甲基-4-氧代-4*H*-吡啶并[1，2-a]嘧啶-2-基三氟甲磺酸酯(**12-2**)的合成



12-1 12-2

将 12-1(2.00 g, 7.9 mmol)、N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺(5.64 g，15.8 mmol)、三乙胺(1.60 g，15.8 mmol)依次加入 DMA(20 mL)中，室温反应 4 小时，TLC 检测反应完全，向反应体系中加入水(20 mL)，乙酸乙酯(20 mL)萃取，有机层浓缩干，柱层析纯化得 **12-2**(2.2 g, 5.7 mmol)，收率 72%。M/S: 386.9($M+H^+$)。

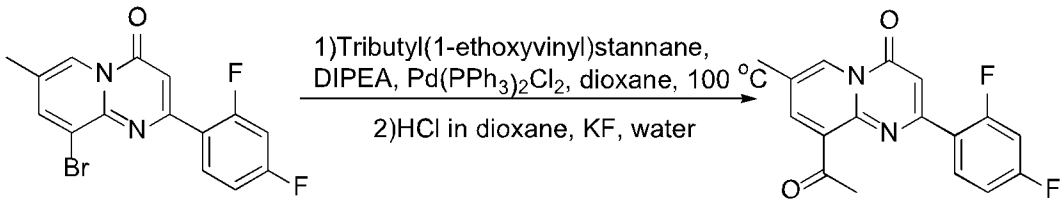
中间体：9-溴-2-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-4*H*-吡啶并[1，2-a]嘧啶-4-酮 (**12-3**)的合成



12-2 12-3

将 12-2(2.2 g, 5.7 mmol)、2,4-二氟苯硼酸(1.8 g, 11.4 mmol)、碳酸钾(1.6 g, 11.4 mmol)、四三苯基膦钯(0.7 g, 0.6 mmol)依次加入 1,4-二氧六环(22 mL)中，90℃反应过夜，TLC 检测反应完全，冷却至室温，向反应体系中加入水(20 mL)，乙酸乙酯(20 mL)萃取，有机层浓缩干，柱层析纯化得 **12-3**(1.5 g，4.3 mmol)，收率 75%。M/S: 351.0($M+H^+$)。

中间体：9-乙酰基-2-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-4*H*-吡啶并[1，2-a]嘧啶-4-酮 (**12-4**)的合成

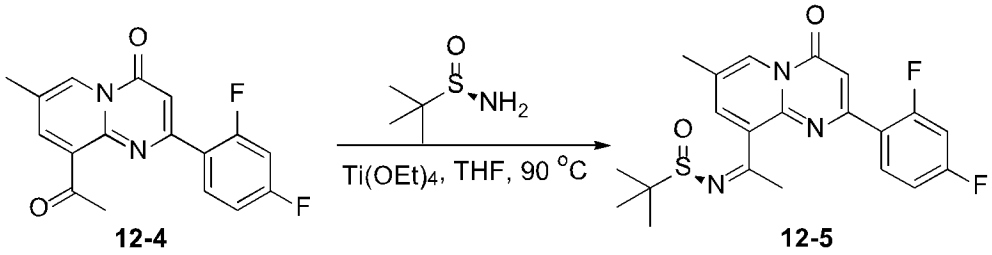


12-3 12-4

将 12-3(1.5 g, 4.3 mmol)，三丁基(1-乙氧基乙烯)锡(2.3 g, 6.5 mmol)，$Pd(PPh_3)Cl_2$(0.28 g, 0.4 mmol)，DIPEA(1.1 g, 8.6 mmol)依次加入到无水 DMA(15 mL)中，氮气保护，100℃下反应 2h，TLC 检测反应完全。冷却至室温，加入 4N HCl/dioxane 调 pH2~3，加入水(1 mL)，搅拌 2 h 后，TLC 检测反应完全。加入 KF 饱和溶解搅拌 2 h，过滤，乙酸乙酯(20 mL×2)萃取，固体用乙酸乙酯(20 mL)打浆，过滤，合并有机层用无水硫酸钠干燥，过

滤，有机层浓缩干，柱层析纯化得 **12-4**(1.3 g, 4.1 mmol)，收率 95%。M/S: 315.1($M+H^+$)。

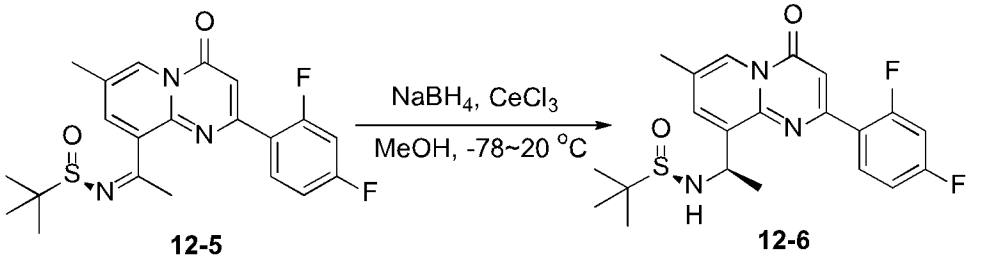
中间体：(*R,Z*)-N-(1-(2-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-4-氧代-4*H*-吡啶并[1，2-a]嘧啶-9-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺(**12-5**)的合成



12-4 **12-5**

依次将 12-4(1.3 g, 4.1 mmol)，(*R*)-(+)-叔丁基亚磺酰胺(1.0 g, 8.2 mmol)和钛酸四乙酯(4.7 g, 20.5 mmol)加入到 THF(13 mL)，90℃反应过夜，TLC 检测反应完全。冷却至室温，加入乙酸乙酯(20 mL)稀释，加入水(10 mL)过滤，分液，水层用乙酸乙酯(20 ml×2)萃取。合并有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，有机层浓缩干，柱层析纯化得 **12-5**(1.6 g, 3.8 mmol)，收率 93%。M/S: 418.1($M+H^+$)。

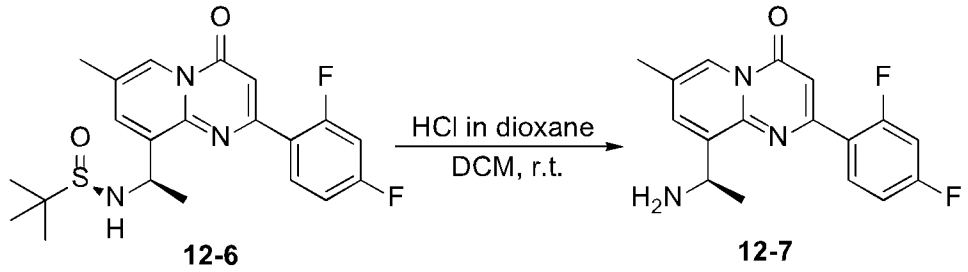
中间体：(*R*) -N-((*R*)-1-(2-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-4-氧代-4*H*-吡啶并[1，2-a]嘧啶-9-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺 (**12-6**)的合成



12-5 **12-6**

依次将 12-5(1.6 g, 3.8 mmol)，$CeCl_3 \cdot 7H_2O$(0.6 g, 1.9 mmol)依次加入到 MeOH(32 mL)中，氮气保护，降至-60~-70℃，分批次加入 $NaBH_4$(0.4 g, 11.4 mmol)，加完后，自然升温至室温，TLC 检测反应完全。加入水(20 mL)和乙酸乙酯(40 mL×2)萃取，合并有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，有机层浓缩干，柱层析纯化得 **12-6**(1.0 g, 2.4 mmol)，收率 63%。M/S: 420.1($M+H^+$)。

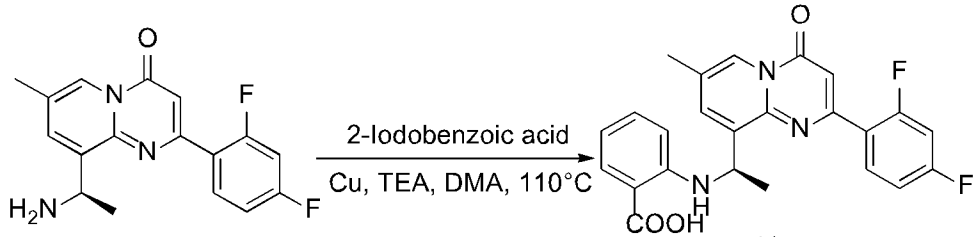
中间体：(*R*) -9-(1-氨基乙基)-2-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-4*H*-吡啶并[1，2-a]嘧啶-4-酮(**12-7**)的合成



12-6 12-7

将 12-6(1.0 g, 2.4 mmol)溶于 DCM 中(2 mL)，加入 HCl 的二氧六环溶液(4N, 2 mL)，室温下搅拌，TLC 检测反应完全，加入水(10 mL)，分液，除去有机层，水相用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 7~8，DCM(2 mL×2)萃取，合并有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，有机层浓缩干得 **12-7** (0.63 g, 2.0 mmol)。收率 83%。M/S: 316.1($M+H^+$)。

化合物：(*R*)-2-((1-(2-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-4-氧代-4*H*-吡啶并[1，2-a]嘧啶-9-基)乙基)氨基)苯甲酸 (**化合物 41**)的合成

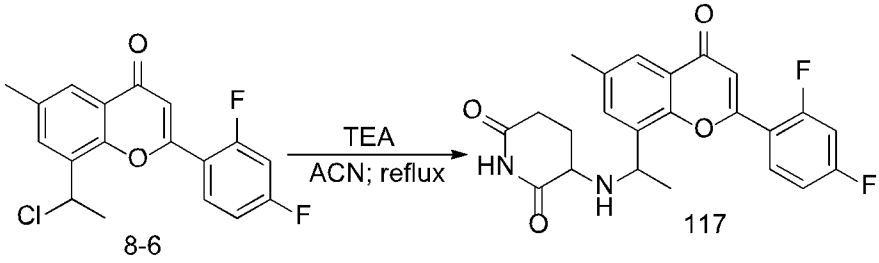


12-7 41

将 12-7(63 mg, 0.2 mmol)、邻碘苯甲酸(99 mg, 0.4 mmol)、铜粉(25 mg, 0.4 mmol)、三乙胺(60 mg, 0.6 mmol)加入 DMA(1 mL)中，氮气保护，110℃下搅拌 4 小时，TLC 检测反应完全，加水(2 mL)，乙酸乙酯(1 ml×2)萃取，合并有机层浓缩干，柱层析纯化得**化合物 41** (60 mg, 0.14 mmol)，收率 70%。M/S: 436.1($M+H^+$)。

HNMR：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.78 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 – 8.26 (m, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.55 – 5.44 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

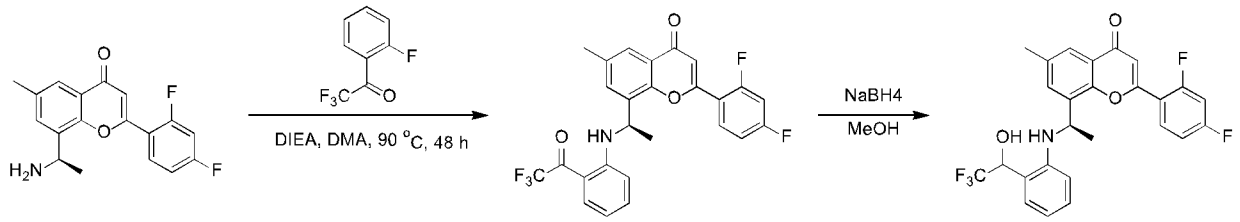
实施例 9：化合物 3-((1-(2-(2,4-二氟苯基)-6-甲基-4-氧代-4H-吲哚啉-8-基)乙基)氨基)哌啶-2,6-二酮(化合物 117)的合成



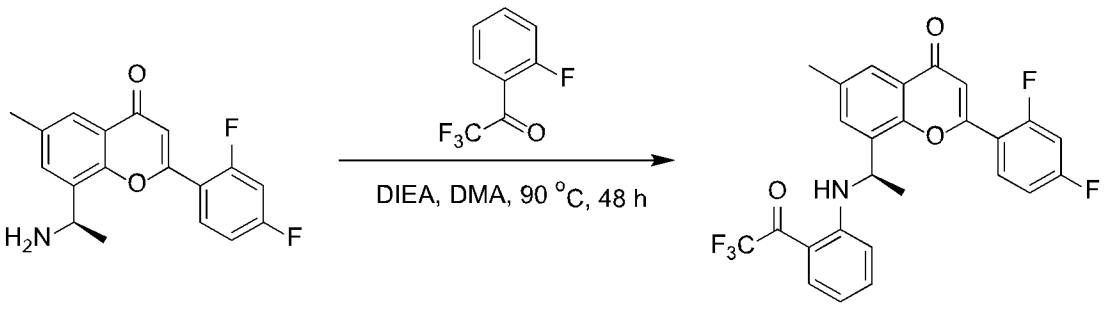
第一步：目标化合物 3-((1-(2-(2,4-二氟苯基)-6-甲基-4-氧代-4H-吲哚啉-8-基)乙基)氨基)哌啶-2,6-二酮(化合物 117)的合成

操作：将化合物 8-6(合成见实施例 6 中间体 8-6 的合成，50 mg; 0.15 mmol)溶于乙腈(1ml)中, 室温搅拌下依次加入 3-氨基-2,6-哌啶二酮 (22 mg; 0.17 mmol)，三乙胺(18 mg; 0.18 mmol)，然后升温至 90℃，搅拌过夜。TLC 监测，反应结束后，柱层析。得纯品化合物 117 (35 mg; 0.08mmol)，收率 55%。Ms:427 ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.67 (s, 1H), 8.08 (tdd, J = 9.0, 6.3, 3.1 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (ddd, J = 11.6, 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (tt, J = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.87 – 4.38 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.47 – 2.38 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

实施例 10：化合物 2-（2,4-二氟苯基）-6-甲基-8-（（1R）-1-（（2-（2,2,2-三氟-1-羟乙基）苯基）氨基）乙基）-4*H*-甲烯-4-酮（化合物 57）的合成



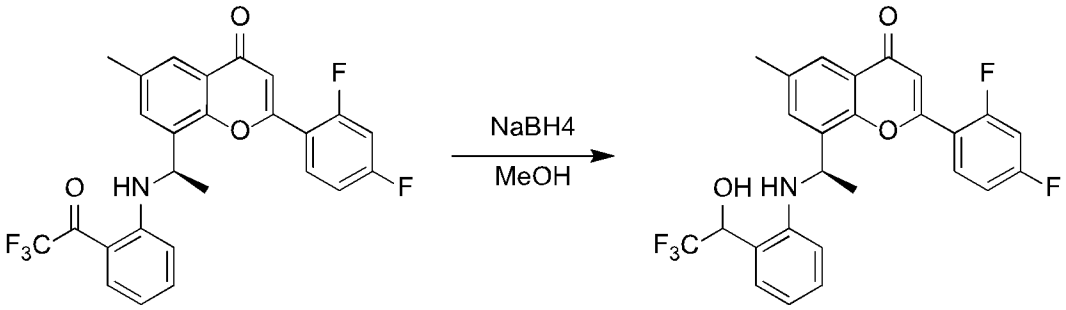
第一步：（R）-2-（2,4-二氟苯基）-6-甲基-8-（1-（（2-（2,2,2-三氟乙酰基）苯基）氨基）乙基）-4*H*-甲烯-4-酮（**16-1**）的合成



操作：将 4-7 (合成见通用中间体的合成，0.1 g, 317.14 umol)、 2,2,2-三

氟-1-（2-氟苯基）乙烷-1-酮 (121.85 mg, 634.28 umol) 与 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (81.98 mg, 634.28 umol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (5.0 mL) 中，反应在氮气保护下 95 ℃ 搅拌 48 小时，TLC 监测，反应进行完毕，加入食盐水(10.0 mL)，用 EA (10 mL×3)萃取，合并有机相无水硫酸钠干燥，旋干，粗品进行柱纯化得到 **16-1** (76.0 mg, 155.92 umol)，收率 49%。Ms：488.1($M+H^+$)

第二步：化合物 2-（2,4-二氟苯基）-6-甲基-8-（（1R）-1-（（2-（2,2,2-三氟-1-羟乙基）苯基）氨基）乙基）-4*H*-甲烯-4-酮（**化合物 57**）的合成

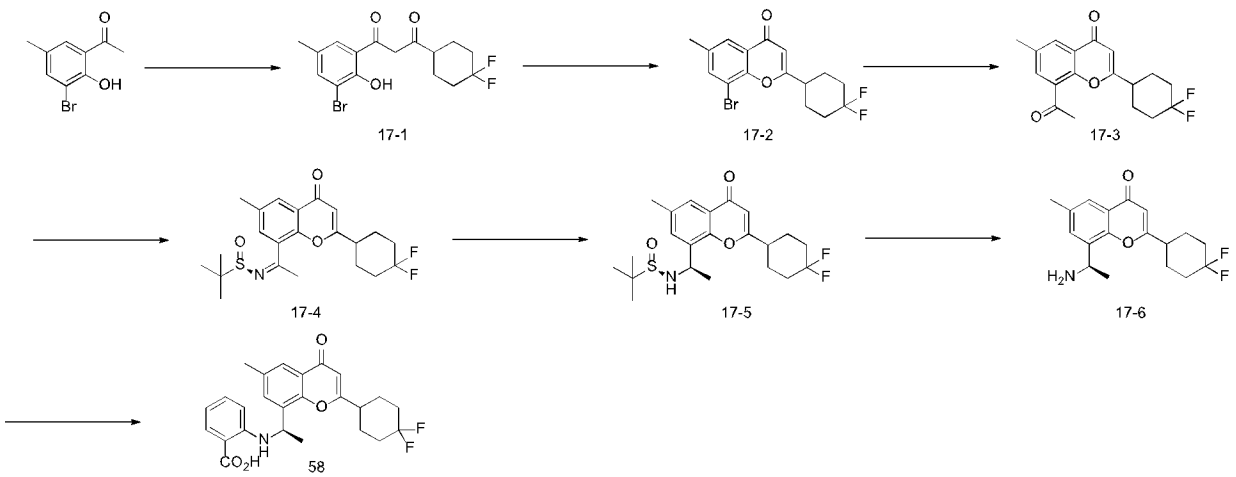


16-1 57

操作：将 16-1 (70.0 mg, 143.61 umol)溶于甲醇(5.0 mL)中，加入硼氢化钠(10.87 mg, 287.22 umol)。反应室温搅拌 2 小时，TLC 监测，反应进行完毕，将反应液直接进行柱纯化得到**化合物 57** (30.0 mg, 61.29 umol)，收率 42%。Ms：490.1($M+H^+$)

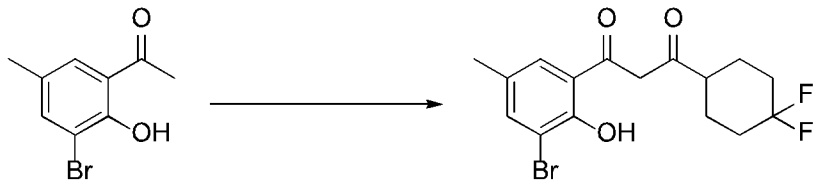
HNMR：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.11 (td, J = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.38 – 7.23 (m, 2H), 6.97 (q, J = 6.5, 5.4 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.56 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

实施例 11：化合物（R） -2-（（1-（2-（4,4-二氟环己基）-6-甲基-4-氧代-4H-色烯-8-基）乙基）氨基）苯甲酸（化合物 58）的合成



第一步：中间体 1-（3-溴-2-羟基-5-甲基苯基）-3-（4,4-二氟环己基）丙

烷-1,3-二酮（17-1）的合成



17-1

向 100mL 的反应瓶中加入化合物 1-（3-溴-2-羟基-5-甲基苯基）乙烷-1-酮（1.3g,5.7mmol）和四氢呋喃（15mL），-70℃下滴加入双三甲基硅基胺基锂（1M,34.2mL,34.2mmol），在该温度下反应一个小时。在 50 mL 的反应瓶中加入化合物 4,4-二氟环己烷-1-甲酸（1.1g,6.8mmol），N,N-二甲基甲酰胺（1 滴）和二氯甲烷（20mL），冰浴下滴加入草酰氯（0.73g,8.6mmol），反应常温 1 个小时，浓缩后加入四氢呋喃（10mL），将其滴入-70℃的反应液中，反应过夜，反应完毕后用 1N 盐酸调节 pH=5-6,用乙酸乙酯（30mL X3 次）萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，浓缩后过硅胶柱得到中间体 17-1（0.97g），收率 45%。Ms：375.1,377.1 ($M+H^+$)

第二步：中间体 8-溴-2-（4,4-二氟环己基）-6-甲基-4H-色烯-4-酮（17-2）的合成



17-1 17-2

向 50mL 的反应瓶中加入化合物 17-1（970mg,2.6mmol），浓硫酸（2mL）和醋酸（10mL），反应液加热到 100℃反应，反应完毕后冷却到室温，加入水（10mL），用乙酸乙酯（10mL x 3 次）萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，浓缩后过硅胶柱得到中间体 17-2（870mg），收率 94%。Ms：357.1,359.1 ($M+H^+$)

第三步：中间体 8-乙酰基-2-（4,4-二氟环己基）-6-甲基-4H-色烯-4-酮（17-3）的合成

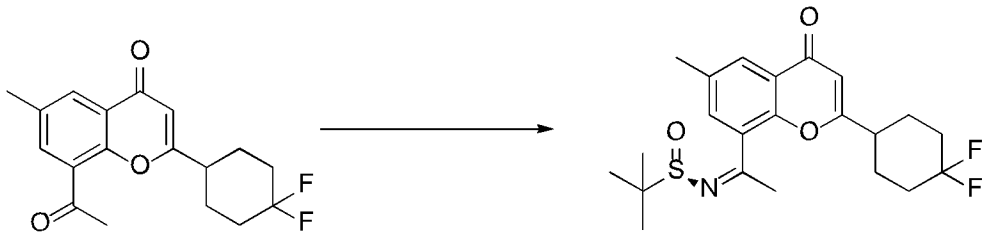


17-2 17-3

向 100mL 的反应瓶中加入化合物 17-2（870 mg, 2.5mmol），三丁基(1-

乙氧基乙烯)锡（1.3g, 3.7mmol），二乙丙基乙基胺（945mg, 7.3mmol）和二氧六环（10mL），氮气置换后加入四(三苯基膦)钯（282mg, 0.24mmol），反应加热到 95℃反应过夜，反应完毕后冷却至室温，加入 6N 稀盐酸（5mL），搅拌 1 个小时，再加入饱和的氟化钾水溶液（15mL），搅拌 1 个小时，过滤，滤饼用乙酸乙酯（20mL）洗涤 3 次，分液，有机层无水硫酸钠干燥，浓缩后过硅胶柱得中间体 17-3（670mg），收率 84%。Ms：321.1 ($M+H^+$)

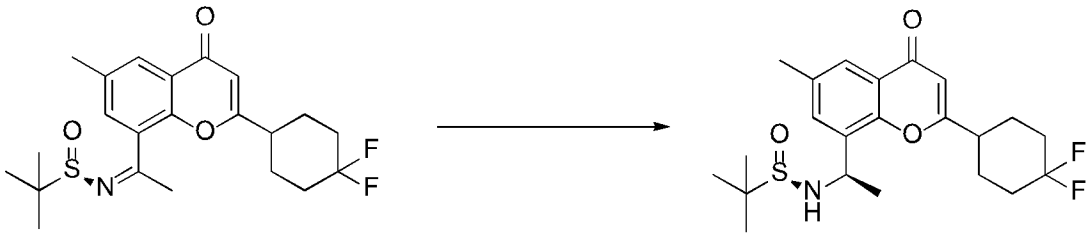
第四步：中间体（R，Z）-N-（1-（2-（4,4-二氟环己基）-6-甲基-4-氧代-4H-色烯-8-基）亚乙基）-2-甲基丙烷-2-磺酰胺（17-4）的合成



17-3 17-4

向 50mL 的反应瓶中加入化合物 17-3（670mg, 2.1mmol），（R）-叔丁基亚磺酰胺（507mg, 4.2mmol），钛酸四异丙酯（2.4g, 8.4mmol）和四氢呋喃（15mL）,氮气置换，加热回流过夜，反应完成后冷却至室温，加入饱和食盐水（10mL）搅拌 0.5 小时，过滤，滤饼用乙酸乙酯（10mL）洗涤 3 次，分液，有机层合并，无水硫酸钠干燥，浓缩后过硅胶柱得中间体 17-4（780mg），收率 88%。Ms：424.1 ($M+H^+$)

第五步：中间体（R） -N-（（R）-1-（2-（4,4-二氟环己基）-6-甲基-4-氧代-4H-色烯-8-基）乙基）-2-甲基丙烷-2-磺酰胺（17-5）的合成

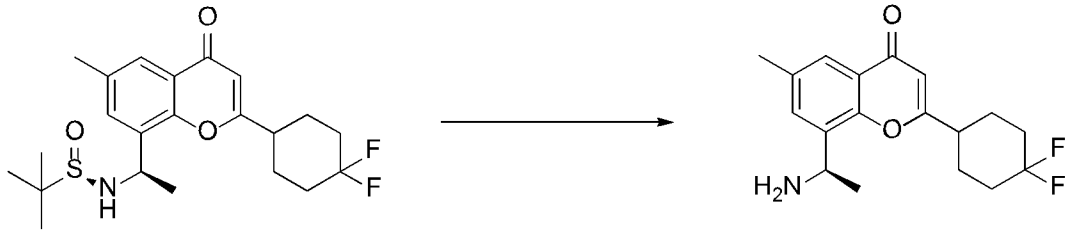


17-4 17-5

向 50mL 的反应瓶中加入化合物 17-4（780mg, 1.8mmol），七水三氯化铈（343mg, 0.9mmol）和甲醇（10mL），搅拌下冷却到-70℃，滴加硼氢化钠（210mg, 5.5mmol）的甲醇（2mL）溶液，滴加完毕后自然升温，过夜，加入乙酸乙酯，过滤，滤液旋蒸后加入乙酸乙酯，再过滤，滤液浓缩后过硅胶柱得中间体 17-5（500mg），收率 65%。Ms：426.1 ($M+H^+$)

第六步：中间体（（R） -8-（1-氨基乙基）-2-（4,4-二氟环己基）-6-甲

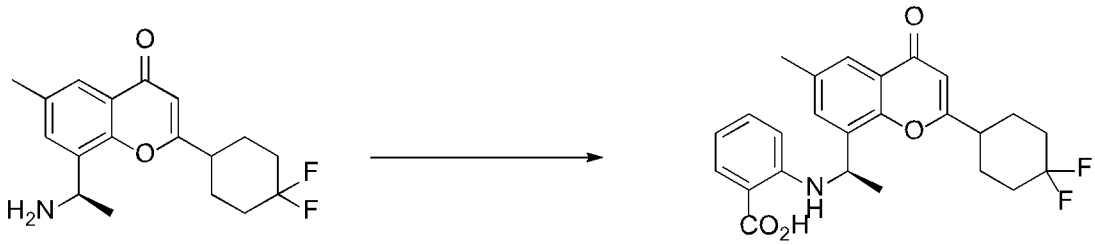
基-4H-色烯-4-酮（17-6）的合成



17-5 17-6

向 25mL 的反应瓶中加入化合物 17-5（500mg, 1.2mmol）和乙酸乙酯（5mL），搅拌下加入氯化氢二氧六环溶液（5mL），反应室温搅拌直到完成，浓缩溶剂，加入碳酸氢钠水溶液（5mL），用二氯甲烷（5mL x3 次）萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，浓缩后得中间体 17-6（250mg），收率 65%。Ms：322.1 ($M+H^+$)

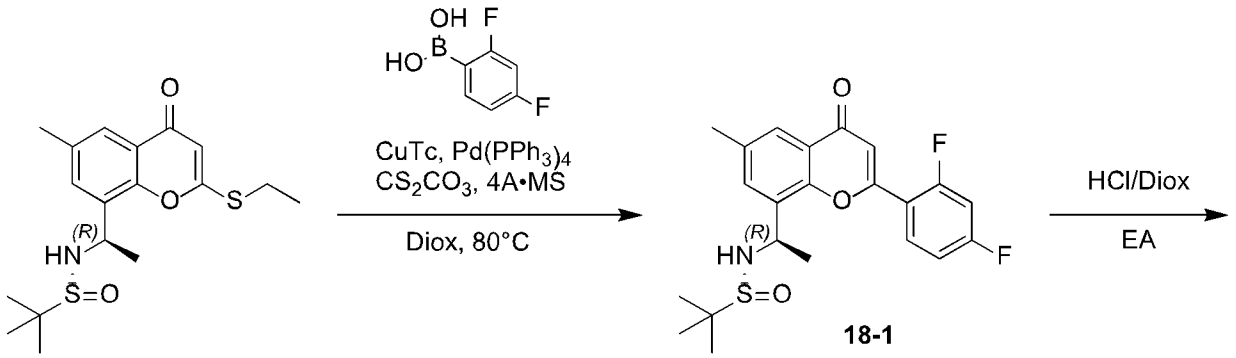
第七步：化合物（R） -2-（(1-（2-（4,4-二氟环己基）-6-甲基-4-氧代-4H-色烯-8-基）乙基）氨基）苯甲酸（**化合物 58**）的合成

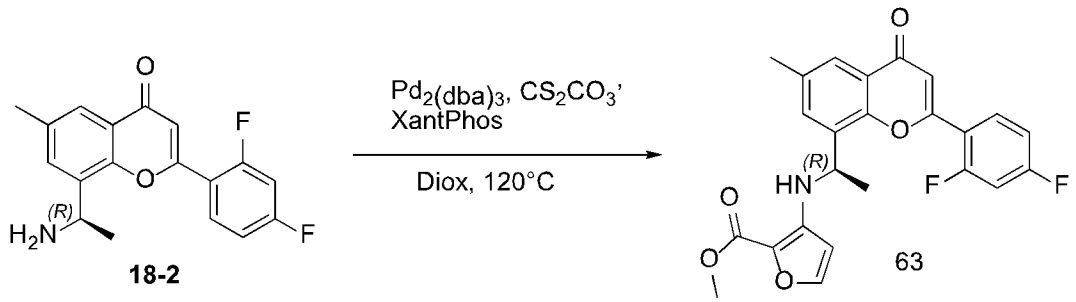


17-6 58

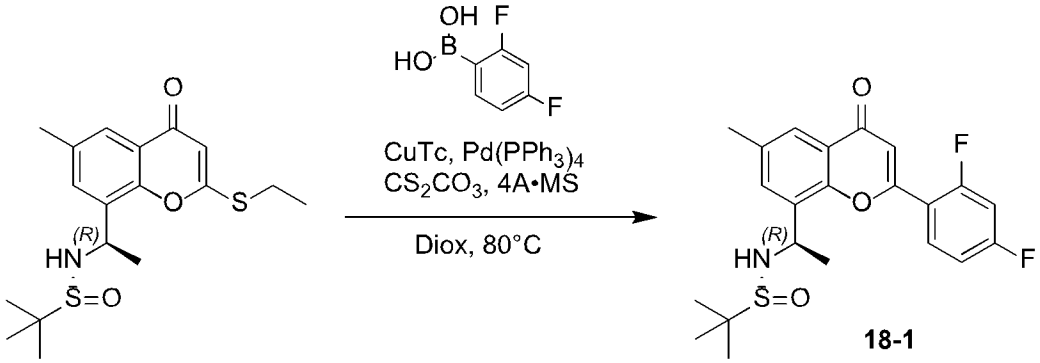
向25mL的反应瓶中加入化合物17-6（60mg, 0.19mmol），邻碘苯甲酸（72mg,0.29mmol），三乙胺（38mg,0.38mml）和N,N-二甲基乙酰胺（1mL），氮气置换，加入铜粉（12mg,0.19mmol），加热到110℃反应大约1-2个小时，反应完毕后冷却到室温，用1N 盐酸水溶液调节pH=4-5，加入乙酸乙酯（5mL），分液，合并有机层，无水硫酸钠干燥，浓缩后制备板纯化后得到化合物（**化合物58**, 18mg），收率21%。Ms：442.1 ($M+H^+$），^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.78 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.28 – 7.16 (m, 1H), 6.54 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.13 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22 – 1.64 (m, 9H), 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

实施例 12：化合物（R）-3-（(1-（2-（2,4-二氟苯基）-6-甲基-4-氧代-4H-色烯-8-基）乙基）氨基）呋喃-2-甲酸甲酯 (化合物 63)的合成



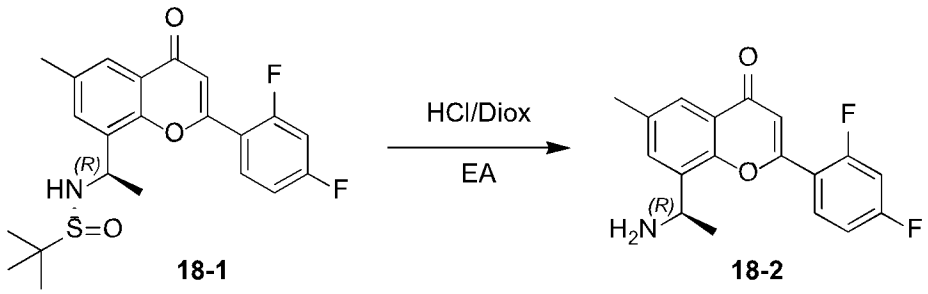


第一步：中间体（R） -N-（（R）-1-（2-（2,4-二氟苯基）-6-甲基-4-氧代-4H-色烯-8-基）乙基）-2-甲基丙烷-2-磺酰胺(18-1)的合成



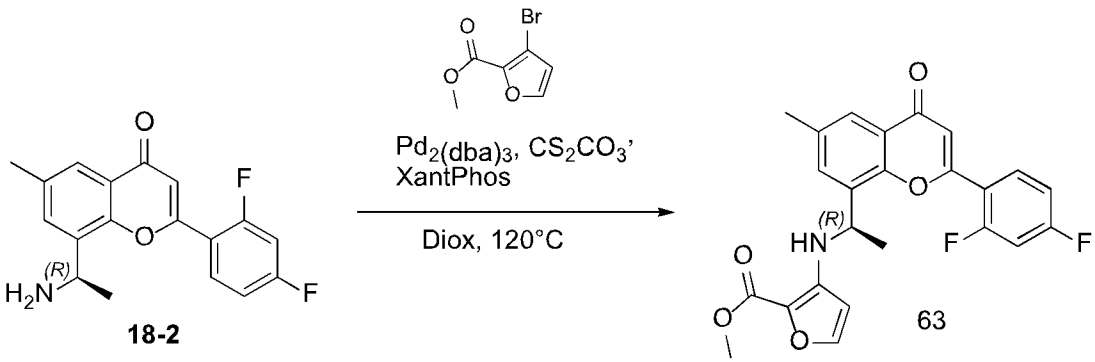
将（R） -N-（（R）-1-（2-（乙硫基）-6-甲基-4-氧代-4H-色烯-8-基）乙基）-2-甲基丙烷-2-磺酰胺(2.0 g, 5.45 mmol)，（2,4-二氟苯基）硼酸(6.9 g, 43.59 mmol), 碳酸铯（3.6 g, 10.91 mmol）, 噻吩-2-甲酸亚铜(I)(5.2 g, 27.25 mmol), 四三苯基膦钯 (1.2 g, 1.09 mmol)， 4A 分子筛（200 mg）和 1,4-二氧六环(40 mL)依次加入密封罐中，氮气保护后，100℃下密封反应至反应完成。冷却到室温，直接加入硅胶浓缩，浓缩物通过硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1/1）得到（R） -N-（（R）-1-（2-（2,4-二氟苯基）-6-甲基-4-氧代-4H-色烯-8-基）乙基）-2-甲基丙烷-2-磺酰胺(1.0 g, 2.4 mmol)，收率 44%。M/S: 420($M+H^+$)。

第二步：中间体（（R） -8-（1-氨基乙基）-2-（2,4-二氟苯基）-6-甲基-4H-色烯-4-酮(18-2)的合成



将 18-1(1.0 g, 2.38 mmol)溶于乙酸乙酯中(20 mL)，冰水浴冷却，加入 HCl 的二氧六环溶液(4N, 5 mL)，室温下搅拌反应 2 小时，点板监测反应完全后，加入水(30 mL)分液，水相用碳酸钠调节 pH 至 7~8，乙酸乙酯（50 mL×3）萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩有机相得到（R） -8-（1-氨基乙基）-2-（2,4-二氟苯基）-6-甲基-4H-色烯-4-酮(700 mg, 2.2 mmol)。收率 93%。M/S: 316(M+H+)。

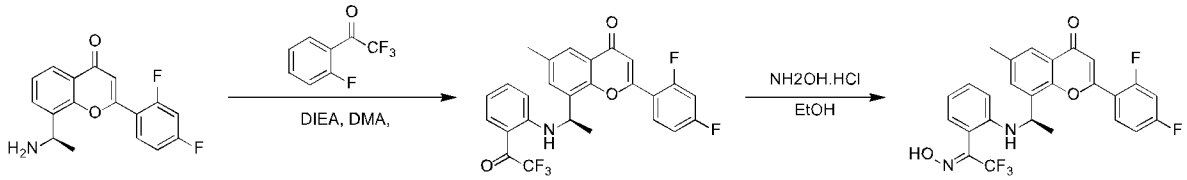
第三步：化合物（R）-3-（(1-（2-（2,4-二氟苯基）-6-甲基-4-氧代-4H-色烯-8-基）乙基）氨基）呋喃-2-甲酸甲酯(**化合物 63**)的合成



将 18-2(100 mg, 0.32 mmol)，3-溴呋喃-2-羧酸甲酯(162 mg, 0.79 mmol), 碳酸铯（310 mg, 0.95 mmol）, 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(55 mg, 0.09 mmol), 三(二亚苄- BASE 丙酮)二钯(58 mg, 0.09 mmol)加入到 1,4-二氧六环(2 mL)中，氮气保护后，120℃下反应。点板监测反应完全后，冷却到室温，直接加入硅胶拌样。浓缩物通过硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=2/1）得到（R）-3-（(1-（2-（2,4-二氟苯基）-6-甲基-4-氧代-4H-色烯-8-基）乙基）氨基）呋喃-2-甲酸甲酯(20 mg, 0.05 mmol)，收率 17%。M/S: 440($M+H^+$)。

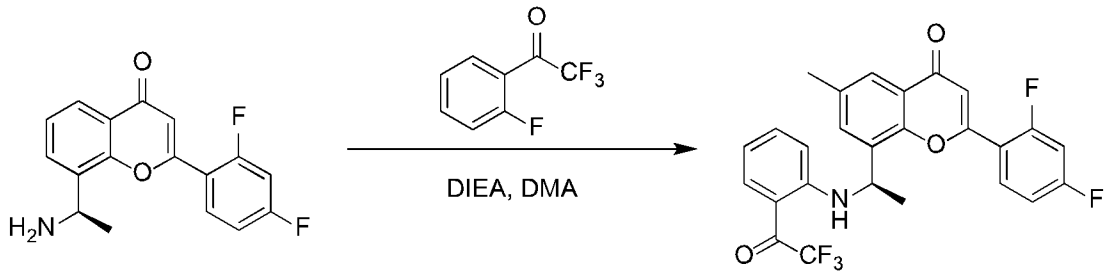
^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.93 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 – 7.07 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.67 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

实施例 13：化合物（R，E）-2-（2,4-二氟苯基）-6-甲基-8-（1-（(2-（2,2,2-三氟-1-（羟基亚胺基）乙基）苯基）氨基）乙基）-4*H*-甲烯-4-酮（化合物 64）的合成



4-7 19-1 64

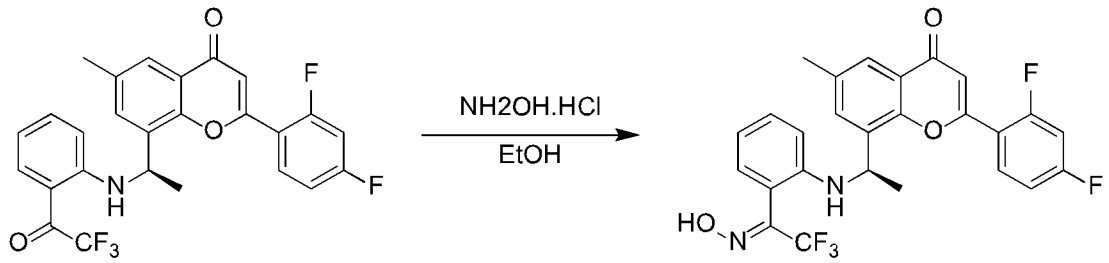
第一步：（R）-2-（2,4-二氟苯基）-6-甲基-8-（1-((2-（2,2,2-三氟乙酰基）苯基）氨基）乙基）-4*H*-甲烯-4-酮（**19-1**）的合成



4-7 **19-1**

操作：将 4-7 (合成见通用中间体的合成，0.1 g, 317.14 mmol)、 2,2,2-三氟-1-（2-氟苯基）乙烷-1-酮 (121.85 mg, 634.28 mmol) 与 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (81.98 mg, 634.28 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (2.0 mL) 中，反应在氮气保护下 80 °C 搅拌，TLC 监测，反应进行完毕，加入食盐水(5.0 mL)，用 EA (5 mL×3)萃取，合并有机相无水硫酸钠干燥，旋干，粗品进行柱纯化得到 **19-1**(80 mg, 164.13 mmol)，收率 51%。Ms：488.1($M+H^+$)

第二步：化合物化合物（R，E）-2-（2,4-二氟苯基）-6-甲基-8-（1-((2-（2,2,2-三氟-1-（羟基亚胺基）乙基）苯基）氨基）乙基）-4*H*-甲烯-4-酮（**化合物 64**）的合成；



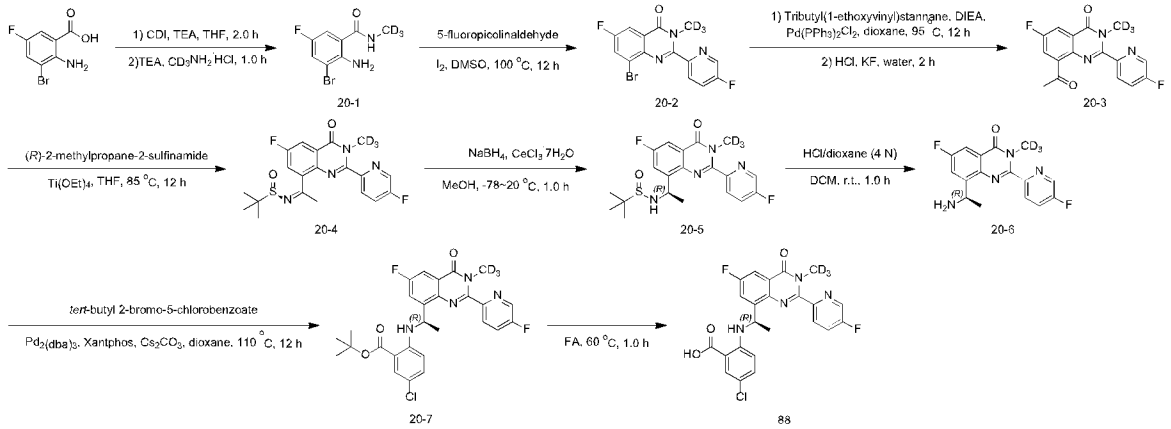
19-1 **64**

操作：将 **19-1** (20.0 mg, 47.19 umol)溶于乙醇(4.0 mL)中，加入盐酸羟胺(29.84 mg, 441.56 mmol)。反应 80 °C 搅拌 12 小时，TLC 监测，反应进行完毕，将反应液直接进行柱纯化得到**化合物 64** (9.0 mg, 17.91 mmol)，收率 43%。Ms：503.1($M+H^+$)

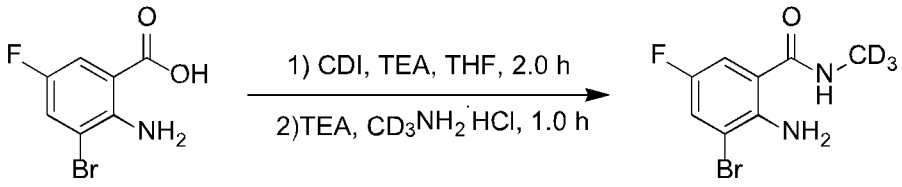
HNMR: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.06 (s, 1H), 9.03 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.96 (td, J = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 2.1, 0.9

Hz, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 2H), 7.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.76 – 6.68 (m, 2H), 5.26 (h, J = 6.6, 6.2 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

实施例 14：化合物(*R*)-6-氯-3-((1-(6-氟-2-(5-氟吡啶-2-基)-3-氘代甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)乙基)氨基)苯甲酸 (化合物 88)的合成



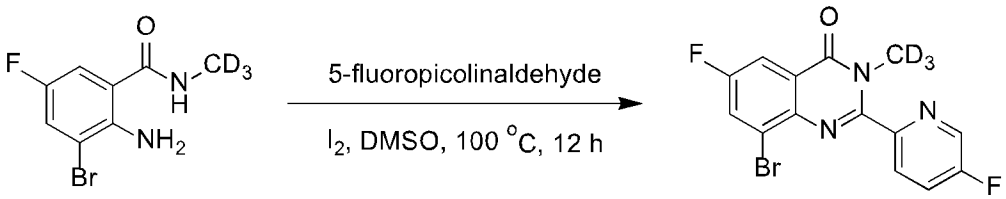
第一步：中间体 2-氨基-3-溴-5-氟-*N*-氘代甲基苯甲酰胺(**20-1**)的合成



20-1

将 2-氨基-3-溴-5-氟-苯甲酸(4.50 g, 19.2 mmol)溶于无水 THF (50 mL)中，分批次加入 CDI (4.67 g, 28.8 mmol)，体系逐渐冒泡，反应 2.0 h 后，将体系降至 0~10 ℃，加入 DIEA (7.95 g, 79.2 mmol)和氘代甲胺盐酸盐(5.58, 79.2 mmol)，反应 1.0 h。TLC 检测反应完全。加水 100 mL 和 EA (40 mL×2)萃取，浓缩有机相，乙醇打浆，过滤得 **20-1** (3.20 g, 9.14 mmol)，收率 66%。M/S: 250/252 ($M+H^+$)。

第二步：中间体 8-溴-6-氟-2-(5-氟吡啶-2-基)-3-氘代甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮 (**20-2**)的合成

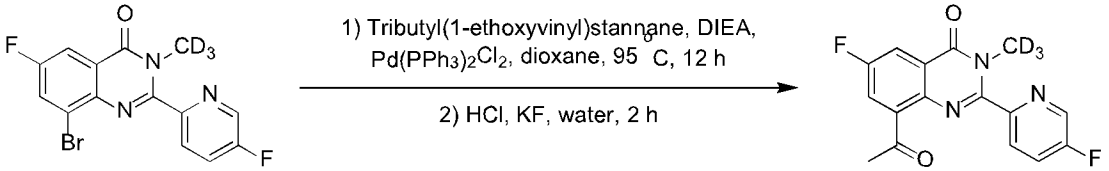


20-1 20-2

将 **20-1** (3.00 g, 12.0 mmol)，5-氟吡啶-2-醛(1.80 g, 14.4 mmol)和碘单质(3.65 g, 14.4 mol)依次溶于 DMSO (45 mL)，100 ℃搅拌，TLC 监测，反应完后。将体系加入冰水 100 mL，在加入 5.0 mL 饱和硫代硫酸钠溶液，过滤得粗品，用乙醇打浆过滤得 **20-2** (4.20 g, 11.8 mmol)，收率 98%。M/S:

355/357($M+H^+$)。

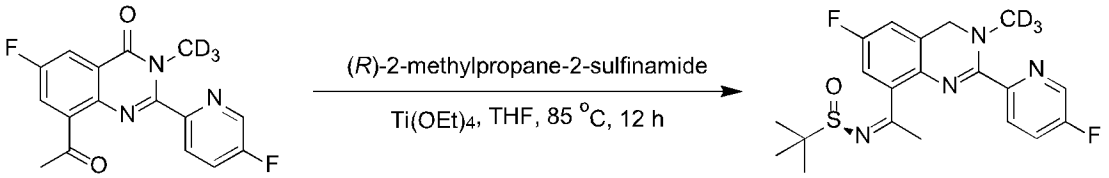
第三步：中间体 8-乙酰基-6-氟-2-(5-氟吡啶-2-基)-3-氘代甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮 (**20-3**)的合成



20-2 20-3

将 **20-2** (4.20 g, 11.8 mmol)，锡试剂(6.37 g, 17.7 mmol)，DIEA (4.52 g, 35.2 mol)和 $Pd(PPh_3)Cl_2$ (0.82 g, 0.12 mmol)依次加入到 Dioxane (45 mL)中，氮气保护，反应在 95 ℃下反应 12 h，TLC 监测反应完全，冷却后加入加入 DCM (40 mL)，再用 6 M HCl 调 pH2~3，搅拌 1~2 h 后，TLC 检测，加入 KF 饱和溶液搅拌 1.0 h（pH=7），过滤，DCM 淋洗滤饼，用 DCM (30 mL×2)萃取水相，无水硫酸钠干燥，浓缩有机相，粗品用 MTBE 打浆得到 **20-3** (3.20 g, 10.1 mmol)，收率 85%。M/S: 319($M+H^+$)。

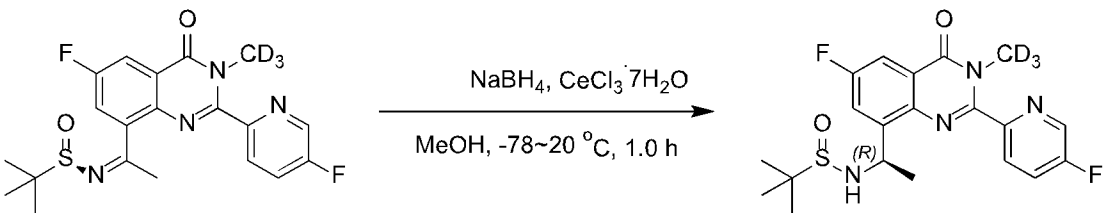
第四步：中间体(*R*,*Z*)-*N*-(1-(6-氟-2-(5-氟吡啶-2-基)-3-氘代甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺 (**20-4**)的合成



20-3 20-4

依次将 **20-3** (3.20 g, 10.1 mmol)，(*R*)-(+)-叔丁基亚磺酰胺(3.06 g, 25.2 mmol)和钛酸四乙酯(11.0 g, 50.5 mmol)加入到无水 THF (32 mL)，85℃下搅拌 12 h，TLC 监测反应完全。将反应液倒入 100mL 水中，过滤，DCM 淋洗滤饼，分液，DCM (30 ml×2)萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩有机相得到粗品 **20-4** (3.50 g, 7.55 mmol)，直接用于下一步。M/S: 422($M+H^+$)。

第五步：中间体 *N*-((*R*)-1-(6-氟-2-(5-氟吡啶-2-基)-3-氘代甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺 (**20-5**)的合成

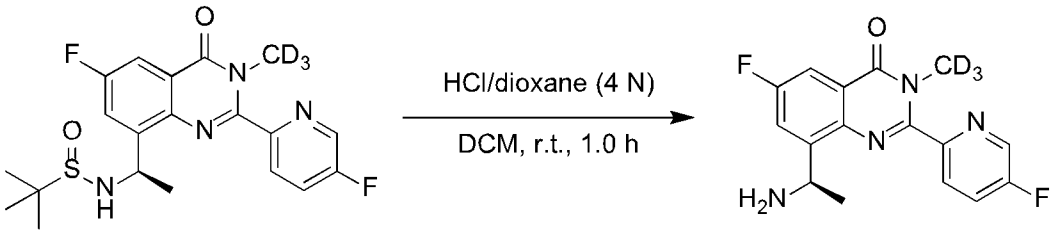


20-4 20-5

依次将粗品 **20-4** (3.50 g, 7.55 mmol)，$CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (1.32 g, 3.77 mmol)依次加入到 MeOH (70 mL)中，反应体系降至-60～-70 ℃，分批次加入 $NaBH_4$

(0.63 g, 15.1 mmol)，加完后，缓慢升温至室温后 TLC 检测反应完全。加入饱和氯化铵水溶液(200 mL)，DCM (80 mL×2)萃取，浓缩有机相得粗品，柱层析纯化得到 **20-5** (1.90 g, 4.48 mmol)，两步总收率 44%。M/S: 424($M+H^+$)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.75 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 2H), 7.87 (dd, J = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.31 – 5.19 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H).

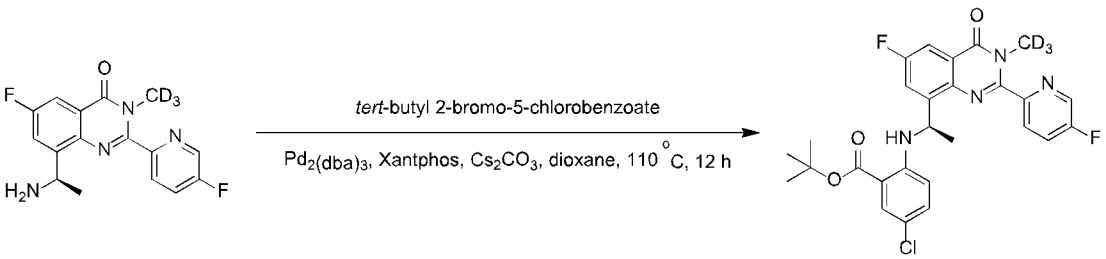
第六步：中间体*(R)*-8-(1-胺乙基)-6-氟-2-(5-氟吡啶-2-基)-3-氘代甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮 (**20-6**)的合成



20-5 20-6

将 **20-5** (1.90 g, 4.48 mmol)溶于 DCM/THF (10mL/20mL)，滴加 HCl 的二氧六环溶液(4 N, 3.0 mL)，室温下搅拌，固体析出，TLC 监测反应完全。过滤得固体用水溶清，用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 7~9，固体析出，过滤固体干燥得 20-6 (1.00 g, 3.13 mmol)，收率 70%。M/S: 320($M+H^+$)。

第七步：中间体*(R)*-5-氯-2-((1-(6-氟-2-(5-氟吡啶-2-基)-3-氘代甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)乙基)氨基)苯甲酸叔丁酯 (**20-7**)的合成

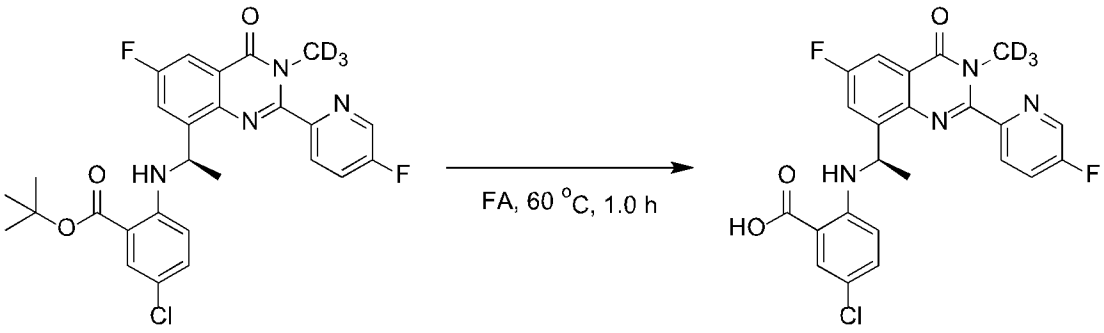


20-6 20-7

将 20-6 (150 mg, 0.47 μmol)，2-溴-5-氯苯甲酸叔丁酯 (120 mg, 1.41 μmol)，$Pd_2(dba)_3$ (43.0 mg, 0.04 μmol)，Xantphos (54.0 mg, 0.09 μmol)，Cs_2CO_3 (450 mg, 1.41μmol)加入到 dioxane (2.0 mL)中，氮气保护，110 ℃下搅拌 12 小时，TLC 监测，反应完毕冷却后加水 20 mL，EA (10 ml×3)萃取，有机相浓缩得粗品，柱层析纯化得 **20-7** (170 mg, 0.32 μmol)，收率 68%。M/S: 531($M+H^+$)。

第八步：化合物 *(R)*-5-氯-2-((1-(6-氟-2-(5-氟吡啶-2-基)-3-氘代甲基-4-氧

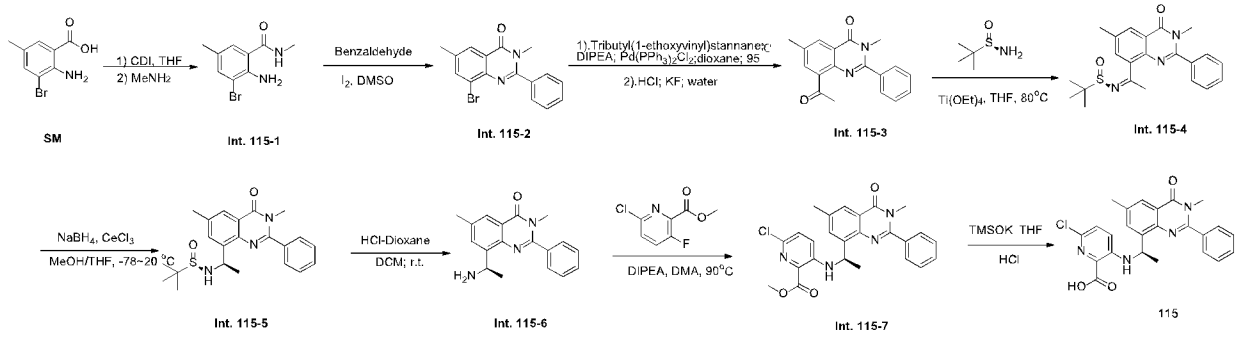
代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)乙基)氨基)苯甲酸 (**化合物 88**)的合成



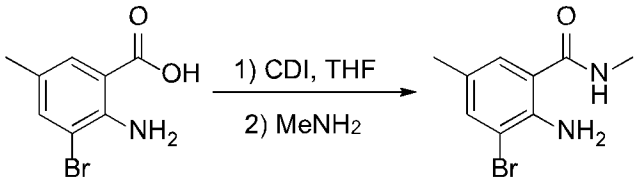
20-7 88

将 **20-7** (170 mg, 0.32 μmol)溶于 FA (2.0 ml)中，反应在 60 ℃下搅拌 1.0 h，TLC 监测，反应完毕后，用 HCl (1 N)调节 pH 至 3 左右，EA 萃取，浓缩有机相得粗品，Pre-TLC 纯化得**化合物 88** (101 mg, 0.213 μmol)，收率 66%。M/S: 474($M+H^+$)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 13.16 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 8.03 (td, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9.4, 3.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.46 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.7 Hz, 3H)

实施例 15：化合物（R）-6-氯-3-（1-（3,6-二甲基-4-氧代-2-苯基-3,4-二氢喹唑啉-8-基）乙基）氨基）吡啶甲酸（化合物 115）的合成：



中间体：2-氨基-3-溴-N，5-二甲基苯甲酰胺 (**Int.C-115-1**)的合成：

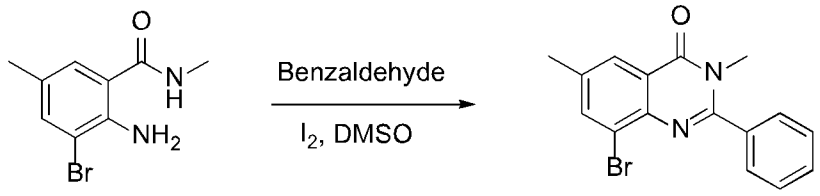


SM1 **Int.115- 1**

将 2-氨基-3-溴-5-氯-N-甲基苯甲酸 (SM,10g,43.5mmol）溶于无水 THF(40mL)中，分批次加入 CDI(9.2g,.56.5mol)，体系逐渐冒泡，反应 2h 后，将体系降至 0℃，滴加甲胺水溶液(30mL)，反应 1h。TLC 检测反应完

全。加水(500mL)，室温搅拌 2h，抽滤，固体用甲叔醚(30mL×2)冲洗，烘干得到 7.8g 白色固体 Int.115-1。收率 73.9%，M/S: 243,245($M+H^+$)。

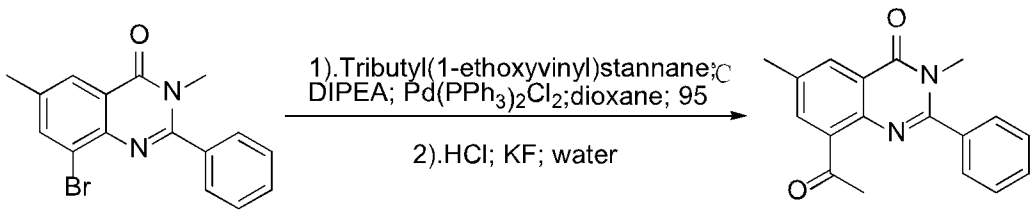
中间体：8-溴-3,6-二甲基-2-苯基喹唑啉-4(3H)-酮 (**Int.C-115-1**)的合成：



Int. 115-1 **Int. 115-2**

将 Int.115-1 (5g,20.6mmol)，苯甲醛 (2.8g,26.7mmol)和碘单质(6.8g,26.7mmol)依次溶于 DMSO(50mL)，100℃反应 6H，TLC 监测，反应完后。将体系加入冰水，缓慢加入饱和大苏打溶液至体系呈无色，搅拌 2h，抽滤，固体用甲叔醚(20mL×2)冲洗，烘干得 5.9g 白色固体 Int.115-2，收率 87.2%，M/S: 329,331(M+H+)。

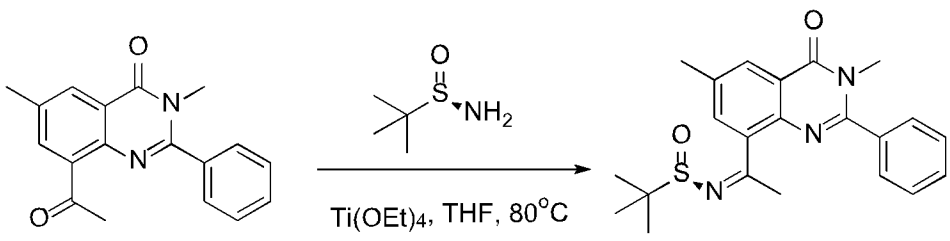
中间体：8-乙酰基-3,6-二甲基-2-苯基喹唑啉-4(3H)-酮(Int.115-3)的合成：



Int. 115-2 **Int. 115-3**

称取 Int.115-2(5.9g,17.9mmoL)，锡试剂 (9.8g,26.9mmol),DIPEA (4.7g,35.8mmol)和 $Pd(PPh_3)Cl_2$(,1.9g,2.7mmol)依次加入 Dioxane(60mL)中，氮气保护，95℃下反应 8 h，TLC 监测，冷却后加 20mL 6N HCl,室温搅拌 0.5h，TLC 监测，加入 100mL 水(15.6g KF)，搅拌 2 小时后，加入 EA(100 mL)，抽滤，固体用 EA(50 mL×2)冲洗，分液，水相 EA (30mL)萃取，合并 EA，饱和食盐水(30mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析得到 4.3g 固体 Int.C115-3，收率 81.8%，M/S: 293($M+H^+$)。

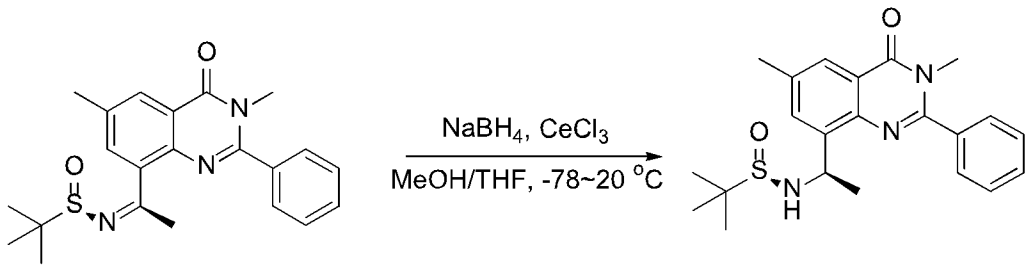
中间体：(R，Z)-N-(1-(3,6-二甲基-4-氧代-2-苯基-3,4-二氢喹唑啉-8-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺(Int.115-4)的合成：



Int. 115-3 Int. 115-4

依次将 **Int.115-3**(4.3g,14.7mmol)，(*R*)-(+)-叔丁基亚磺酰胺(3.6g,29.4mmol)和钛酸四乙酯(10.1g, 44.1mmol)加入到无水 THF(21 mL)，80℃下搅拌 6 h，TLC 监测。降温后加入 EA(100 mL)稀释，倒入水(200 mL)中搅拌 30min，过滤，分液，EA(50 ml×2)萃取，饱和氯化钠溶液(50 mL)洗一次，无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析得到 4.9g 淡黄色固体 **Int.115-4**，收率 84.5%，M/S: 396.1($M+H^+$)。

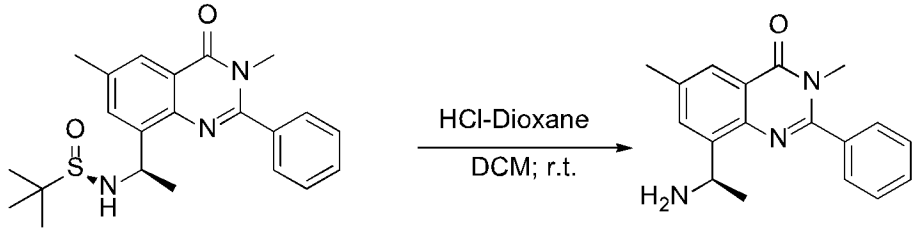
中间体：(R)-N-((R)-1-(3,6-二甲基-4-氧代-2-苯基-3,4-二氢喹唑啉-8-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺(Int.115-5)的合成



Int. 115-4 Int. 115-5

依次将 Int.C115-4 (4.9g,12.4mmol)，CeCl3·7H2O(2.3g,6.2mmol)依次加入到 MeOH(25 mL)、THF(25mL)中，氮气保护，溶清后降至-78~-20℃，NaBH4(706mg,18.6mmol)溶于 5mL DMA 中，缓慢滴入反应液中，自然升温至室温(4H)，TLC 监测，冷却至 0℃，1N HCl 调 PH3-4，加入 DCM(100mL)和水(150 mL)，分液，水相用 DCM(50 mL×2)萃取，合并 DCM,饱和氯化钠溶液(50 mL)洗一次，干燥，浓缩，柱层析得到 3.6g 固体 Int.115-5。收率 73.1%，M/S: 397.1(M+H+)，de 值：98.2%。

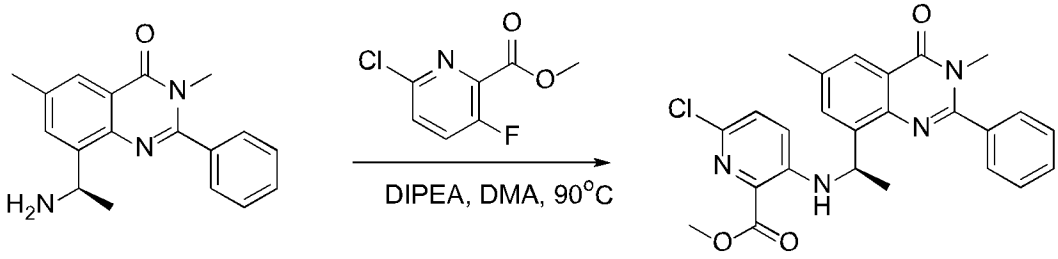
中间体：(R)-8-(1-氨基乙基)-3,6-二甲基-2-苯基喹唑啉-4(3H)-酮(Int.115-6)的合成：



Int. 115-5 Int. 115-6

将 **Int.115-5**(3.6g,9.1mmol) 溶于 DCM (20mL)，加入 HCl-Dioxane(4N,20mL)，室温反应 3h，TLC 监测，反应液浓缩干，DCM 带一次，加入 EA(30 mL)和水(30 mL)，溶清，分液，EA(20 mL)萃取一次，水相用碳酸氢钠调 PH 8-9,DCM(50 mL×4)萃取，干燥，浓缩得到 2.1g 白色固体 Int.115-6，收率 78.9%，M/S: 294(M+H+)。

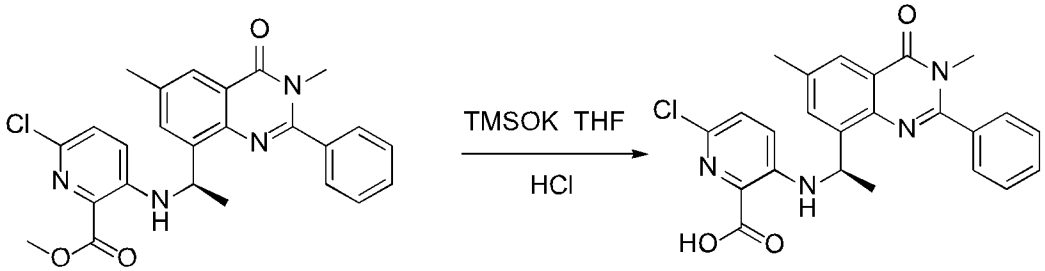
中间体：甲基(R)-6-氯-3-((1-(3,6-二甲基-4-氧代-2-苯基-3,4-二氢喹唑啉-8-基)乙基)氨基)吡啶甲酸(Int.115-7)的合成：



Int. 115-6 Int. 115-7

将 Int.115-6(400mg, 1.36mmol)、6-氯-3-氟-吡啶-2-甲酸甲酯(337mg,1.77mmol)、DIPEA(351mg,2.72mmol)加入 DMA(5mL)中，90℃下搅拌 6 小时，TLC 监测，反应完毕后，加水(10 mL),EA(10ml×3)萃取，合并 EA,水(20ml×3)洗涤，饱和食盐水(20mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析，得 450mg 固体(Int.115-7),收率 71.4%。M/S: 463(M+H+)。

化合物（R）-6-氯-3-（1-（3,6-二甲基-4-氧代-2-苯基-3,4-二氢喹唑啉-8-基）乙基）氨基）吡啶甲酸（化合物 115）的合成

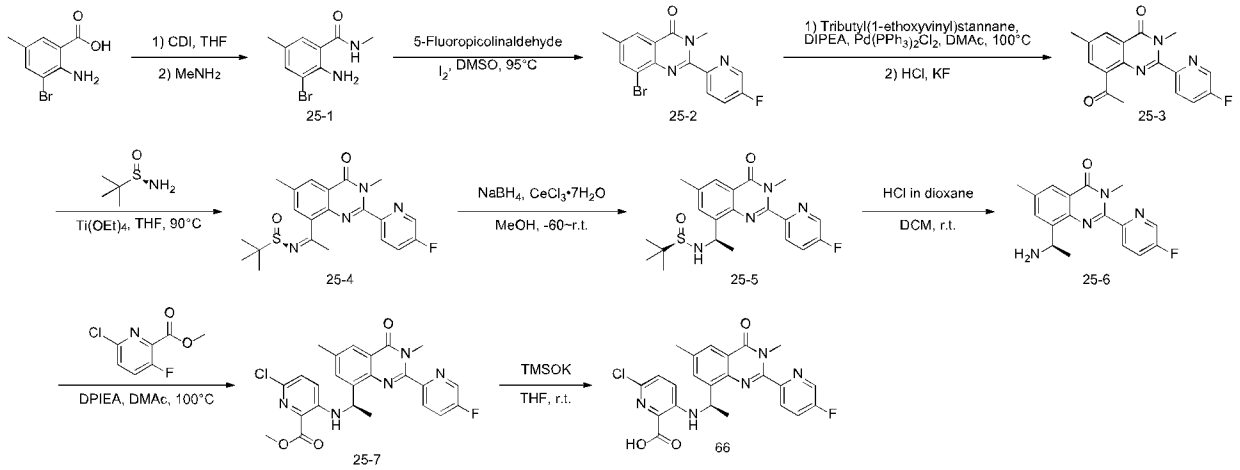


Int. 115-7 115

将 Int.115-7(450mg,0.97mmol)溶于 THF(5mL)中，加入三甲基硅醇钾(250mg,1.84mmoL),室温反应 15min，TLC 监测，加水(20mL),1N HCl 调 PH 2-3,DCM(20ml×3)萃取，合并 DCM，饱和食盐水(15mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析得到 360mg 固体(**化合物 115**),收率 82.5%,M/S: 449($M+H^+$)

1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.55 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 5.13 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (s, 9H).

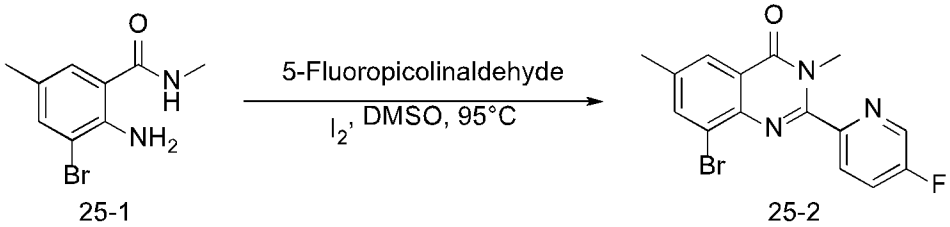
实施例 16：化合物(*R*)-6-氯-3-((1-(2-(5-氟吡啶-2-基)-3,6-二甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)乙基)氨基)吡啶甲酸(化合物 66)的合成



第一步：中间体 2-氨基-3-溴-*N*,5-二甲基苯甲酰胺(25-1)的合成

将 2-氨基-3-溴-5-甲基苯甲酸(230 g, 1.0 mol）溶于 THF(2L) 中，分批次加入 CDI(178 g, 1.1 mol)，体系逐渐冒泡，反应 2 小时后，将体系降至 10℃，滴加甲胺水溶液(920 mL)，滴加过程控制温度低于 15℃，滴加完毕反应 1 小时。TLC 检测反应完全。将反应液浓缩除去部分溶剂至析出固体，倒入水(2 L)中，搅拌 1 小时。过滤，减压干燥至恒重得 230 g 产品(中间体 25-1)，收率 94.6%。Ms：243.0/245.0($M+H^+$)。

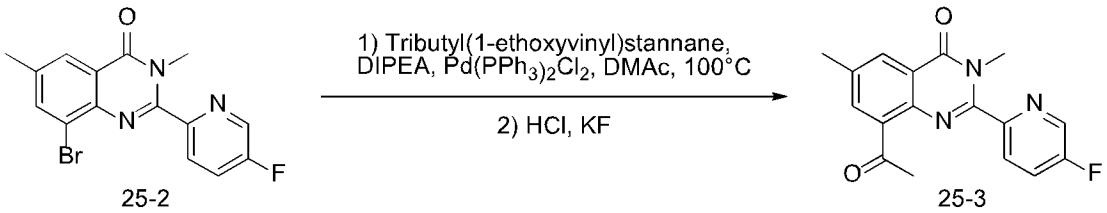
第二步：中间体 8-溴-2-(5-氟吡啶-2-基)-3,6-二甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮(25-2)的合成



将中间体 25-1 (60.0 g, 0.25 mol)、5-氟吡啶-2-甲醛(37.0 g, 0.30 mol)、碘

(75.2 g, 0.30 mol)室温下依次加入二甲基亚砜(900 mL)中，升温至 95℃反应过夜，将反应液降温至室温，缓慢倒入水(3000 mL) 中，加入饱和硫代硫酸钠水溶液(300 mL)搅拌 2 小时，过滤，滤饼用水(100 mL)淋洗一次，无水乙醇(100 mL)淋洗一次，甲基叔丁基醚(100 mL)淋洗一次，真空干燥得到 74.7 g 产品(中间体 25-2)，收率 86.9%。Ms：243.0/245.0($M+H^+$)。

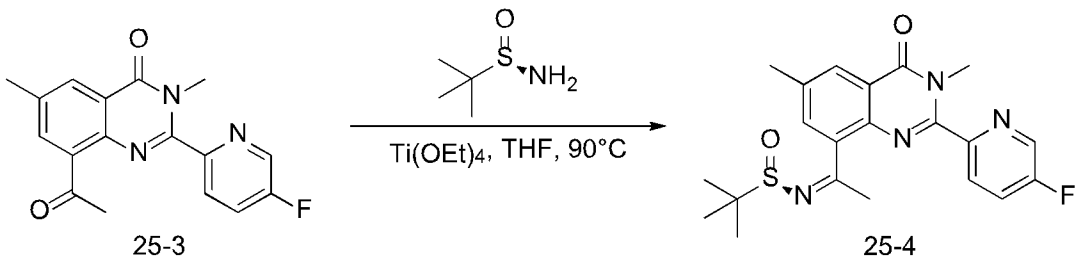
第三步：中间体 8-乙酰基-2-(5-氟吡啶-2-基)-3,6-二甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮(25-3) 的合成



25-2 25-3

将中间体 25-2 (74.7 g, 0.21 mol)、三丁基(1-乙氧基乙烯)锡(116.2 g, 0.32 mol)、*N*,*N*-二异丙基乙胺(83.2 g, 0.64 mol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(15.0 g, 0.02 mol)室温下依次加入 *N*,*N*-二甲基乙酰胺(800 mL)中，氮气置换三次，升温至 100℃反应过夜，将反应液降温至室温，缓慢加入氯化氢的二氧六环溶液(4 mol/L)，调节 PH 至 1~2，加入少量水(20 mL)，搅拌反应 1 小时，加入乙酸乙酯(2000 mL)稀释，加入水(4000 mL)，加入氟化钾水溶液调节 PH 大于 7，搅拌 2 小时，过滤，滤饼用乙酸乙酯(500 mL × 3)打浆，合并滤液分层，水层用乙酸乙酯(500 mL)萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，浓缩得到的残余物用甲醇(500 mL)打浆得到 60.8 g 产品(中间体 25-3)，收率 91.0%。Ms：312.0($M+H^+$)

第四步：中间体 (*R*,*Z*)-*N*-(1-(2-(5-氟吡啶-2-基)-3,6-二甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(25-4) 的合成

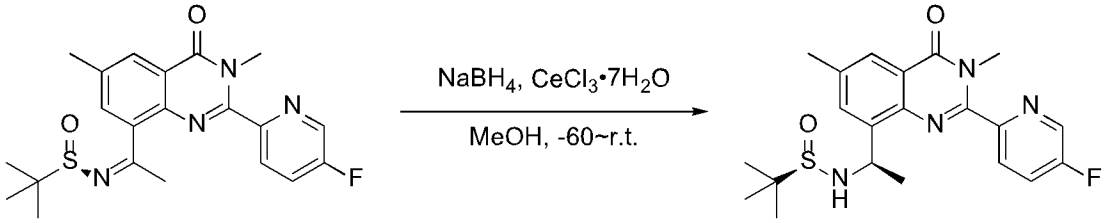


25-3 25-4

将中间体 25-3 (60.8 g, 0.20 mol)、(R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺(47.3 g, 0.39 mol)、钛酸四乙酯(222.7 g, 0.98 mol)室温下依次加入干燥的四氢呋喃(300 mL)中，升温至 90℃反应过夜，将反应液降温至室温，加入二氯甲烷(2000 mL)稀释，加入水(4000 mL)，搅拌 0.5 小时，过滤，滤饼用二氯甲烷(500 mL × 3)打浆，合并滤液分层，水层用二氯甲烷(500 mL)萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，浓缩得黄色油状物 90.0 g 粗品(中间体 25-4)，直接

用于下一步反应。Ms：415.1(M+H$^+$)。

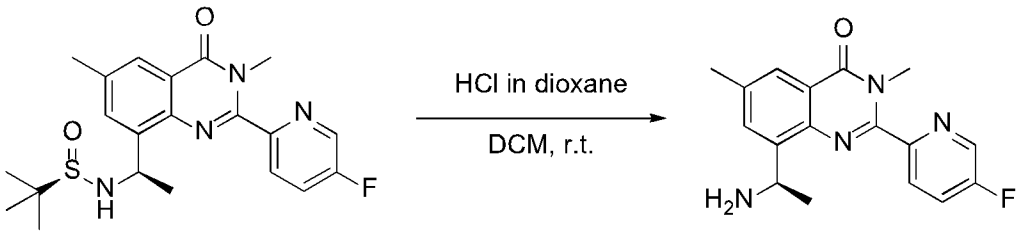
第五步：中间体 (*R*)-*N*-((*R*)-1-(2-(5-氟吡啶-2-基)-3,6-二甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(25-5) 的合成



25-4 25-5

将中间体 25-4(90.0 g, 0.20 mol)、七水氯化铈(36.4 g, 0.10 mol)室温下依次加入甲醇(2000 mL)中，干冰浴降温至-65℃，将硼氢化钠(22.2 g, 0.58 mol)分批溶于甲醇滴入反应体系，控制温度不超过-60℃，用时约 30 分钟，移去干冰浴，自然升温至室温，加入二氯甲烷(2000 mL)稀释，加入水(4000 mL)，用 1N 盐酸调节 PH 至 6，分层，水层用二氯甲烷(500 mL)萃取，合并有机层，用饱和碳酸氢钠水溶液(500 mL)洗涤一次，无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析纯化，甲醇/水（1:1）重结晶得 50.8 g 产品(中间体 25-5)，两步收率：62.4%。Ms：417.1(M+H$^+$)。^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.55 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.06 (dt, J = 5.5, 4.4 Hz, 2H), 7.63 (td, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.08 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.15 (s, 9H).

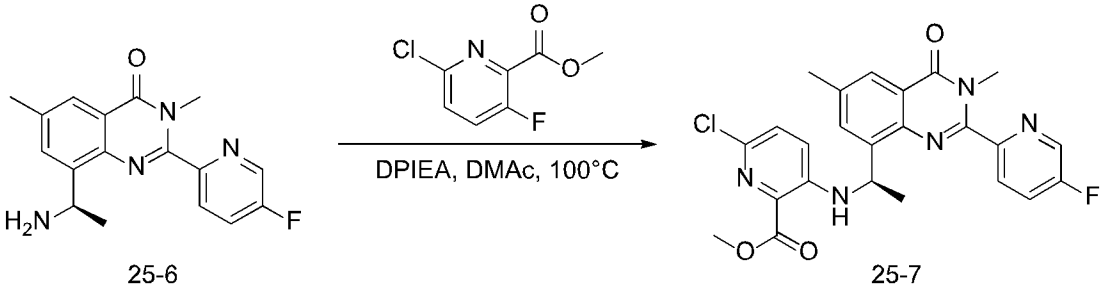
第六步：中间体 (*R*)-8-(1-氨基乙基)-2-(5-氟吡啶-2-基)-3,6-二甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮(25-6) 的合成



25-5 25-6

将中间体 25-5(50.8g, 0.12 mol)室温下加入二氯甲烷(1000 mL)中，滴入氯化氢的二氧六环溶液(4 mol/L, 500 ml)，搅拌反应 2 小时，浓缩，残余物用水(1000 mL)溶解，用乙酸乙酯(500 ml)萃取，乙酸乙酯层用 1N 盐酸(100 ml)洗涤一次弃去，合并酸水层调 PH 大于 7，用二氯甲烷(1000 mL×3)萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，浓缩，残余物用甲基叔丁基醚(300 ml)打浆得 33.4 g 产品(中间体 25-6),收率：87.7%。Ms：313.1(M+H$^+$)。^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.55 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 4.85 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.12 (s, 2H), 1.52 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

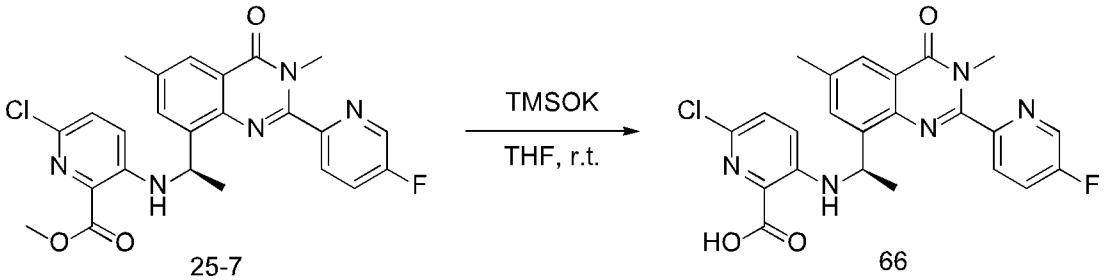
第七步：中间体 *(R)*-6-氯-3-((1-(2-(5-氟吡啶-2-基)-3,6-二甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)乙基)氨基)吡啶甲酸甲酯(25-7) 的合成



25-6 25-7

将中间体 25-6(200 mg, 0.64 mmol)、6-氯-3-氟吡啶甲酸甲酯(243 mg, 1.28 mmol)、DIPEA(248 mg, 1.92 mmol)加入 *N*,*N*-二甲基乙酰胺(4 mL)中，升温至 100℃下搅拌反应过夜，将反应体系降至室温，加乙酸乙酯(20 mL)稀释，用水(20 ml×2)洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析纯化得到 210 mg 产品(中间体 25-7)，收率：68.0%。Ms：482.1($M+H^+$)。

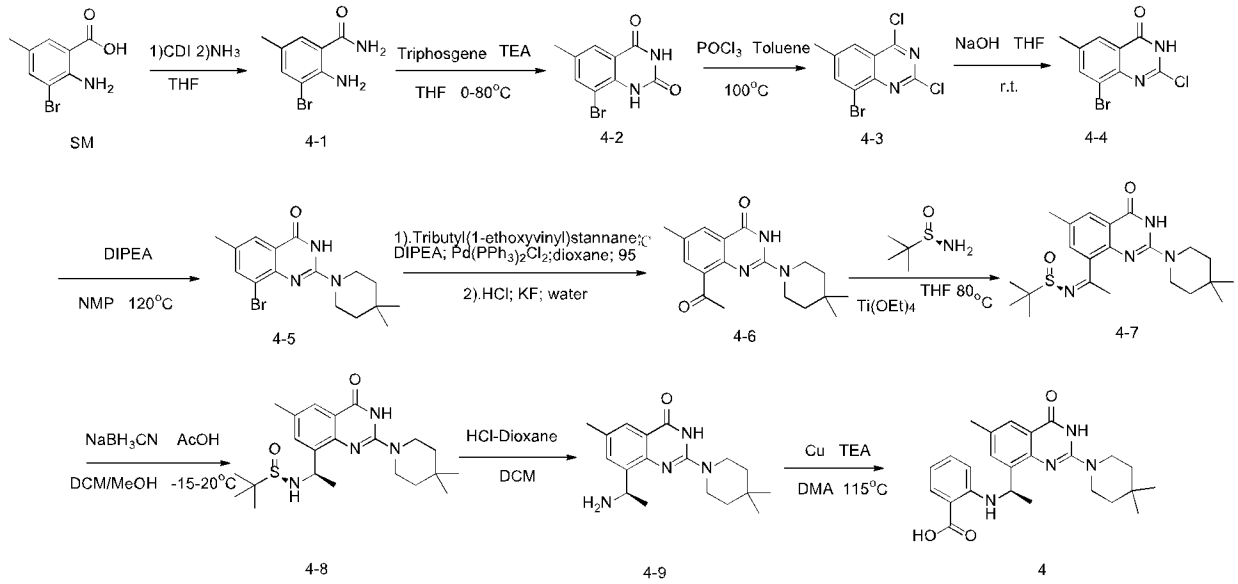
第八步：化合物 (*R*)-6-氯-3-((1-(2-(5-氟吡啶-2-基)-3,6-二甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)乙基)氨基)吡啶甲酸(化合物 66) 的合成



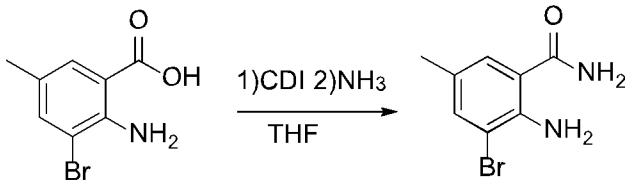
25-7 66

将中间体 25-7 (210 mg, 0.44 mmol)溶于干燥的四氢呋喃(4 ml)中，加入三甲基硅醇钾(168 mg, 1.31mmol)，室温下搅拌反应 20 分钟，用 0.5N 盐酸调节 pH 至 3 左右，二氯甲烷(15 ml×2)萃取，有机层用无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析纯化得到 180 mg 产品(**化合物 66**)，收率 88.3%。Ms：468.1($M+H^+$)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.99 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.46 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

实施例17：化合物(R)-2-((1-(2-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-二甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)乙基)氨基)苯甲酸 (化合物4)的合成:

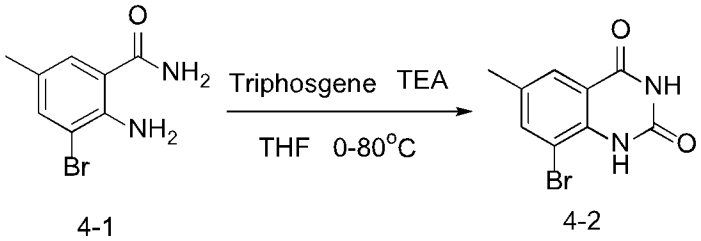


中间体2-氨基-3-溴-N，5-二甲基苯甲酰胺 (4-1)的合成



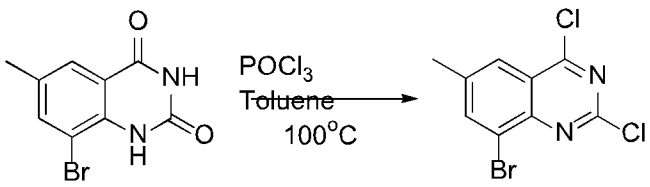
将 2-氨基-3-溴-5-甲基苯甲酸 (SM,100g,435mmoL), 溶于无水 THF(300mL),分批次加入 CDI(91.6g,565mmoL)，体系逐渐冒泡，反应 1h，冷却至 0℃，滴入氨水(500mL)，反应 2h，TLC 监控，将反应液倒入水(4L)中，搅拌 1h，抽滤，固体用甲叔醚(30mL×2)冲洗，烘干，得到 87.5 g 白色固体(**4-1**),收率 87.9%，MS: 228,231/($M+H^+$)。

中间体 8-溴-3,6-二甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (4-2)的合成:



将 **4-1**(31g,135mmoL)、三乙胺 (27.4g,271.mmoL)，溶于无水 THF(300mL)，冷却至 0℃，分批缓慢加入三光气(20g,68mmoL),移除冰浴，搅拌 30min，升温至 80℃反应 12h，TLC 监控，浓缩大部分 THF，加入水(1L),搅拌 1h，抽滤，固体用甲叔醚(30mL×2)冲洗，烘干得到 23.2g 白色固体(4-2),MS: 255,257/($M+H^+$)

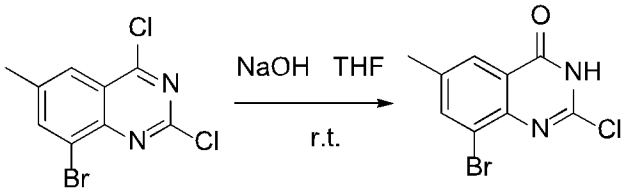
中间体 8-溴-2,4-二氯-6-甲基喹唑啉(4-3)的合成:



4-2 4-3

将 4-2(23.2 g, 91mmoL)溶于甲苯(116 mL)中，滴入三氯氧磷(70 g, 455 mmoL),100℃反应 12h，TLC 监控，反应液浓缩干，DCM 带两次，得到粗品(4-3)直接用于下一步合成。

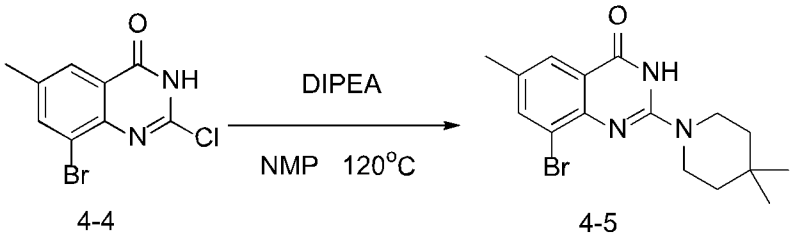
中间体 8-溴-2-氯-6-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(4-4)的合成:



4-3 4-4

将 **4-3**(粗品)溶于 THF(116mL),滴入 NaOH(2N,116mL)水溶液,体系逐渐溶清，TLC 监控，稀 HCl(1N)调 PH6-7，抽滤，烘干得到 16.5 g 固体(**4-4**)，两步收率 66.3%，MS: 273,275/($M+H^+$)。

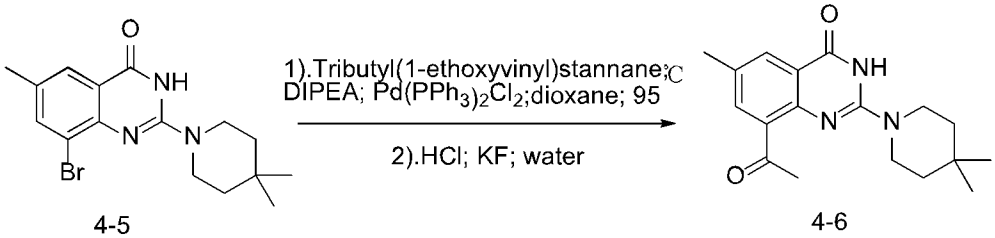
中间体 8-溴-2-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(4-5)的合成：



4-4 4-5

将 4-4 (16.5 g,60mmoL)溶于 NMP(90mL),加入 4,4-二甲基哌啶盐酸盐(10.8g, 72mmoL),滴入 DIPEA(38.7g, 300mmoL),120℃反应 3h，TLC 监控，降温，稀 HCl(1N)调 PH6-7，DCM(200mL×3)萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析得到 15g 黄色固体(4-5)，收率 71.4%,MS: 350/352 (M+H+)

中间体 8-乙酰基-2-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(4-6)的合成

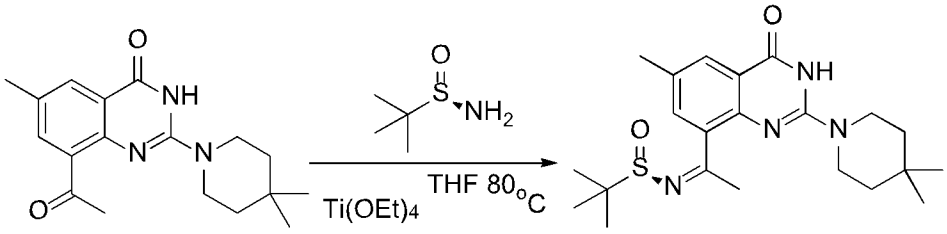


4-5 4-6

将 4-5(2.1g,6mmol),锡试剂(3.3g,9mmol), DPIEA(1.5g,12mmoL),

Pd(PPh3)Cl2(,630mg,0.9mmoL),依次加入到 Dioxane(10mL)中，氮气保护，95℃下反应 8 h,TLC 监控，降温，加入 HCl(6N,10mL),搅拌反应 30min，TLC 监控，加入水(30mL,5.3gKF),搅拌 3h,加入 EA(30mL),抽滤，滤饼用 EA(30mL×3)冲洗，合并 EA，饱和氯化钠溶液(20mL)洗一次，无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析得到 1.5g 固体(4-6),收率 79.9%，MS:314 (M+H+)。

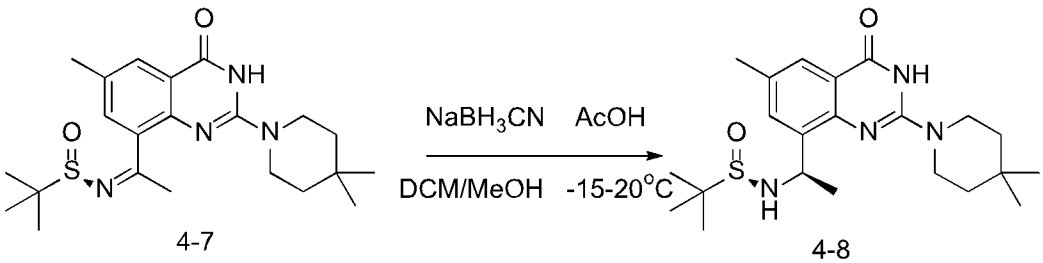
中间体(R,E)-N-(1-2-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-二甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-硫酰胺(4-7)的合成：



4-6 4-7

依次将 4-6(1.5g,4.8mmol)，(R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺(1.2g, 9.6mmol)和钛酸四乙酯(3.3g,14.4mmol)加入到无 THF(5mL)，85℃下搅拌 6h，TLC 监测。降温后加入 EA(30mL)稀释，倒入水(30mL)中搅拌 30min，过滤，分液 EA(20ml×2)萃取，饱和食盐水(30mL)洗一次，无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析得到 1.8g 淡黄色固体(4-7)，收率 75.4%，M/S: 417(M+H+)。

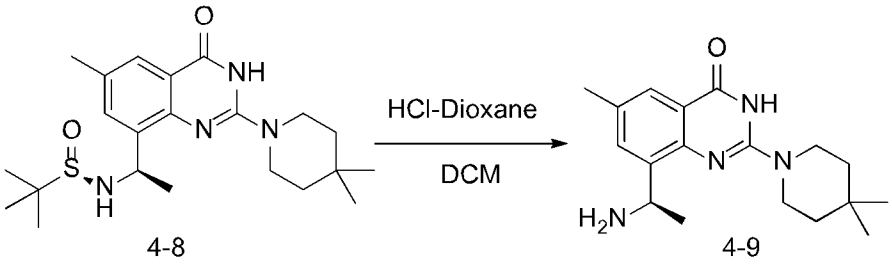
化合物(R)-N-((-R-)1-(2-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-3,6-二甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺(4-8)的合成:



4-7 4-8

将 4-7(1.5g,3.6mmoL) 溶于 DCM/MeOH(7.5mL/7.5mL), 滴入冰醋酸(1.3g,21.6mmoL),冷却至-10℃，分批次加入(680mg,10.8mmoL),自然升温反应 12h，TLC 监控，饱和碳酸钠溶液调 PH9-10,EA(20mL×3)萃取，合并 EA，饱和氯化钠溶液(10mL)洗一次，干燥，浓缩，柱层析得到 1.2g 白色固体(4-8)收率 79.6%，M/S: 419($M+H^+$)，de 值：98%。

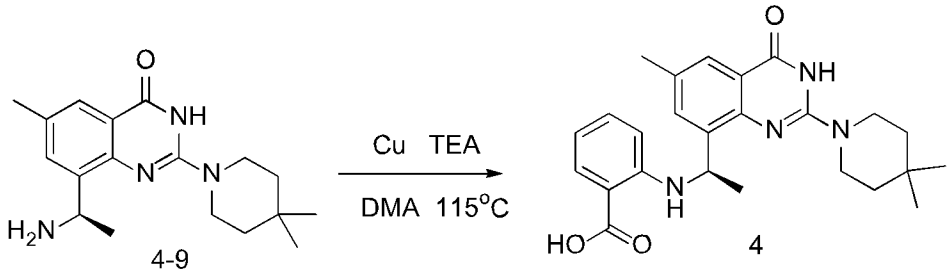
中间体(R)-8-(1-氨基乙基)-2-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-3,6-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(**4-9**)的合成:



4-8 4-9

将 4-8(1.2 g 2.9 mmoL),溶于 DCM(6 mL),滴入 HCl-Dioxane(6 mL)，室温反应，TLC 监控，反应液浓缩干，加水(10 mL)、EA(10 mL),溶清，分液，EA(10 mL)萃取一次，水相用 $NaHCO_3$ 调 PH8-9, DCM(15mL×3)萃取，干燥，浓缩得到 0.8 g 淡黄色固体(4-9),收率 88.8%，MS: 315/($M+H^+$)。

化合物(R)2-((1-(2-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-二甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)乙基)基)苯甲酸(化合物 4)的合成

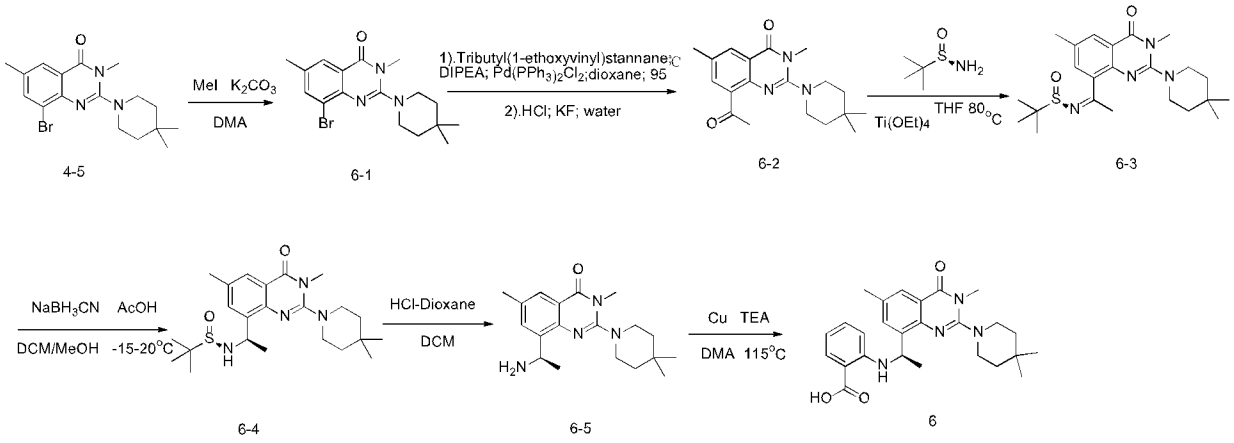


4-9 4

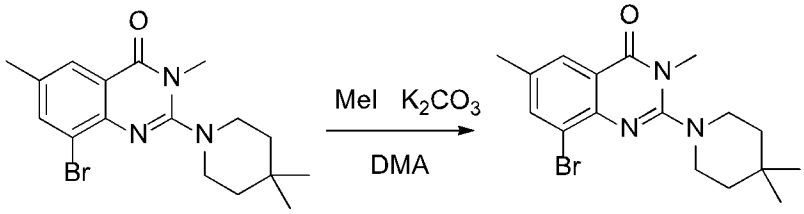
依次将 4-9(70 mg, 0.22 mmoL)，2-碘苯甲酸(83 mg,0.33 mmoL),TEA(45 mg,0.44 mmoL),纳米铜粉(14 mg,0.22 mmoL)加入到 DMAc(1mL)中，115℃反应 3h，TLC 监控，加水(15 mL)，稀 HCl(1N)调 PH3-4，EA(10 mL×3)萃取，合并 EA,饱和氯化钠溶液(10mL×3)洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析得到 35 mg 固体(化合物 4),收率 37.9%，MS: 435/($M+H^+$)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (dd, J = 10.6, 8.2 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.22 (s, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.26 (s, 4H), 1.03 (s, 6H).

实施例 18：化合物(R)-2-((1-(2-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-3,6-二甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)乙基)氨基)苯甲酸 (化合物 6)的合成:

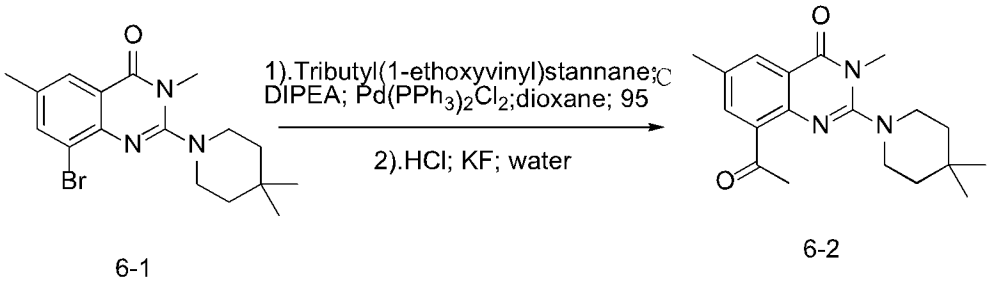


中间体 8-溴-2-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-3,6-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(6-1)的合成:



依次将4-5(1.5 g.0.43 mmoL合成见实施例17中间体4-5的合成),K_2CO_3(0.6 g,8.6 mmoL)加入DMA(15mL)中，滴入MeI(1.9 g,12.9 mmoL),室温反应，TLC监控，加水(30mL),EA(30mL×3)萃取，合并EA，水(20 mL×3)洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析，得1.1g固体(**6-1**),收率70.5%，MS: 364,366/($M+H^+$)

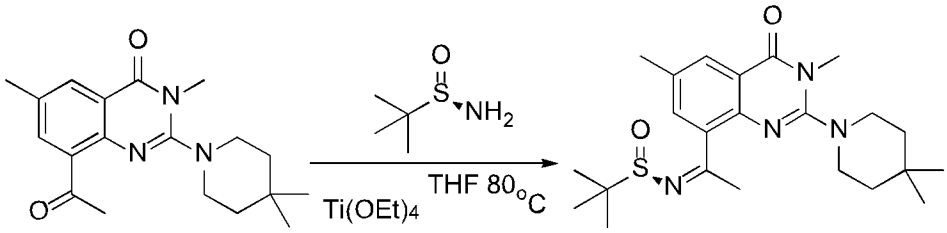
中间体8-乙酰基-2-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-3,6-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(6-2)的合成



将 6-1(1.1g,3mmol), 锡试剂 (1.7g,4.5mmoL),DIPEA(0.8g,6mmoL), $Pd(PPh_3)Cl_2$(,0.3g,0.45mmol)依次加入到Dioxane(10mL)中，氮气保护，95℃下反应8 h,TLC监控，降温，加入HCl(4N,5mL),搅拌反应30min，TLC监控，加入水(30mL,2.7gKF),搅拌3h,抽滤，滤饼用EA(20mL×3)冲洗，合并EA，饱和食盐水(20mL)洗一次，无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析得到0.7 g固体(**6-**

2),收率70.7%，MS: 328/($M+H^+$)。

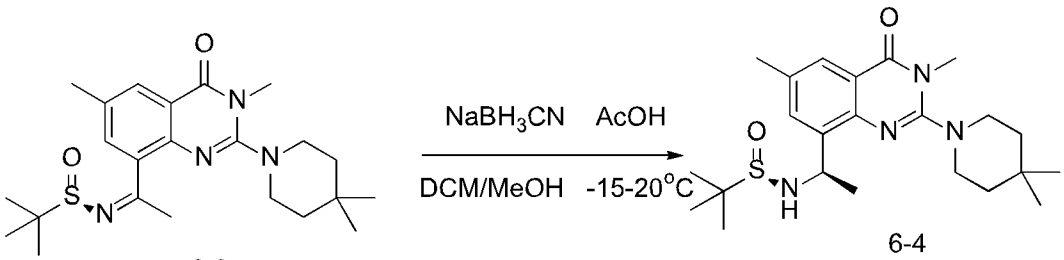
中间体(R,E)-N-(1-2-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-3,6-二甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-硫酰胺(**6-3**)的合成



6-2 6-3

依次将**6-2**(0.7 g,2.1mmol)，(*R*)-(+)-叔丁基亚磺酰胺(0.5 g,4.3mmol)和钛酸四乙酯(1.5g,0.64mmol)加入到无水THF(5mL)，85℃下搅拌6h，TLC监测。降温后加入EA(30mL)稀释，倒入水(30mL)中搅拌30min，过滤，分液EA(20ml×2)萃取，饱和氯化钠溶液(30mL) 洗一次，无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析得到0.7g淡黄色固体(**6-3**)，收率76%,M/S: 431($M+H^+$)。

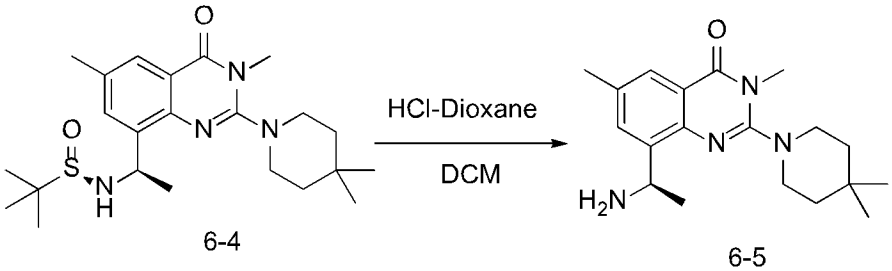
化合物(R)-N-((-R-)1-(2-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-3,6-二甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺(6-4)的合成：



6-3 6-4

将 **6-3**(0.7 g,1.6mmoL) 溶于DCM/MeOH(3.5mL/3.5mL), 滴入冰醋酸(0.6g,10mmoL),冷却至-10℃，分批次加入(0.3g,4.9mmoL),自然升温反应12h，TLC监控，饱和碳酸钠溶液调PH9-10,EA(20mL×3)萃取，合并EA，饱和氯化钠溶液(10mL)洗一次，干燥，浓缩，柱层析得到0.6g白色固体(**6-4**),收率85.3%，M/S: 433($M+H^+$)。de值：98%。

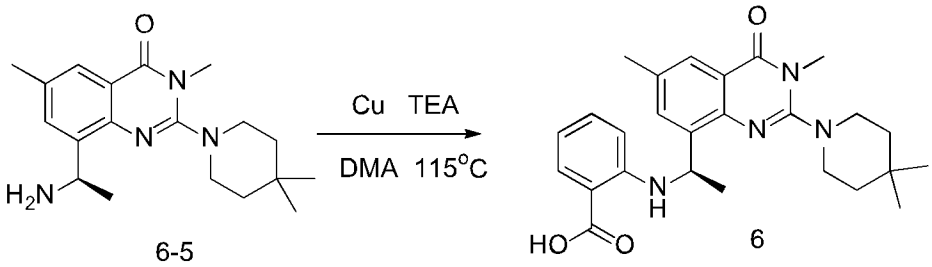
中间体(R)-8-(1-氨基乙基)-2-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-3,6-二甲基喹唑啉-4(3H)-酮(6-5)的合成：



6-4 6-5

将**6-4**(0.6 g,1.4mmoL),溶于DCM(3mL),滴入HCl-Dioxane(3mL), 室温反应,TLC监控， 反应液浓缩干， 加水(10mL)、 EA(10mL),溶清， 分液，EA(10mL)萃取一次， 水相用NaHCO3调PH8-9,DCM(15mL×3)萃取， 干燥，浓缩得到0.4g淡黄色固体(6-5),收率87.8%， MS: 329/($M+H^+$)。

化合物(R)2-((1-(2-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-3,6-二甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)乙基)基)苯甲酸(化合物6)的合成

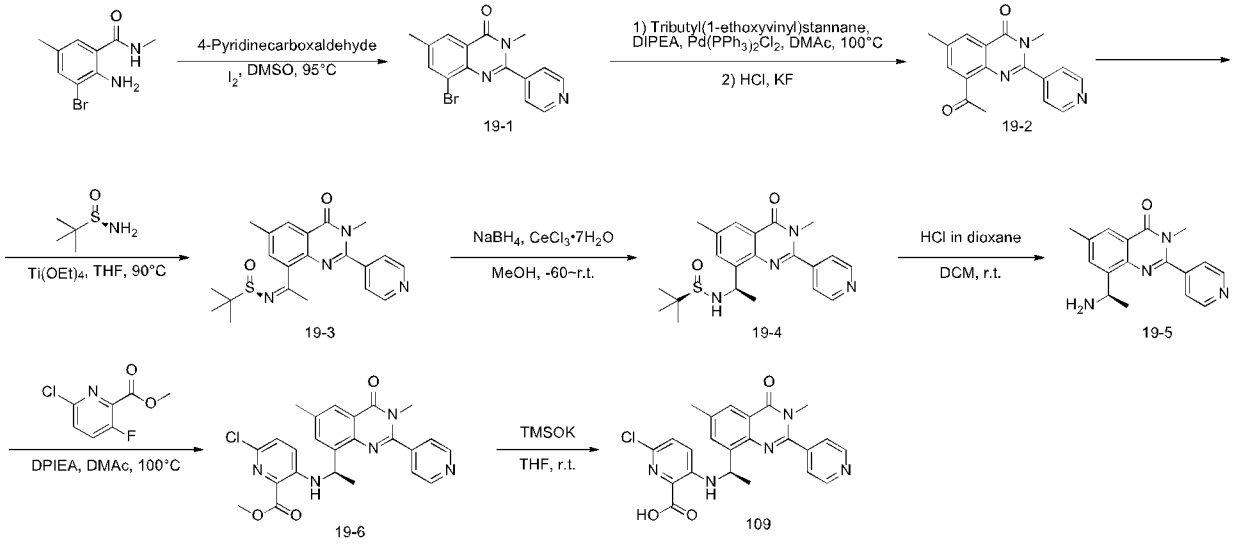


6-5 6

依次将**6-5**(70 mg, 0.22 mmoL), 2-碘苯甲酸(83 mg, 0.33 mmoL), TEA(43 mg, 0.43 mmoL), 纳米铜粉(14mg, 0.21mmoL)加入到DMAc(1mL)中，115℃反应3h， TLC监控，加水(15mL)， 稀HCl(1N)调PH3-4, EA(10mL×3)萃取， 合并EA,饱和氯化钠溶液(10mL×3)洗涤， 无水硫酸钠干燥， 浓缩， 柱层析得到35mg固体(化合物6),收率36.6%， MS: 489/($M+H^+$)。

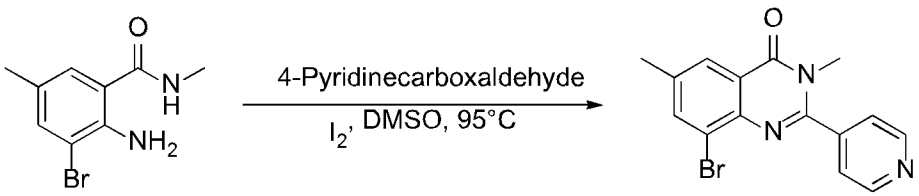
^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (dd, *J* = 10.6, 8.2 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.22 (s, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.72 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.26 (s, 4H), 1.03 (s, 6H).

实施例19 化合物*(R)*-6-氯-3-((1-(3,6-二甲基-4-氧代-2-(吡啶-4-基)-3,4-二氢喹唑啉-8-基)乙基)氨基)吡啶甲酸(化合物109)的合成



19-1 19-2 19-3 19-4 19-5 19-6 109

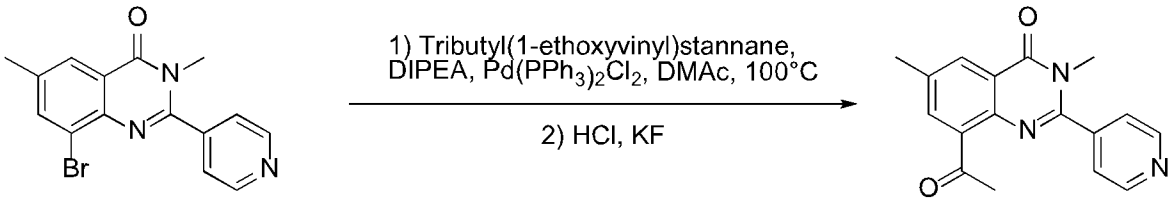
第一步：中间体 8-溴-3,6-二甲基-2-(吡啶-4-基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(19-1)的合成



19-1

将2-氨基-3-溴-N,5-二甲基苯甲酰胺(2.4 g, 10.0 mmol)、4-吡啶甲醛(1.3 g, 12.0 mmol)、碘(3.0 g, 12.0 mmol)室温下依次加入二甲基亚砜(25 mL)中，升温至95℃反应过夜，将反应液降温至室温，缓慢倒入水(50 mL)中，加入饱和硫代硫酸钠水溶液(10 mL)搅拌2小时，过滤，滤饼用水(20 mL)淋洗一次，无水乙醇(20 mL)淋洗一次，甲基叔丁基醚(20 mL)淋洗一次，真空干燥得到2.9 g产品(中间体19-1)，收率87.9%。Ms：330.0($M+H^+$)。

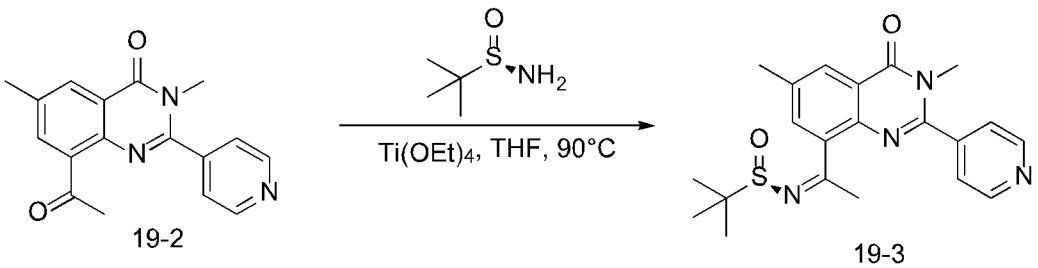
第二步：中间体 8-乙酰基-3,6-二甲基-2-(吡啶-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮(19-2) 的合成



19-1 19-2

将中间体19-1 (2.9 g, 8.8 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯)锡(4.8 g, 13.2 mmol)、*N*,*N*-二异丙基乙胺(3.4 g, 26.4 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.6 g, 0.9 mmol)室温下依次加入*N*,*N*-二甲基乙酰胺(40 mL)中，氮气置换三次，升温至100℃反应过夜，将反应液降温至室温，缓慢加入氯化氢的二氧六环溶液(4 mol/L)，调节PH至1~2，加入少量水(1 mL)，搅拌反应1小时，加入乙酸乙酯(20 mL)稀释，加入水(20 mL)，加入氟化钾水溶液调节PH大于7，搅拌2小时，过滤，滤饼用乙酸乙酯(20 mL × 3)打浆，合并滤液分层，水层用乙酸乙酯(20 mL)萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，浓缩得到的残余物用甲醇(20 mL)打浆得到2.5 g产品(中间体19-2)，收率96.6%。Ms：294.1($M+H^+$)

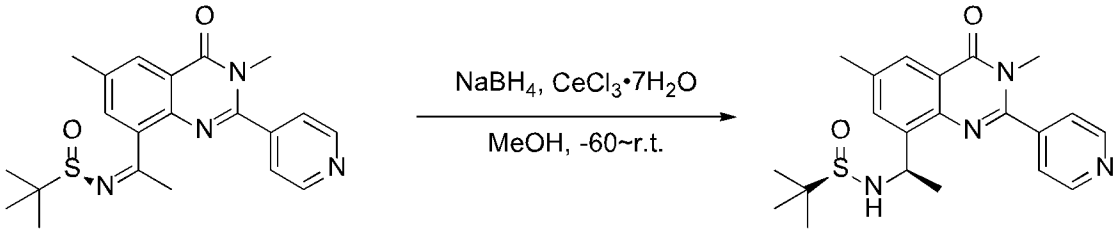
第三步：中间体 (*R*,*Z*)-*N*-(1-(3,6-二甲基-4-氧代-2-(吡啶-4-基)-3,4-二氢喹唑啉-8-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺(19-3) 的合成



19-2 19-3

将中间体19-2 (2.5 g, 8.5 mmol)、(R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺(2.1 g, 17.0 mmol)、钛酸四乙酯(9.7 g, 42.5 mmol)室温下依次加入干燥的四氢呋喃(25 mL)中，升温至90℃反应过夜，将反应液降温至室温，加入二氯甲烷(25 mL)稀释，加入水(50 mL)，搅拌0.5小时，过滤，滤饼用二氯甲烷(20 mL × 3)打浆，合并滤液分层，水层用二氯甲烷(20 mL)萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，浓缩, 柱层析纯化得到3.0 g产品(中间体19-3)，收率88.6%。Ms：397.2($M+H^+$)。

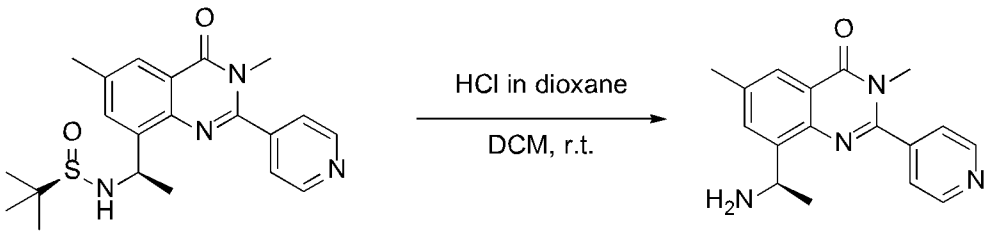
第四步：中间体 (*R*)-*N*-((*R*)-1-(3,6-二甲基-4-氧代-2-(吡啶-4-基)-3,4-二氢喹唑啉-8-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺(19-4) 的合成



19-3 19-4

将中间体19-3(3.0 g, 7.5 mmol)、七水氯化铈(1.4 g, 3.8 mmol)室温下依次加入甲醇(30 mL)中，干冰浴降温至-65℃，将硼氢化钠(0.6 g, 15.0 mmol)分批溶于甲醇滴入反应体系，控制温度不超过-60℃，用时约30分钟，移去干冰浴，自然升温至室温，加入二氯甲烷(30 mL)稀释，加入水(60 mL)，分层，水层用二氯甲烷(50 mL)萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析纯化，甲醇/水（1:1）重结晶得2.0 g产品(中间体19-4)，收率：66.7%。Ms：399.2($M+H^+$)。

第五步：中间体 (*R*)-8-(1-氨基乙基)- 3,6-二甲基-2-(吡啶-4-基)喹唑啉-4(3*H*)-酮(19-5) 的合成

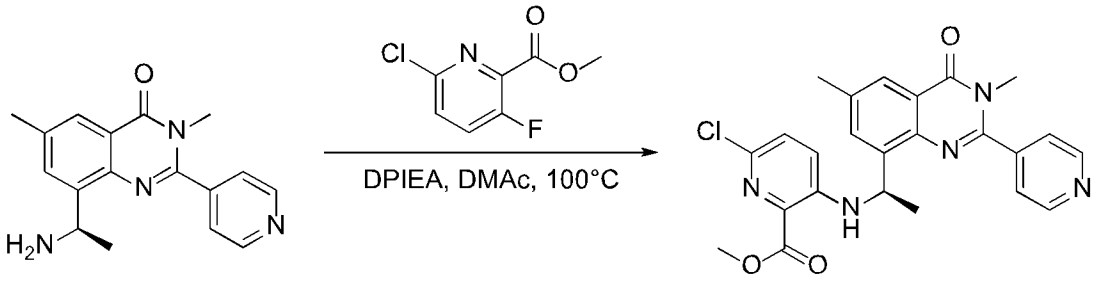


19-4 19-5

将中间体19-4(2.0g, 5.0 mmol)室温下加入二氯甲烷(20 mL)中，滴入氯化氢的二氧六环溶液(4 mol/L, 10 ml)，搅拌反应2小时，浓缩，残余物用水(10 mL)溶解，用乙酸乙酯(5 ml)萃取，乙酸乙酯层用1N盐酸(10 ml)洗涤一次弃去，合并酸水层调PH大于7，用二氯甲烷(10 mL×3)萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，浓缩，得到1.2 g产品(中间体19-5),收率：81.3 %。Ms：295.1($M+H^+$)。

第六步：中间体 *(R)*-6-氯-3-((1-(3,6-二甲基-4-氧代-2-(吡啶-4-基)-3,4-二

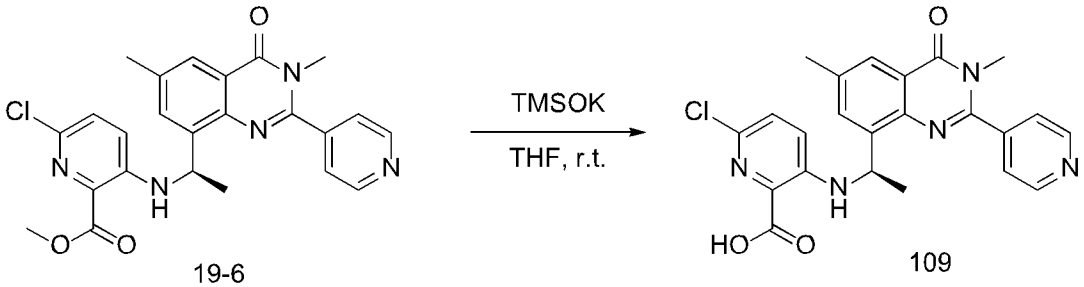
氢喹唑啉-8-基)乙基)氨基)吡啶甲酸甲酯(19-6) 的合成



19-5 19-6

将中间体19-5(59 mg, 0.2 mmol)、6-氯-3-氟吡啶甲酸甲酯(76 mg, 0.4 mmol)、DIPEA(77 mg, 0.6 mmol)加入*N*,*N*-二甲基乙酰胺(1 mL)中，升温至100℃下搅拌反应过夜，将反应体系降至室温，加乙酸乙酯(2 mL)稀释，用水(2 ml×2)洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析纯化得到60 mg产品(中间体19-6)，收率：64.7%。Ms：464.1($M+H^+$)。

第七步：化合物 *(R)*-6-氯-3-((1-(3,6-二甲基-4-氧代-2-(吡啶-4-基)-3,4-二氢喹唑啉-8-基)乙基)氨基)吡啶甲酸(化合物109) 的合成



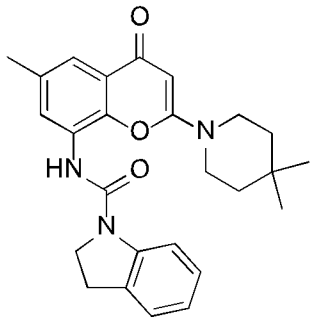
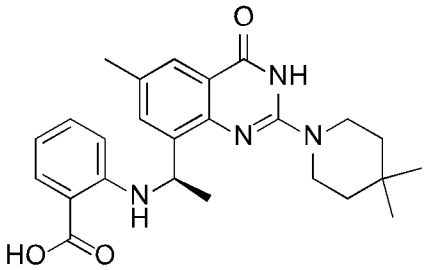
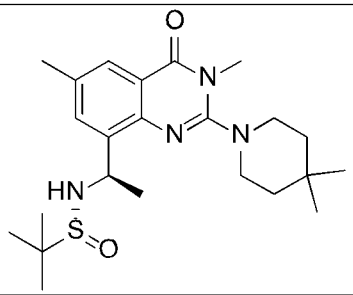
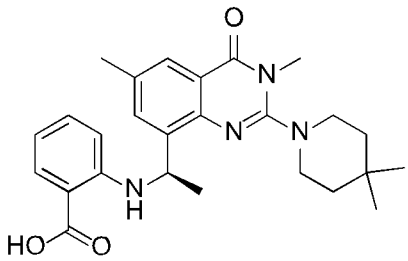
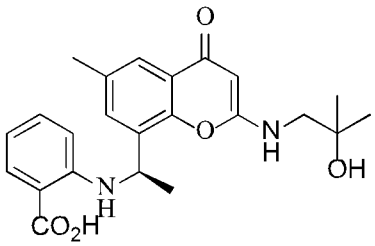
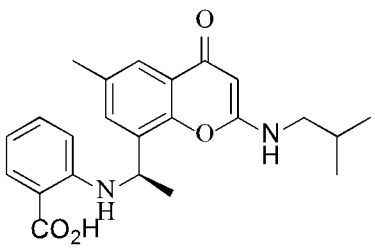
19-6 109

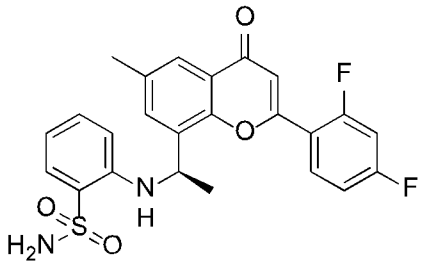
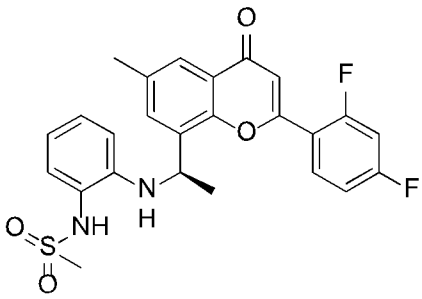
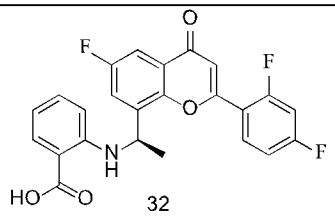
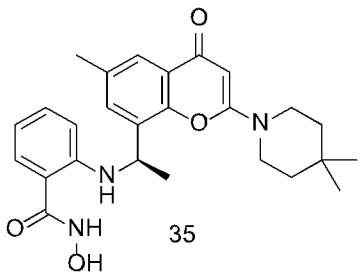
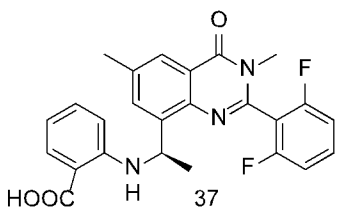
将中间体19-6 (46 mg, 0.1 mmol)溶于干燥的四氢呋喃(1 ml)中，加入三甲基硅醇钾(26 mg, 0.2mmol)，室温下搅拌反应20分钟，用0.5N 盐酸调节pH至2左右，二氯甲烷(1 ml×2)萃取，有机层用无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析纯化得到30 mg产品(**化合物109**)，收率66.7%。Ms：450.1($M+H^+$)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.99 (s, 1H), 8.88 – 8.73 (m, 2H), 8.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.84 – 7.74 (m, 2H), 7.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.41 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

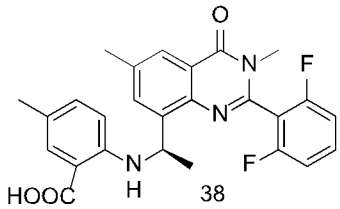
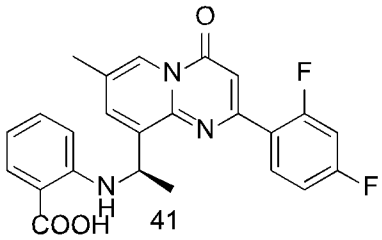
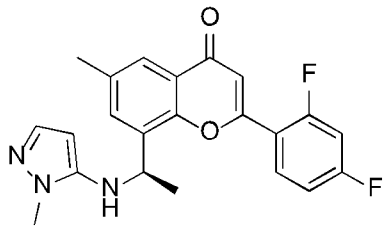
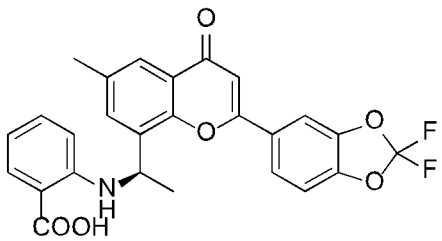
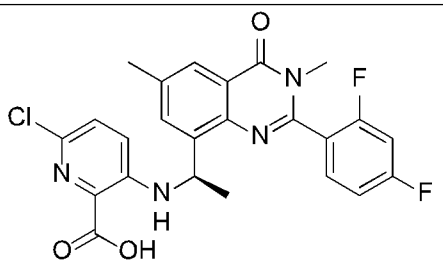
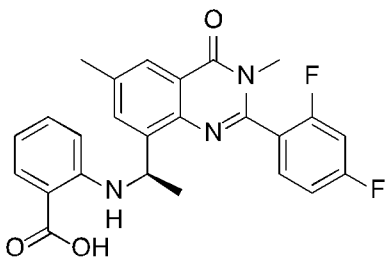
采用与前述实施例类似的方法，用合适的试剂在合适的反应条件下，下列化合物可以被合成。

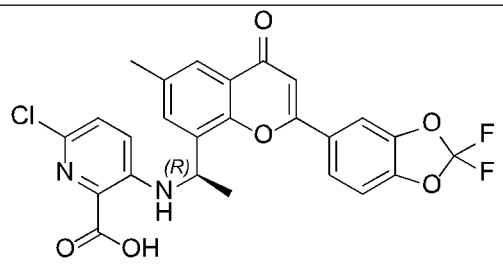
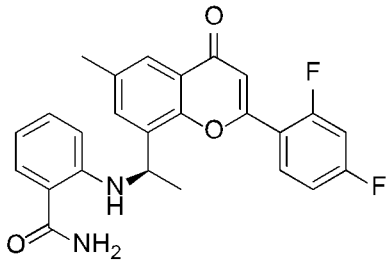
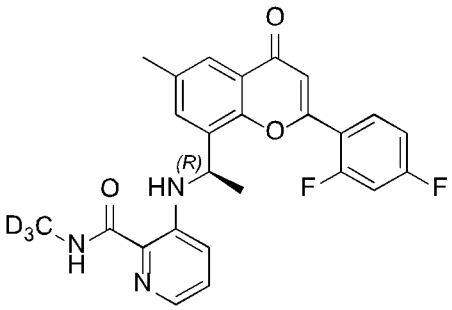
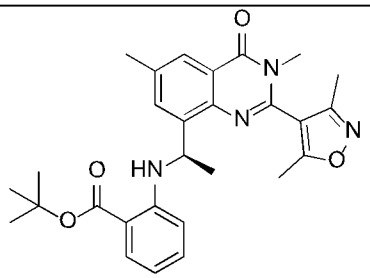
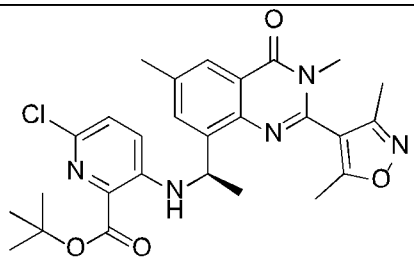
表1.本发明化合物

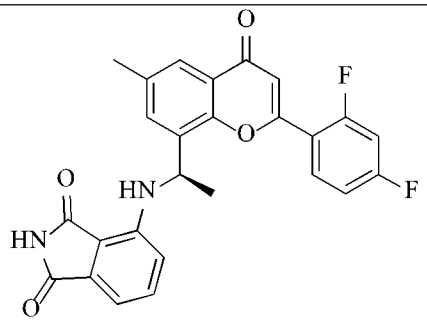
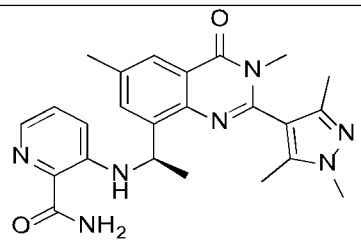
化合物编号	结构	HNMR

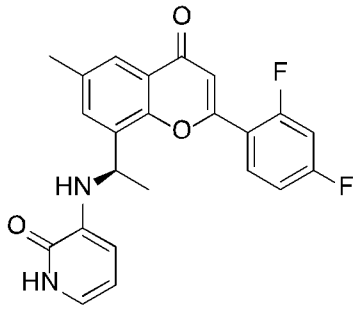
1		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.52 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.14 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.45 (dd, J = 6.9, 4.7 Hz, 4H), 3.20 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.30 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 0.91 (s, 6H). LCMS (M+1): 432.2
4		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (dd, J = 10.6, 8.2 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.22 (s, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.26 (s, 4H), 1.03 (s, 6H). LCMS (M+1): 435
5		1HNMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.89 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.82 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 7.3, 4.2 Hz, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.55 (dd, J = 7.2, 4.2 Hz, 4H), 1.23 (s, 9H), 1.03 (s, 6H) LCMS (M+1): 433
6		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (dd, J = 10.6, 8.2 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.22 (s, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.26 (s, 4H), 1.03 (s, 6H). LCMS (M+1): 449
7		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.8(s,1H),8.67 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.17 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 7.6 Hz, 6H). LCMS (M+1): 411
8		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.80 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.88

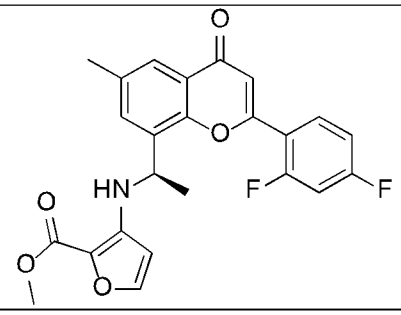
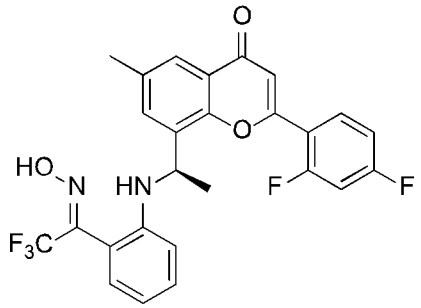
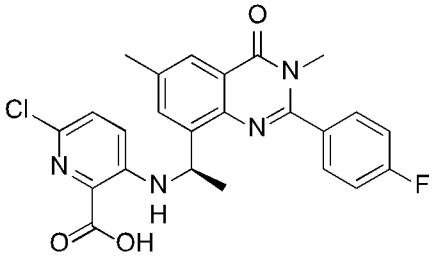
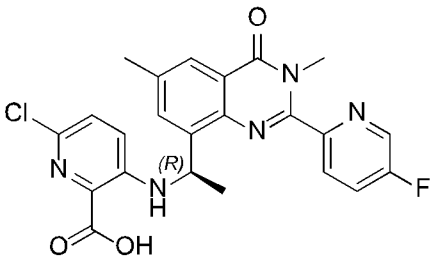
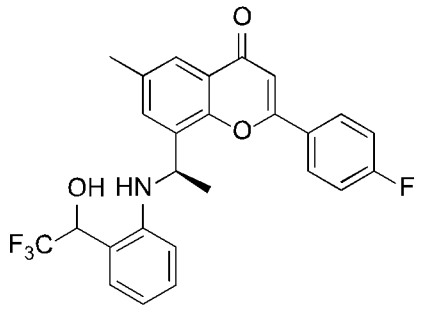
		(dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.94 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 6H). LCMS (M+1): 395
27		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.01 (s, 1H), 8.02– 7.92 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.63 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS (M+1): 471
28		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.96 (s, 1H), 8.11 (td, J = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H) 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 11.9, 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.24 – 5.07 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS (M+1): 485
32		LCMS (M+1): 440
35		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.13 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.99 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 7.18 – 7.08 (m, 1H), 6.54 (q, J = 8.3, 7.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.08 – 4.95 (m, 1H), 3.54 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 2.29 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.42 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 0.98 (s, 6H). LCMS (M+1): 450.2
37		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 1H), 7.18 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 8.2, 2.5 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.59 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 3H), LCMS (M+1): 450

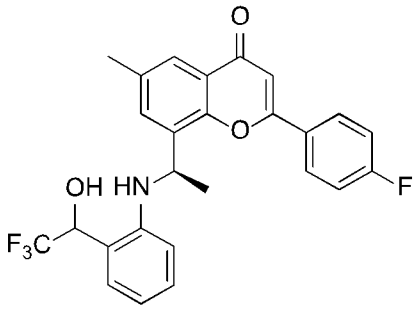
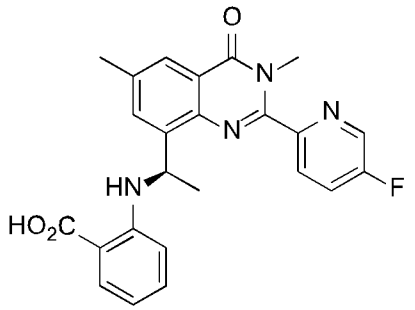
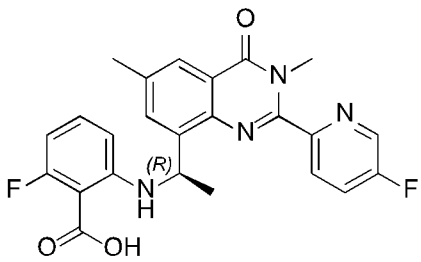
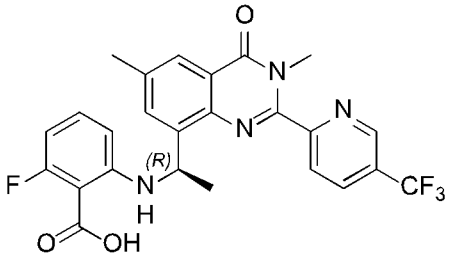
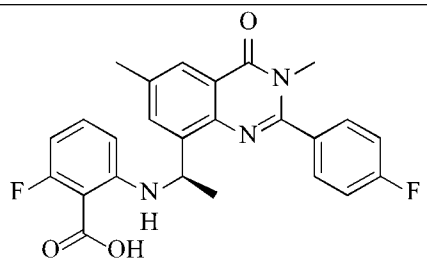
38		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 14.8, 8.5, 6.3 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 8.2, 4.2 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.56 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS (M+1): 464
41		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.78 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 – 8.26 (m, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.55 – 5.44 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS (M+1): 436
42		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61-5.52 (m, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.75 – 6.61 (m, 3H), 5.41 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS (M+1): 396.1
43		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.77 (brs, 1H), 8.47(s, 1H), 8.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.37 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS (M+1): 480
44		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.25 (s, 1H), 8.07 – 8.02 (m, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.13 – 7.02 (m, 2H), 7.06 – 6.97 (m, 1H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.49 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS (M+1): 485
45		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.02 (s, 1H), 8.00 – 7.91 (m, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.63 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.66 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS (M+1): 450

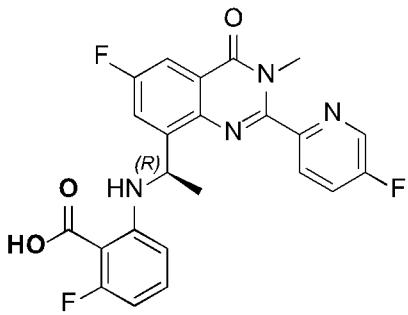
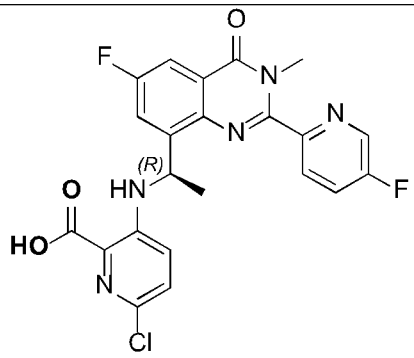
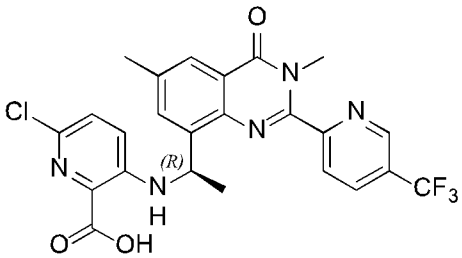
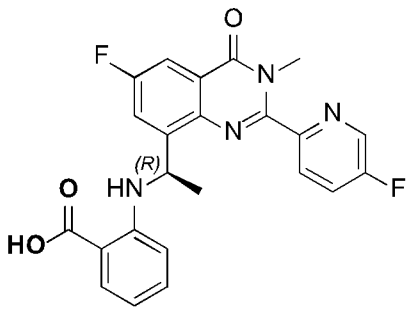
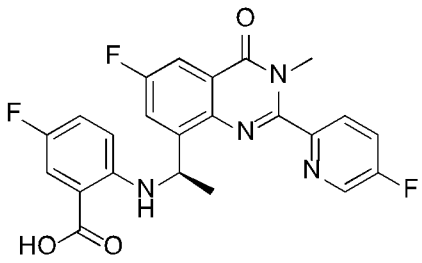
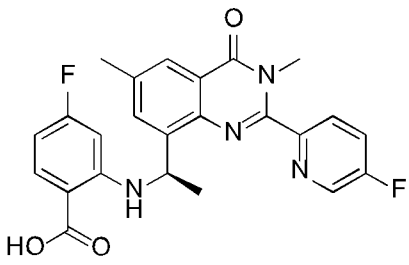
46		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.55 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.67 – 5.20 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.65 (d, 3H). LCMS (M+1)：515.1
47		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.02 (td, J = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.54 (ddd, J = 11.9, 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.93-6.84 (m, 1H), 6.77 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.59-6.47 (m, 1H), 6.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.37 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 3H). LCMS (M+1)：435
48		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.11 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.14 (td, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.8, 1.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.20 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS (M+1)：453.2
49		LCMS (M+1): 489
50		LCMS (M+1): 524
51		LCMS (M+1): 433

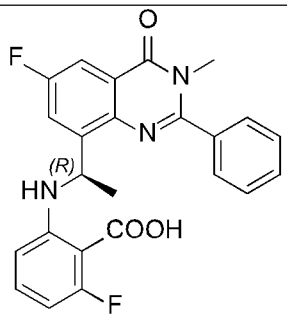
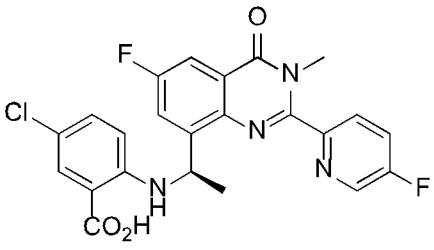
52		LCMS (M+1): 446
53		LCMS (M+1): 481
54		LCMS (M+1): 447
55		LCMS (M+1): 461
56		LCMS (M+1): 446
57		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.11 (td, J = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.38 – 7.23 (m, 2H), 6.97 (q, J = 6.5, 5.4 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.56 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

		LCMS (M+1): 490.1
58		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.78 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.28 – 7.16 (m, 1H), 6.54 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.13 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22 – 1.64 (m, 9H), 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS (M+1): 442.1
59		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.03 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 7.8, 4.6, 2.7 Hz, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 3H), 6.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS (M+1): 450
60		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.02 (s, 1H), 8.00 – 7.91 (m, 1H), 7.22 (s, 4H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H),6.79 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.49 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS (M+1): 485
61		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.02 (s, 1H), 8.00 – 7.95 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.60 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.56 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS (M+1): 432
62		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.44 (s, 1H), 8.13 (td, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.58 (dh, J = 6.0, 2.5 Hz, 2H), 7.36 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.00 – 5.86 (m, 2H), 5.80 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.03 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS (M+1): 409

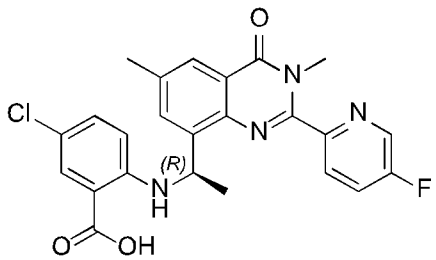
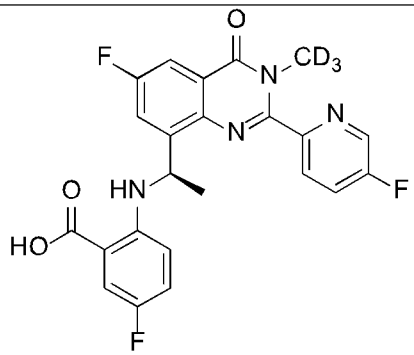
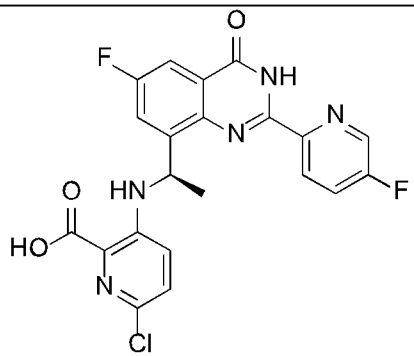
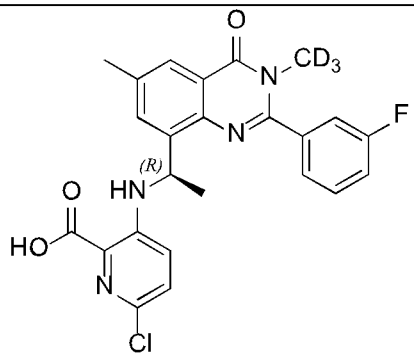
63		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.93 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 – 7.07 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.67 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS (M+1)：440
64		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.06 (s, 1H), 9.03 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.96 (td, J = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 2H), 7.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.76 – 6.68 (m, 2H), 5.26 (h, J = 6.6, 6.2 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS (M+1)：503.1
65		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.01 (s, 1H), 8.00 – 7.93 (m, 1H), 7.24 (m, 4H), 7.61 – 7.57 (m, 1H),6.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H),6.75 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.40 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.68 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS (M+1)：467
66		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.99 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.46 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS (M+1)：468.1
67 Isomer 1		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.26 – 8.14 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.98 (qd, J = 5.9, 2.8 Hz, 2H), 6.57 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.59 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS (M+1)：472.1

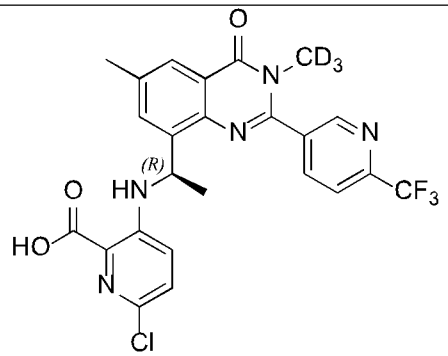
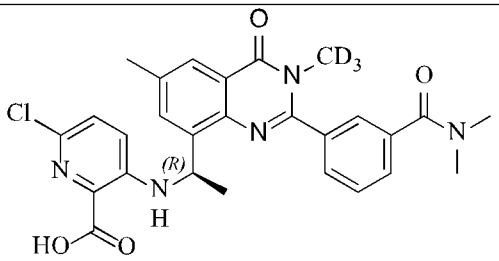
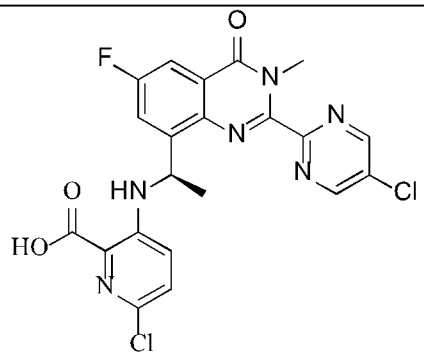
68 Isomer 2		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.19 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 2H), 6.56 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.56 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS (M+1): 472.1
69		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.69 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 8.02 (td, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 6.53 – 6.45 (m, 1H), 6.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS (M+1): 433
70		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.75 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 8.02 (td, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 8.3, 6.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 11.3, 8.1 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.42 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS (M+1): 451.1
71		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.99 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.13 – 7.99 (m, 1H),8.00 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.62 (s, 3H). LCMS (M+1): 501
72		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.00 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.23 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.24 (s, 2H), 5.55 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.59 (s, 3H). LCMS (M+1): 450

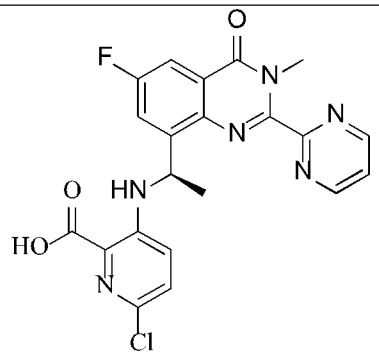
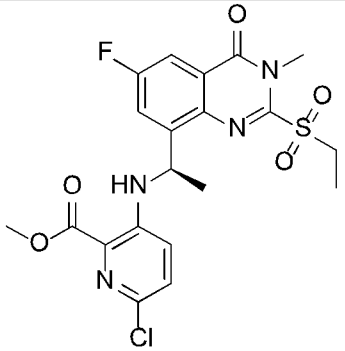
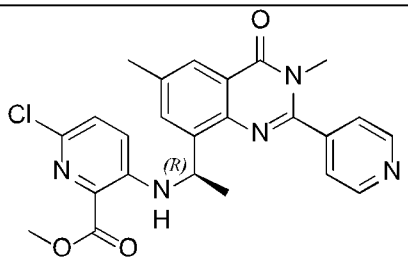
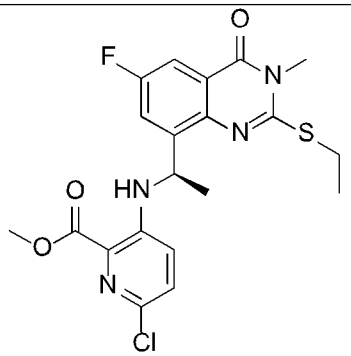
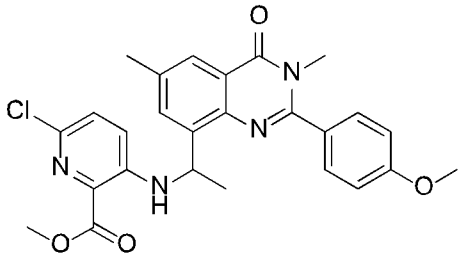
73		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 8.04 (td, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 6.81 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 6.19 – 6.13 (m, 1H), 5.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS (M+1): 455
74		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.98 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 8.03 (td, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.90 – 7.56 (m, 2H), 7.44 – 7.15 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 25.5, 8.9 Hz, 1H), 5.46 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS (M+1): 472
75		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.99 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.13 – 7.99 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.65 (s, 3H). LCMS (M+1): 518
76		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 8.03 (td, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 11.4, 8.1, 2.4 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J = 8.7, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 6.55 – 6.47 (m, 1H), 6.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS (M+1): 437
77		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 7.67 (td, J = 9.2, 8.5, 2.9 Hz, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.01 – 6.90 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.57 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.69 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS (M+1): 455.1
78		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 – 8.05 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.9, 6.7 Hz, 1H), 7.64 (td, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.29 – 6.20 (m, 2H), 5.54 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

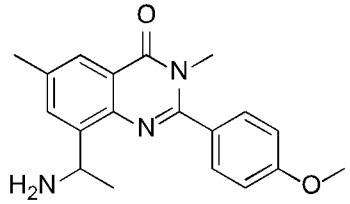
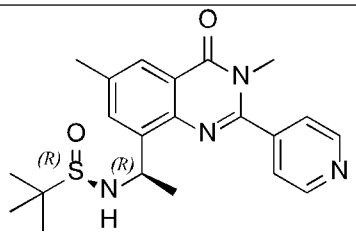
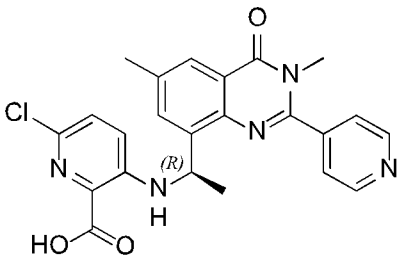
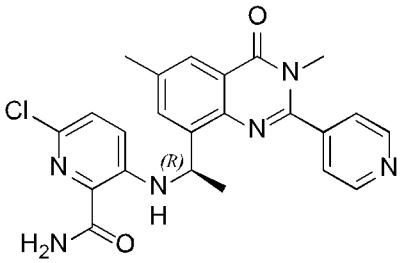
		LCMS (M+1)：451.2
79		LCMS (M+1)：436
80		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.16 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 8.03 (td, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9.4, 3.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS (M+1)：471
81		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 – 7.95 (m, 2H), 7.89 (dd, J = 8.2, 3.0 Hz, 1H), 7.66 (td, J = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.30 (ddd, J = 8.9, 7.9, 2.4 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 12.2, 2.4 Hz, 1H), 5.54 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.66 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS (M+1)：455.1
82		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.64 – 8.52 (m, 1H), 8.09 – 7.96 (m, 2H), 7.68 (dt, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS (M+1)：439.1
83		1HNMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H) 7.70 – 7.56 (m, 2H)7.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H),5.65 (q, J = 6.7 Hz, 1H) 3.69 (s, 3H), 1.26 (s, 3H) LCMS (M+1)：488.06

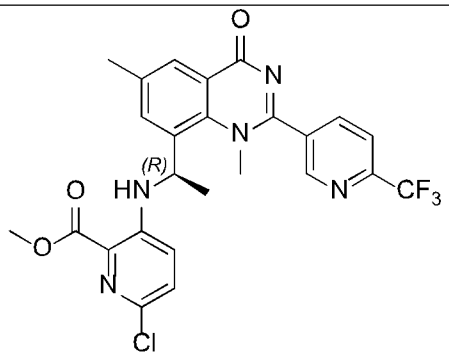
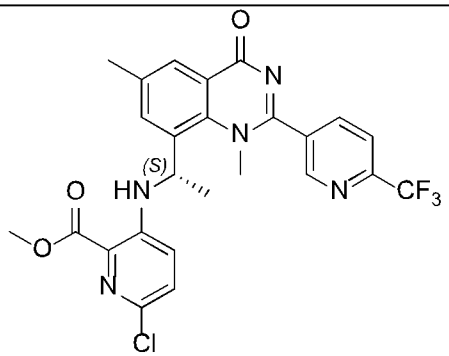
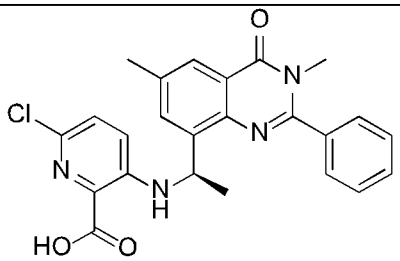
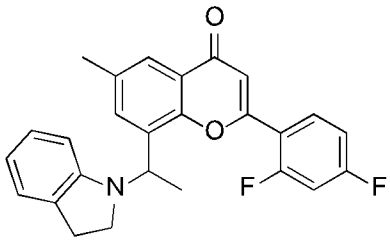
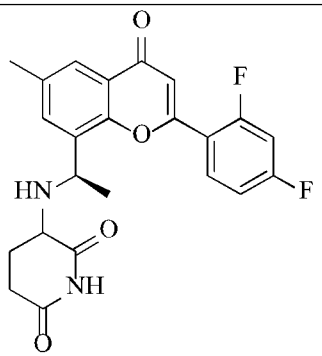
84		1HNMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.2, 3.0 Hz, 1H), 7.68 (td, J = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.66 (s, 3H) LCMS (M+1)：433.26
85		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.16 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 8.02 (td, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9.4, 3.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.46 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS (M+1)：471
86		LCMS (M+1)：457
87		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.01 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 8.02 (td, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.8, 3.2 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 8.7, 3.2 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS (M+1)：451
88		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.16 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 8.03 (td, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9.4, 3.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.46 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS (M+1)：474

89		1HNMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.25 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.54 d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.30(m,3H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.35 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H) LCMS (M+1): 474
90		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.45 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS (M+1): 467
91		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 8.03 (td, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 18.9, 9.6, 3.1 Hz, 2H), 6.99 (td, J = 8.6, 3.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 5.43 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS (M+1): 458
92		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.01 (s, 1H), 12.27 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (td, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 21.1, 8.8, 3.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.65 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS (M+1): 441
93		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.48 (d, J = 58.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 2.36 (d, J = 16.4 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 54.4 Hz, 3H). LCMS (M+1): 470

94		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.49 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS (M+1): 521
95		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.56 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 26.6 Hz, 3H), 7.61 (td, J = 15.3, 7.7 Hz, 3H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 2.99 (d, J = 9.6 Hz, 6H), 2.39 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS (M+1): 524.2
96		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.00 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.23 (s, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.24 (d, J = 48.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 41.9 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.23 (s, 3H). LCMS (M+1): 485
97		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.50 (d, J = 58.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 2.36 (d, J = 16.4 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 54.4 Hz, 3H). LCMS (M+1): 505
98		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.50 (d, J = 58.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 2.36 (d, J = 16.4 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 54.4 Hz, 3H). LCMS (M+1): 471
99		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.51 (d, J = 58.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.78 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 2.36 (d, J = 16.4 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 54.4 Hz, 3H). LCMS (M+1): 489

100		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.51 (d, J = 58.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.76 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.51 (s,2H), 6.86 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 2.36 (d, J = 16.4 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 54.4 Hz, 3H). LCMS (M+1)：455
102		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.3(brs, 1H), 7.88 (dd, J = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.51 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.45(m, 2H), 1.69 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.22 (m, 3H) LCMS (M+1)：482
103		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.81 (d, 2H), 8.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.48 – 5.37 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS (M+1)：464.1
105		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.3(brs, 1H), 7.88 (dd, J = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.51 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.15(m, 2H), 1.69 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.31 (m, 3H) LCMS (M+1)：451
106		1HNMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.02 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 3H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.65 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS (M+1)：493.16

107		1HNMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.02 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 3H), 7.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.81 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS (M+1): 324.16
108		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.80 (d, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 5.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.21 – 5.08 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H). LCMS (M+1): 399.2
109		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.02 (s, 1H), 9.07 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.49 – 5.36 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS (M+1): 450.1
110		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.07 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.49 – 5.36 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS (M+1): 449.1
111		1HNMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.23 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 – 7.03 (m, 3H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.65 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS (M+1): 479.14
112		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.81 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). LCMS (M+1): 478.16

113		LCMS (M+1)：532
114		LCMS (M+1)：532
115		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.55 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 5.13 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (s, 9H). LCMS (M+1)：449
116		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.02 (td, J = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 11.9, 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.93-6.84 (m, 1H), 6.77 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.59-6.47 (m, 1H), 6.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.37 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.91-2.77 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 3H). LCMS (M+1)：418
117		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.67 (s, 1H), 8.08 (tdd, J = 9.0, 6.3, 3.1 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (ddd, J = 11.6, 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (tt, J = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.87 – 4.38 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.47 – 2.38 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

以下通过具体实验例证明本发明的有益效果。

实验例 1：PI3Kα*[WT]/ [E542K]/[E545K]/[H1047R]*/PI3Kβ/γ/δ 酶学活性测试方法

PI3Kα*[WT]*，PI3Kα*[E542K]*，PI3Kα*[E545K]*，PI3Kα*[H1047R]*，PI3Kβ，PI3Kγ 和PI3Kδ激酶反应是在384孔板（PerkinElmer，#6008280）中进行，反应体系为4 μL。在384孔板中加入PI3Kα*[WT]*酶溶液（Promega，# V1721），或PI3Kα*[E542K]* 酶溶液（CarnaBio，# 11-413-20N），或PI3Kα*[E545K]*酶溶液（CarnaBio，#11-414-20N），或PI3Kα[H1047R]酶溶液（Promega，# V1741），或PI3Kβ酶溶液（Promega，#V1751）或PI3K γ 酶溶液（ThermoFisher，#PV4786）或PI3Kδ酶溶液（ThermoFisher，# PV6451），然后加入梯度稀释的化合物（终浓度为10 μM起始，3倍稀释，10个剂量），随后板中加入PIP2：3PS（Promega，#V1701）和ATP溶液（Promega，#V915B）。25℃孵育1小时后每孔加入ADP- Glo reagent buffer (Promega，#V9102)。将板子密封并在25℃孵育40分钟，然后每孔加入10 μL ADP-Glo detection buffer（Promega, #V9102）。25℃孵育40分钟后用仪器读取化学发光值。

实验结果见表2中ADP-Glo IC50列

实验例 2：MCF-10A 细胞抗增殖实验

MCF-10A细胞（Cobioer Bio. #CBP60419MCF）用完全培养基（Cobioer Bio. #CBP60419）稀释并按照500个/孔细胞数接种于96孔细胞培养板（Corning #3599）中培养24h。然后加入梯度稀释的化合物（终浓度为10 μM起始，3倍梯度，9个浓度剂量）并使其终体积为100μl/孔，于37℃，5% CO_2 培养6天。待培养结束后按照10μl/孔加入CCK8试剂（Signalway Antibody Bio. #CP002）于37℃，5% CO_2 条件孵育2~3小时酶标仪读取 OD_{450nm} 值。

结果见表2中MCF-10A IC50列。

实验例 3：T47D 细胞抗增殖实验

T47D细胞（ATCC. #HTB-133）用含10%FBS（Hyclone #SH30084.03）的RPMI 1640（Gibco #22400-089）稀释并按照1000个/孔接种于96孔细胞培养板（Biosharp # BS-MP-96W）中培养24h。然后加入梯度稀释的化合物（终浓度为10 μM起始，3倍梯度，9个浓度剂量）并使其终体积为150μl/孔，于37℃，5% CO_2 培养7天。待培养结束后按照75μl/孔加入CellTiter-Glo试剂（Promega #G7573）于25℃孵育10分钟后用仪器读取化学发光值。

结果见表2中T47D IC50列。

表2.本发明化合物的效果

化合物编号	ADP-Glo IC50	MCF-10A IC50	T47D IC50

1			
4	XX		
5	XX		
6	X		X
42	XX		
37	X		
38	X		
27	XXX	XXX	XXX
43	X	XXX	X
44	X	XXX	X
45	X	XXX	X
46	X	XXX	X
47		XXX	X
28	XX	XXX	X
48	XX	XXX	XX
49		XXX	XX
50		XXX	XX
41	X	XXX	XX
51		XXX	XXX
53	X	XX	X
55	XX	XXX	XXX
56		XXX	XXX
57	X	XXX	XXX
58	X	XXX	X
59	X	XXX	X
60	X	XXX	X
61	X	XXX	X
62	X	XXX	XX
63		XXX	XX
64		XXX	XX
65		XXX	X
66	X	XXX	X
67		XXX	XX
68		XXX	XX
69	X	XXX	X
70	X	XXX	XX
71	XX	XXX	XXX
72	X	XXX	XX
73	X	XXX	XX
74	X	XXX	X
75		XXX	XX
76		XXX	XX

77	X	XXX	X
78		XXX	XX
79		XXX	XX
80	X	XXX	X
81		XXX	XXX
82	X	XXX	XXX
83		XXX	X
84		XXX	XXX
85		XXX	X
86		XXX	XXX
87		XXX	X
88		XXX	XXX
89		XXX	XX
90		XXX	X
91		XXX	X
92		XXX	X
93		XXX	X
94		XXX	X
96	X		
97		XX	X
98		XXX	X
99	X	XXX	X
100	X	XXX	X
102	XX	XX	X
103	X	XXX	X
105		XXX	XX
106		XXX	X
107		XXX	X
108		XXX	XXX
109		XXX	X
110		XXX	X
111		XXX	
112		XX	
113		XXX	
114		XXX	
115		XXX	XXX
116		XXX	XXX
117	XXX	XXX	XXX

其中，XXX 表示 IC_{50}>5 μM，XX 表示 1 μM<IC_{50}<5μM，X 表示 IC_{50}<1μM。

实验例 4：本发明化合物的大鼠药代动力学

1、实验方法

健康成年 SD 雄性大鼠 9 只(化合物每种给药方式各 3 只动物)，灌胃禁食过夜(>12 h)，不禁水；给药后 4 h 进食，分别尾静脉注射和灌胃给药。于不同时间点，经静脉采血抗凝后，抗凝剂为 EDTA-K2（血样采集后放置冰浴）于 4℃ 6000 g 离心 5 min 分离血浆，血浆于-70℃保存待测，采用 LC-MS/MS 法测定血浆内化合物浓度。

所有时间点血浆内化合物浓度数据使用 Winnolin 8.3 非房室模型计算主要药动学参数

药时曲线下面积 AUC_{all}值：采用梯形法计算；AUC_{inf}＝AUC_{all}+C_t/ke，C_t为最后一个可测得时间点的血药浓度，ke 为消除速率常数；

消除半衰期 $t_{1/2}$＝0.693/ke；

清除率 CL＝D/AUC_{inf}(D 为给药剂量)；

稳态分布容积 Vss＝CL x MRT，平均滞留时间 MRT＝AUMC/AUC；

绝对生物利用度 F＝(AUCi.g. x Di.v.)/(AUCi.v. x Di.g.)× 100％

2、实验结果

表 3.本发明化合物的大鼠药代动力学结果

		化合物 65	化合物 66	化合物 74	化合物 115
iv (1 mpk)	AUC_{all} (ng*h/mL)	1003	1394	1006	978
	$t_{1/2}$ (h)	2.95	3.44	2.73	3.79
	CL (mL/min/kg)	16.3	10.9	16.6	17.5
	Vss (mL/kg)	1.71	2.20	1.33	2.14
ig (3 mpk)	AUC_{all} (ng*h/mL)	3429	4045	1329	2356
	$t_{1/2}$ (h)	1.34	18	2.40	3.83
	F (%)	79.6	89.0	44.8	80.3

备注：表中的“ iv (1 mpk)”表示尾静脉注射给药，给药剂量1毫克每公斤；ig (3 mpk)表示灌胃给药，给药剂3毫克每公斤；ig (50 mpk)表示灌胃给药，给药剂50毫克每公斤。

上述实验结果说明：本发明化合物的药代动力学好。

实验例5：本发明化合物的比格犬药代动力学

1、实验方法

健康成年雄性比格犬 9 只(化合物每种给药方式各 3 只动物)，灌胃禁食过夜(>12 h)，不禁水；给药后 4 h 进食，分别静脉注射和灌胃给药。于不同时间点，经前肢静脉采血抗凝后，抗凝剂为 EDTA-K2（血样采集后放置冰浴）于 3200 g，离心 10 min 分离血浆，血浆样本在分析前存放于-70℃冰箱内，采用 LC-MS/MS 法测定血浆内化合物浓度。

所有时间点血浆内化合物浓度数据使用 Winnolin 8.3 非房室模型计算主要药动学参数

药时曲线下面积 AUC_{all}值：采用梯形法计算；AUCinf＝AUC_{all}+C_t/ke，

C_t为最后一个可测得时间点的血药浓度，ke 为消除速率常数；

消除半衰期 $t_{1/2}$＝0.693/ke；

清除率 CL＝D/AUC_{inf} (D 为给药剂量)；

稳态分布容积 Vss＝CL x MRT。平均滞留时间 MRT＝AUMC/AUC；

绝对生物利用度 F＝(AUCi.g. x Di.v.)/(AUCi.v. x Di.g.)× 100％

2、实验结果

表 4.本发明化合物的比格犬药代动力学结果

		化合物 65	化合物 66	化合物 74
iv (1 mpk)	AUC_{all} (ng*h/mL)	954	2213	2389
	$t_{1/2}$ (h)	2.10	3.34	5.56
	CL (mL/min/kg)	17.4	7.77	6.90
	Vss (mL/kg)	0.828	0.879	0.663
ig (3 mpk)	AUC_{all} (ng*h/mL)	760	4911	3713
	$t_{1/2}$ (h)	2.13	3.81	4.11
	F (%)	27.1	74.5	52.4
ig (10 mpk)	AUC_{all} (ng*h/mL)	2372	11019	13662
	$t_{1/2}$ (h)	4.19	7.70	12.7
	F (%)	24.9	49.1	62.8

备注：表中的“ iv (1 mpk)”表示静脉注射给药，给药剂量1毫克每公斤；ig (3 mpk)表示灌胃给药，给药剂3毫克每公斤；ig (10 mpk)表示灌胃给药，给药剂10毫克每公斤。

上述实验结果说明：本发明化合物的药代动力学好。

实验例 6：本发明化合物在 MDA-MB-453 细胞皮下异种移植肿瘤 NOD SCID 鼠模型中的药效学评价:

1、实验方法

（1）细胞培养及接种：

MDA-MB-453 细胞株采用 Leibovitz's L-15 培养基+10%胎牛血清+ 1%双抗，37 ºC 5% CO_2培养，一周 1 次传代处理。当细胞饱和度为 80%~90%，数量达到要求时，收取细胞，计数，接种。

当处于对数生长期的细胞达到实验所需数量时，收集细胞，1000 rpm 离心 5 min 去上清，用培养基重悬细胞，使用细胞计数仪计数，根据计数结果将原溶液稀释成活细胞浓度 1*108 个/mL 的细胞悬液，细胞活率为 94.55%，P14 代。将稀释后的细胞悬液和基质胶按照 1：1 比例稀释。混匀后放置于冰上，用 1 mL 无菌注射器吸取混悬液，每只小鼠右腋皮下接种细胞悬液 0.2 mL。即每只小鼠接种 MDA-MB-453 细胞 1*107 个。

（2）分组方法：

接种完成后，逐日观察肿瘤生长状态，肿瘤平均体积达到约157.14 mm^3 时将小鼠按肿瘤大小和小鼠体重随机分组给药。以给予相同剂量的溶媒作为

对照组。肿瘤细胞接种当天定义为第0天。

（3）实验观察及数据测量：

每天检测动物的健康状况及死亡情况，例常检查包括动物的肿瘤生长情况，活动能力，饮食，体重，眼睛，毛发和其他异常行为，每天测量体重，每周两次测量肿瘤体积。肿瘤体积通过游标卡尺测量，公式为 $TV = 0.5\ a \times b^2$ ，其中 a 是肿瘤的长径，b 是肿瘤的短径。到达实验终点后，各组按照时间点采集血浆样本，用于血药浓度检测，小鼠安乐死后，采集肿瘤，拍照，称重，速冻。

（4）抗肿瘤药效评价指标：

相对肿瘤增殖率，T/C (%)，即在某一时间点，治疗组和对照组相对肿瘤体积或瘤重的百分比值。计算公式为：T/C %＝TRTV/CRTV × 100%

其中，TRTV：治疗组平均相对肿瘤体积(RTV)；CRTV：对照组平均相对肿瘤体积；(RTV): RTV＝V_t/V_0，V_0为分组时该动物的瘤体积，V_t为治疗后该动物的瘤体积。

或 T/C%＝TTW/CTW× 100%；其中，TTW：治疗组实验终结时平均瘤重；CTW：对照组实验终结时平均瘤重。

相对肿瘤抑制率，TGI (%)，计算公式为：[TGI%＝(1-T/C) × 100%；其中，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)或瘤重(TW)。

2、实验结果

表 5.本发明化合物在 MDA-MB-453 细胞皮下异种移植肿瘤 NOD SCID 鼠模型中的药效学评价结果

	化合物 66		化合物 74	
给药途径	口服		口服	
剂量及频率	25 mg/kg, 每天两次	75 mg/kg, 每天两次	25 mg/kg, 每天两次	75 mg/kg, 每天两次
给药 21 天后的 TGI %	71%	87%	74%	85%

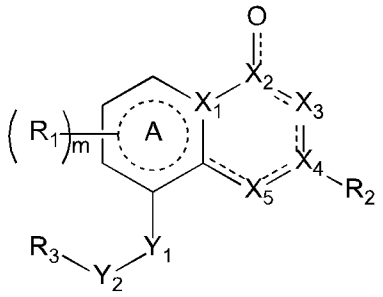
上述实验结果说明：本发明化合物对乳腺癌肿瘤具有良好的抑制作用。

综上，本发明制备的化合物可用于制备PI3K选择性抑制剂，以及制备预防和/或治疗与PI3K相关的疾病的药物，如预防和/或治疗癌症的药物。本

发明为临床治疗癌症提供了一种新的选择，具有良好的应用前景。

权 利 要 求 书

1、式 I 所示的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药、或其氘代化合物：



式 I

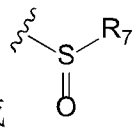
其中，

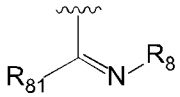
R_1为 A 环上的取代基，取代基的个数为 m 个；每个 R_1分别独立选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、羧基、-NHR_{15}、-NHR_8、-C(O)NHR_8、-C(O)NHR_{15}、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基；m 为 0、1、2 或 3；

R_{15}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、羧基、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基；

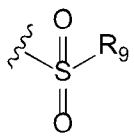
Y_1、Y_2分别独立选自无、CR_4R_5、NR_4；

R_4、R_5分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；或者 R_4和 R_5与碳形成酮基；

R_3选自氢、被 n 个 R_6取代的 6~10 元芳基、被 n 个 R_6取代的 5~10 元杂芳基、被 n 个 R_6取代的 4~10 元杂环烷基或  ；

每个 R_6分别独立选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、-C(O)OR_{81}、-C(O)R_{81}、、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-C(O)NHR_8；或同一个原子上了两个 R_6形成=O；n 为 0、1、2、3 或 4；

R_{81}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

R_8选自取代或未取代的C_1~C_8烷基、羟基、；

R_7、R_9分别独立选自C_1~C_8烷基、6~10元芳基；

X_1选自C或N；当X_1选自C时，A环为苯环；当X_1选自N时，A环为二氢吡啶；

X_2选自C或N；当X_2选自C时，X_2连接O的键为双键，X_2连接X_3的键为单键；当X_2选自N时，X_2连接O的键为单键，X_2连接X_3的键为双键，且N带正电荷，O带负电荷；

X_3选自N、CR_{10}或NR_{10}；

X_4选自C；

X_5选自O、N、NR_{10}或CR_{10}；

R_{10}选自氢、取代或未取代的C_1~C_8烷基；

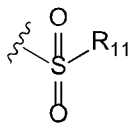
当X_3选自CR_{10}、X_5选自O时，X_3连接X_4的键为双键，X_4连接X_5的键为单键，X_5连接碳原子的键为单键；

当X_3选自NR_{10}、X_5选自N时，X_3连接X_4的键为单键，X_4连接X_5的键为双键，X_5连接碳原子的键为单键；

当X_3选自CR_{10}、X_5选自CR_{10}时，X_3连接X_4的键为单键，X_4连接X_5的键为双键，X_5连接碳原子的键为单键，或者X_3连接X_4的键为双键，X_4连接X_5的键为单键，X_5连接碳原子的键为双键；

当X_3选自CR_{10}、X_5选自N时，X_3连接X_4的键为双键，X_4连接X_5的键为单键，X_5连接碳原子的键为双键；

当X_3选自N、X_5选自NR_{10}时，X_3连接X_4的键为双键，X_4连接X_5的键为单键，X_5连接碳原子的键为单键；

R_2选自取代或未取代的C_1~C_8烷基、取代或未取代的3~8元环烷基、取代或未取代的6~10元芳基、取代或未取代的4~10元杂环烷基、取代或未取代的5~10元杂芳基、$-NR_{11}R_{12}$、、$-SR_{11}$；

R_{11}、R_{12}分别独立选自氢、取代或未取代的C_1~C_8烷基、氨基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、4~10元杂环烷基或$-NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；

所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基的取代基选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、$-C(O)NR_{16}R_{17}$、$-C(O)OR_{16}$、取代或未取代的

C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；

R_{16}、R_{17}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基；

所述杂芳基、杂环烷基中杂原子为 N、O 或 S，所述杂原子个数为 1、2 或 3 个。

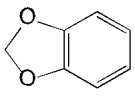
2、根据权利要求 1 所述的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药、或其氘代化合物，其特征在于：

R_1的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基或吡咯基；

R_{15}的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基或吡咯基；

R_3的所述芳基选自苯基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基或吡咯基，所述杂环烷基选自哌啶基；

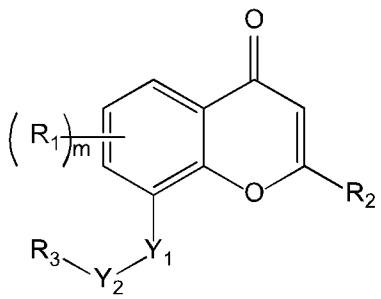
R_7、R_9的所述芳基选自苯基或萘基；

R_2的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、异恶唑基或；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

3、根据权利要求 1 所述的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药、或者氘代化合物，其特征在于：所述化合物如式 II 所示：



式 II

其中，

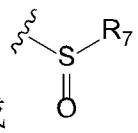
R_1为苯环上的取代基，取代基的个数为 m 个；每个 R_1分别独立选自取

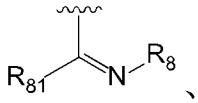
代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、羧基、-NHR_{15}、-NHR_8、-C(O)NHR_8、-C(O)NHR_{15}、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基；m 为 0、1、2 或 3；

R_{15}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、羧基、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基；

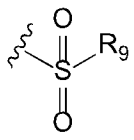
Y_1、Y_2分别独立选自无、CR_4R_5、NR_4；

R_4、R_5分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；或者 R_4和 R_5与碳形成酮基；

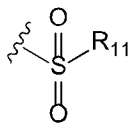
R_3选自被 n 个 R_6取代的 6~10 元芳基、被 n 个 R_6取代的 5~10 元杂芳基、被 n 个 R_6取代的 4~10 元杂环烷基或  ；

每个 R_6分别独立选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、-C(O)OR_{81}、-C(O)R_{81}、  、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-C(O)NHR_8；或同一个原子上了两个 R_6形成=O；n 为 0、1、2、3 或 4；

R_{81}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

R_8选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基、  ；

R_7、R_9分别独立选自 C_1~C_8烷基、6~10 元芳基；

R_2选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基、-$NR_{11}R_{12}$、  、-SR_{11}；

当 R_6选自羧基时，R_2不选自取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基；

R_{11}、R_{12}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、4~10 元杂环烷基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；

所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基的取代基选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、-C(O)NR$_{16}$R$_{17}$、-C(O)OR$_{16}$、取代或未取代的C$_1$~C$_8$烷基或C$_1$~C$_8$烷氧基；

R$_{16}$、R$_{17}$分别独立选自氢、取代或未取代的C$_1$~C$_8$烷基、羟基；

所述杂芳基、杂环烷基中杂原子为N、O或S，所述杂原子个数为1、2或3个；

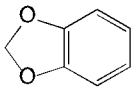
优选地，

R$_1$的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基或吡咯基；

R$_{15}$的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基或吡咯基；

R$_3$的所述芳基选自苯基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基或吡咯基，所述杂环烷基选自哌啶基；

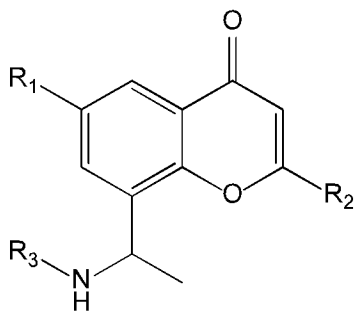
R$_7$、R$_9$的所述芳基选自苯基或萘基；

R$_2$的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、异恶唑基或；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或-NR$_{13}$R$_{14}$；

R$_{13}$、R$_{14}$分别独立选自氢、C$_1$~C$_8$烷基。

4、根据权利要求 1 所述的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药、或其氘代化合物，其特征在于：所述化合物如式 II-1 所示：

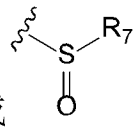


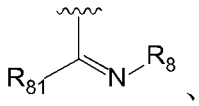
式 II-1

其中，

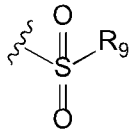
R_1选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、羧基、-NHR_{15}、-NHR_8、-C(O)NHR_8、-C(O)NHR_{15}、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基；

R_{15}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、羧基、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基；

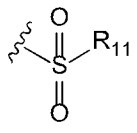
R_3选自被 n 个 R_6取代的 6~10 元芳基、被 n 个 R_6取代的 5~10 元杂芳基、被 n 个 R_6取代的 4~10 元杂环烷基或  ；

每个 R_6分别独立选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、-C(O)OR_{81}、-C(O)R_{81}、  、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-C(O)NHR_8；或同一个原子上了两个 R_6形成=O；n 为 0、1、2、3 或 4；

R_{81}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

R_8选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基、  ；

R_7、R_9分别独立选自 C_1~C_8烷基、6~10 元芳基；

R_2选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基、-$NR_{11}R_{12}$、  、-SR_{11}；

当 R_6选自羧基时，R_2不选自取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基；

R_{11}、R_{12}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、4~10 元杂环烷基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；

所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基的取代基选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、-C(O)$NR_{16}R_{17}$、-C(O)OR_{16}、取代或未取代 C_1~C_8

烷基或 C_1~C_8烷氧基；

R_{16}、R_{17}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基；

所述杂芳基、杂环烷基中杂原子为 N、O 或 S，所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

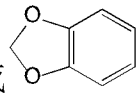
优选地，

R_1的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基或吡咯基；

R_{15}的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基或吡咯基；

R_3的所述芳基选自苯基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基或吡咯基，所述杂环烷基选自哌啶基；

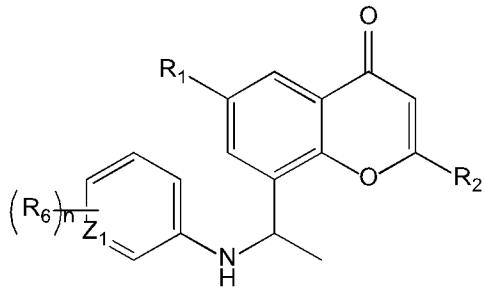
R_7、R_9的所述芳基选自苯基或萘基；

R_2的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、异恶唑基或；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

5、根据权利要求 4 所述的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药、或其氘代化合物，其特征在于：所述化合物如式 II-2 所示：



式 II-2

其中，

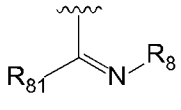
Z_1选自 CH 或 N；

R_1选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、

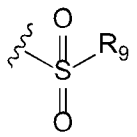
硝基、羟基、羧基、-NHR_{15}、-NHR_8、-$C(O)NHR_8$、-$C(O)NHR_{15}$、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基；

R_{15}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、羧基、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基；

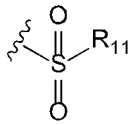
n 为 0、1、2、3 或 4；

每个 R_6分别独立选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、-$C(O)OR_{81}$、-$C(O)R_{81}$、、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-$C(O)NHR_8$；或同一个原子上了两个 R_6形成=O；

R_{81}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

R_8选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基、；

R_9选自 C_1~C_8烷基、6~10 元芳基；

R_2选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基、-$NR_{11}R_{12}$、、-SR_{11}；

当 R_6选自羧基时，R_2不选自取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基；

R_{11}、R_{12}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、4~10 元杂环烷基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；

所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基的取代基选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、-$C(O)NR_{16}R_{17}$、-$C(O)OR_{16}$、取代或未取代 C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；

R_{16}、R_{17}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基；

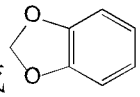
所述杂芳基、杂环烷基中杂原子为 N、O 或 S，所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

R_1的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基或吡咯基；

R_{15}的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基或吡咯基；

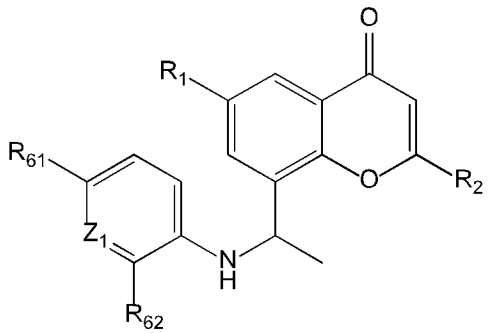
R_9的所述芳基选自苯基或萘基；

R_2的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、异恶唑基或；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

6、根据权利要求 5 所述的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药、或其氘代化合物，其特征在于：所述化合物如式 II-3 所示：

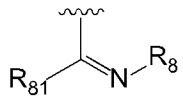


式 II-3

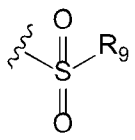
其中，

Z_1选自 CH 或 N；

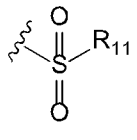
R_1选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、卤素；

R_{61}、R_{62}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、-$C(O)OR_{81}$、-$C(O)R_{81}$、、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-$C(O)NHR_8$；

R_{81}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

R_8选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基、；

R_9选自 C_1~C_8烷基、6~10 元芳基；

R_2选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基、$-NR_{11}R_{12}$、、$-SR_{11}$；

当 R_6选自羧基时，R_2不选自取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基；

R_{11}、R_{12}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、4~10 元杂环烷基或$-NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；

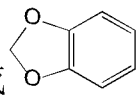
所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基的取代基选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、$-C(O)NR_{16}R_{17}$、$-C(O)OR_{16}$、取代或未取代的 C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；

R_{16}、R_{17}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基；

所述杂芳基、杂环烷基中杂原子为 N、O 或 S，所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

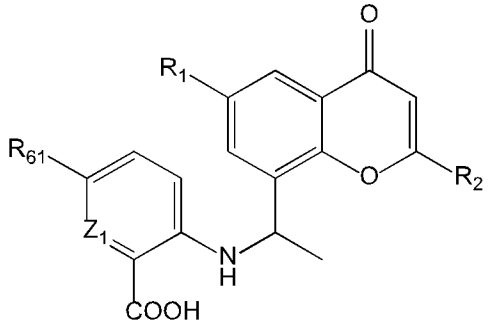
R_9的所述芳基选自苯基或萘基；

R_2的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、异恶唑基或；

所述烷基的取代基选自卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或$-NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

7、根据权利要求 6 所述的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药、或其氘代化合物，其特征在于：所述化合物如式 II-4 所示：

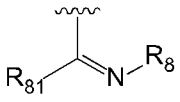


式 II-4

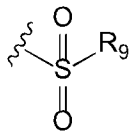
其中，

Z_1选自 CH 或 N；

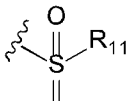
R_1选自 C_1~C_8烷基、卤素、三氟甲基；

R_{61}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、-C(O)OR_{81}、-C(O)R_{81}、、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-C(O)NHR_8；

R_{81}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

R_8选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基、；

R_9选自 C_1~C_8烷基、6~10 元芳基；

R_2选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、-$NR_{11}R_{12}$、、-SR_{11}；

R_{11}、R_{12}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、4~10 元杂环烷基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；

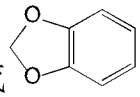
所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基的取代基选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、-C(O)$NR_{16}R_{17}$、-C(O)OR_{16}、取代或未取代的 C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；

R_{16}、R_{17}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基；

所述杂芳基、杂环烷基中杂原子为 N、O 或 S，所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

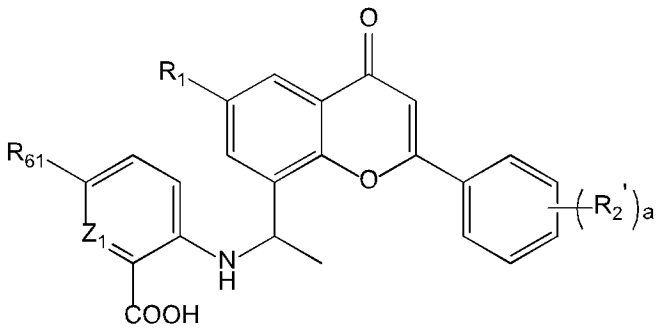
R_9的所述芳基选自苯基或萘基；

R_2的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、异恶唑基或；

所述环基的取代基选自卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

8、根据权利要求 7 所述的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药、或其氘代化合物，其特征在于：所述化合物如式 II-5 所示：

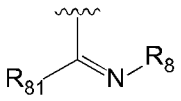


式 II-5

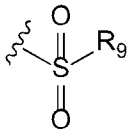
其中，

Z_1选自 CH 或 N；

R_1选自 C_1~C_8烷基、卤素、三氟甲基；

R_{61}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、-C(O)OR_{81}、-C(O)R_{81}、、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-C(O)NHR_8；

R_{81}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

R_8选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基、；

R_9选自 C_1~C_8烷基、苯基；

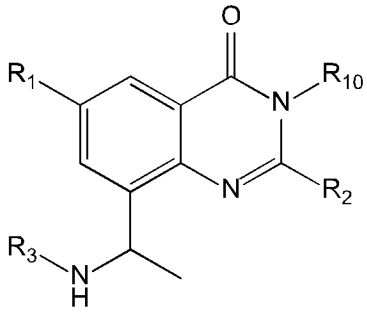
R_2'为苯环上的取代基，取代基的个数为 a 个；每个 R_2'分别独立选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、-C(O)$NR_{16}R_{17}$、-C(O)OR_{16}、取代或未取代的 C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；a 为 0、1、2 或 3；

R_{16}、R_{17}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

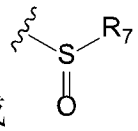
9、根据权利要求 1 所述的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药、或其氘代化合物，其特征在于：所述化合物如式 III-1 所示：

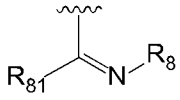


式 III-1

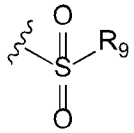
其中，

R_1选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基或羧基；

R_3选自被 n 个 R_6取代的 6~10 元芳基、被 n 个 R_6取代的 5~10 元杂芳基、被 n 个 R_6取代的 4~10 元杂环烷基或  ；

每个 R_6分别独立选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、-C(O)OR_{81}、-C(O)R_{81}、、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-C(O)NHR_8；或同一个原子上了两个 R_6形成=O；n 为 0、1、2、3 或 4；

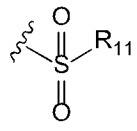
R_{81}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

R_8选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基、 ；

R_7、R_9分别独立选自 C_1~C_8烷基、6~10 元芳基；

R_{10}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基；

R_2选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未

取代的 5~10 元杂芳基、$-NR_{11}R_{12}$、、$-SR_{11}$；

R_{11}、R_{12}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、4~10 元杂环烷基或$-NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；

所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基的取代基选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、$-C(O)NR_{16}R_{17}$、$-C(O)OR_{16}$、取代或未取代的 C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；

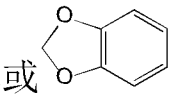
R_{16}、R_{17}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基；

所述杂芳基、杂环烷基中杂原子为 N、O 或 S，所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

R_3的所述芳基选自苯基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基或吡咯基，所述杂环烷基选自哌啶基；

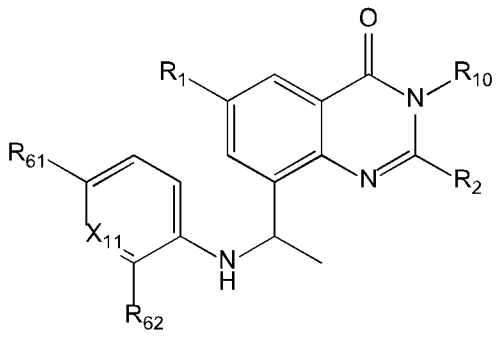
R_7、R_9的所述芳基选自苯基或萘基；

R_2的所述芳基选自苯基、蒽基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、异恶唑基或；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或$-NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

10、根据权利要求 9 所述的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药、或其氘代化合物，其特征在于：所述化合物如式 III-2 所示：

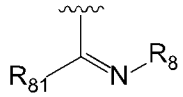


式 III-2

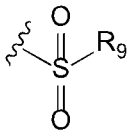
其中，

X_{11}选自 CH 或 N；

R_1选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基或羧基；

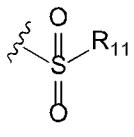
R_{61}、R_{62}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、-C(O)OR_{81}、-C(O)R_{81}、、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-C(O)NHR_8；

R_{81}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

R_8选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基、；

R_9选自 C_1~C_8烷基、6~10 元芳基；

R_{10}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基；

R_2选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未取代的 5~10 元杂芳基、-N$R_{11}R_{12}$、、-SR_{11}；

R_{11}、R_{12}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、4~10 元杂环烷基或-N$R_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；

所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基的取代基选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、C(O)N$R_{16}R_{17}$、-C(O)OR_{16}、取代或未取代的 C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；

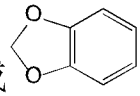
R_{16}、R_{17}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基；

所述杂芳基、杂环烷基中杂原子为 N、O 或 S，所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

R_9的所述芳基选自苯基或萘基；

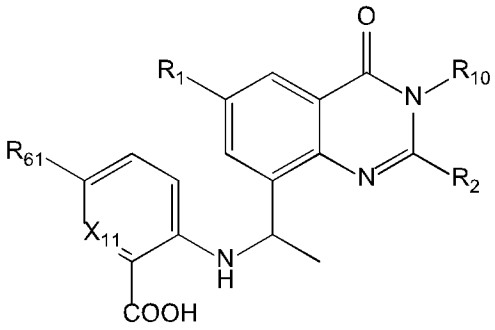
R_2的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、

吡唑基、咪唑基、吡咯基、异恶唑基或；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

11、根据权利要求 9 所述的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药、或其氘代化合物，其特征在于：所述化合物如式 III-3 所示：



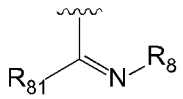
式 III-3

其中，

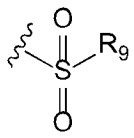
X_{11}选自 CR_{71}或 N；

R_{71}选自氢、卤素、C_1~C_8烷基；

R_1选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基或羧基；

R_{61}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、-$C(O)OR_{81}$、-$C(O)R_{81}$、、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-$C(O)NHR_8$；

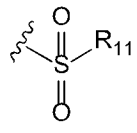
R_{81}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

R_8选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基、；

R_9选自 C_1~C_8烷基、6~10 元芳基；

R_{10}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基；

R_2选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、取代或未取代的 3~8 元环烷基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 4~10 元杂环烷基、取代或未

取代的 5~10 元杂芳基、-$NR_{11}R_{12}$、、-SR_{11}；

R_{11}、R_{12}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、4~10 元杂环烷基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；

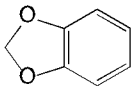
所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基的取代基选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、C(O)$NR_{16}R_{17}$、-C(O)OR_{16}、取代或未取代的 C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；

R_{16}、R_{17}分别独立选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基；

所述杂芳基、杂环烷基中杂原子为 N、O 或 S，所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

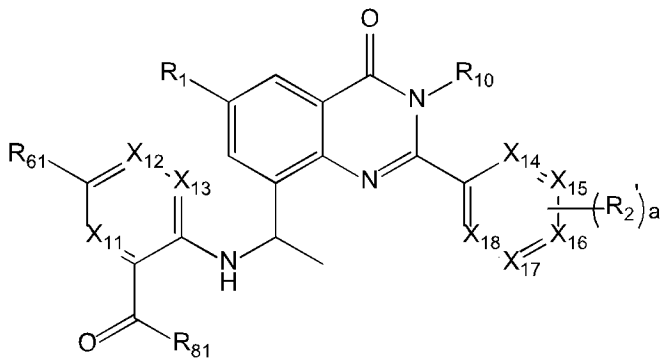
R_9的所述芳基选自苯基或萘基；

R_2的所述芳基选自苯基或萘基，所述杂环烷基选自哌啶基或吗啉基，所述杂芳基选自异吲哚啉基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、异恶唑基或；

所述环基的取代基选自卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

12、根据权利要求 9 所述的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药、或其氘代化合物，其特征在于：所述化合物如式 III-4 所示：



式 III-4

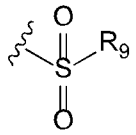
其中，

X_{11}、X_{12}、X_{13}、X_{14}、X_{15}、X_{16}、X_{17}、X_{18}分别独立选自 CR_{71}或 N；

R_{61}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-$C(O)NHR_8$；

R_{71}选自氢、卤素、C_1~C_8烷基；

R_{81}选自羟基、C_1~C_8烷氧基、氨基；



R_8选自羟基、 ；

R_9选自 C_1~C_8烷基、苯基；

R_1选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基或羧基；

R_{10}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基；

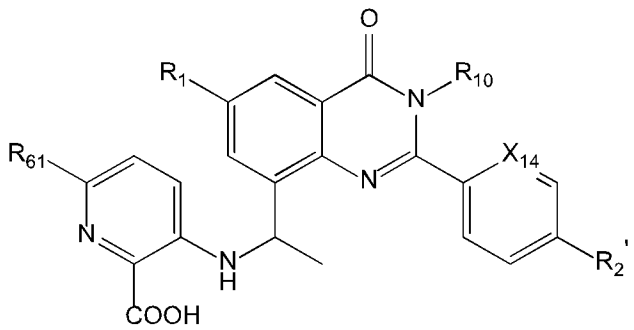
R_2'为环上的取代基，取代基的个数为 a 个；每个 R_2'分别独立选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、-$C(O)NR_{16}R_{17}$、取代或未取代的 C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；a 为 0、1、2 或 3；

R_{16}、R_{17}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

13、根据权利要求 12 所述的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药、或其氘代化合物，其特征在于：所述化合物如式 III-5 所示：

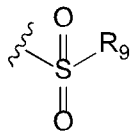


式 III-5

其中，

X_{14}选自 CH 或 N；

R_{61}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-$C(O)NHR_8$；



R_8选自羟基、 ；

R_9选自 C_1~C_8烷基、苯基；

R_1选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基或羧基；

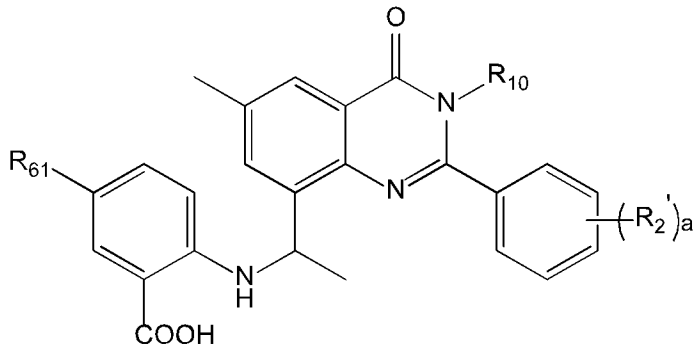
R_{10}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基；

R_2'选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；a 为 0、1、2 或 3；

所述烷基的取代基选自卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

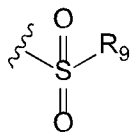
14、根据权利要求 9 所述的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药、或其氘代化合物，其特征在于：所述化合物如式 III-6 所示：



式 III-6

其中，

R_{61}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-C(O)NHR_8；



R_8选自羟基、 ；

R_9选自 C_1~C_8烷基、苯基；

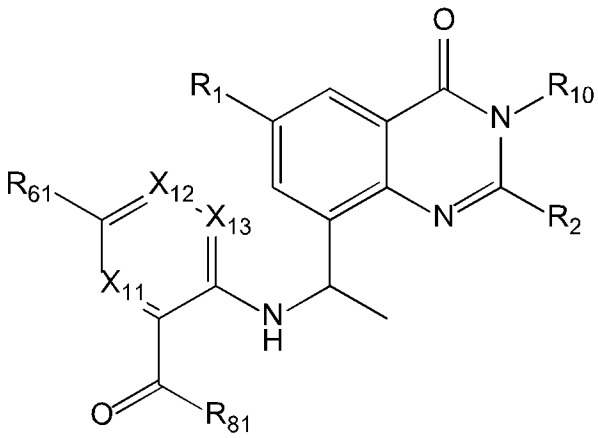
R_{10}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基；

R_2'为苯环上的取代基，取代基的个数为 a 个；每个 R_2'分别独立选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；a 为 0、1、2 或 3；

所述烷基的取代基选自卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

15、根据权利要求 9 所述的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药、或其氘代化合物，其特征在于：所述化合物如式 III-7 所示：



式 III-7

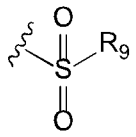
其中，

X_{11}、X_{12}、X_{13}分别独立选自 CR_{71}或 N；

R_{61}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-C(O)NHR_8；

R_{71}选自氢、卤素、C_1~C_8烷基；

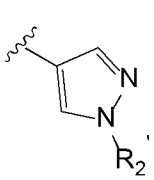
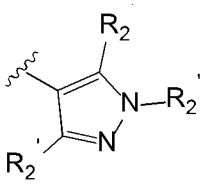
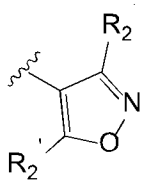
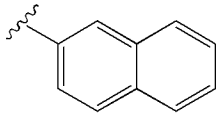
R_{81}选自羟基、C_1~C_8烷氧基、氨基；

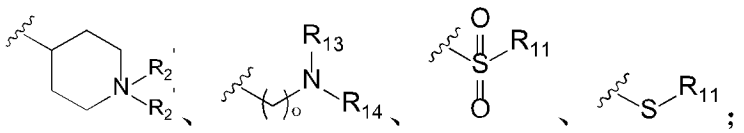
R_8选自羟基、；

R_9选自 C_1~C_8烷基、苯基；

R_1选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基或羧基；

R_{10}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基；

R_2 选自 、、、、



R_{11}分别独立选自氢、取代或未取代的C_1~C_8烷基；

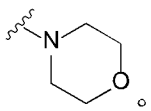
每个 R_2'分别独立选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、-C(O)$NR_{15}R_{16}$、取代或未取代的 C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；a 为 0、1、2 或 3；

O 选自 1~3 的整数；

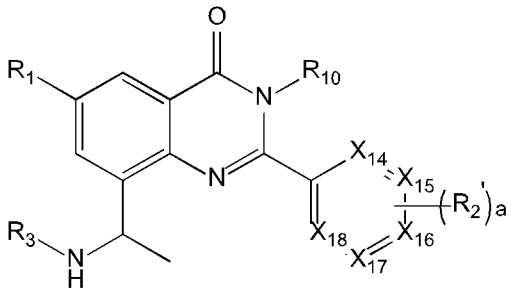
R_{15}、R_{16}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；或者 R_{13}、R_{14}连接形成



16、根据权利要求 9 所述的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药、或其氘代化合物，其特征在于：所述化合物如式 III-8 所示：



式 III-8

其中，

X_{14}、X_{15}、X_{16}、X_{17}、X_{18}分别独立选自 CR_{71}或 N；

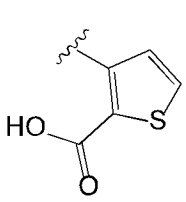
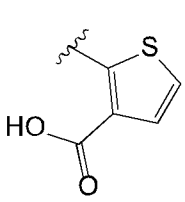
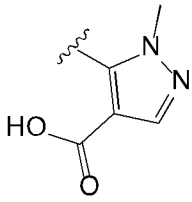
R_{71}选自氢、卤素、C_1~C_8烷基；

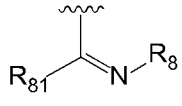
R_1选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基或羧基；

R_{10}选自氢、取代或未取代的C_1~C_8烷基；

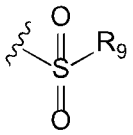
R_2'为环上的取代基，取代基的个数为 a 个；每个 R_2'分别独立选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、-C(O)$NR_{15}R_{16}$、取代或未取代的C_1~C_8烷基或C_1~C_8烷氧基；a 为 0、1、2 或 3；

R_{15}、R_{16}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基；

R_3选自、、、被 n 个 R_6取代的苯基、被 n 个 R_6取代的吡啶基、被 n 个 R_6取代的嘧啶基、被 n 个 R_6取代的哒嗪基、被 n 个 R_6取代的噻吩基、被 n 个 R_6取代的呋喃基、被 n 个 R_6取代的吡唑基、被 n 个 R_6取代的咪唑基或被 n 个 R_6取代的吡咯基；

每个 R_6分别独立选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、-C(O)OR_{81}、-C(O)R_{81}、、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸基、-NHR_8或-C(O)NHR_8；或同一个原子上了两个 R_6形成=O；n 为 0、1、2、3 或 4；

R_{81}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、氨基；

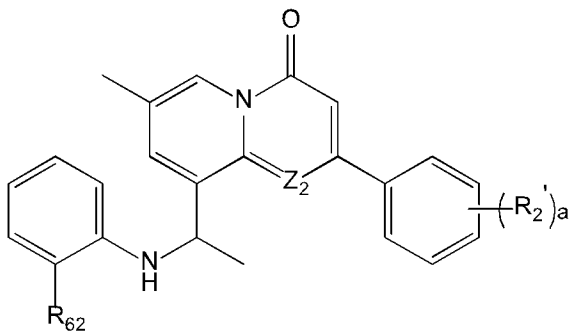
R_8选自取代或未取代的 C_1~C_8烷基、羟基、；

R_9选自 C_1~C_8烷基、6~10 元芳基；

所述烷基的取代基选自氘、卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基或-$NR_{13}R_{14}$；

R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

17、根据权利要求 1 所述的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药、或其氘代化合物，其特征在于：所述化合物如式 IV 所示：



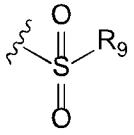
式 IV

其中，

Z_2选自 CH 或 N；

R_{62}选自氢、取代或未取代的 C_1~C_8烷基、C_1~C_8烷氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、乙腈基、膦酸基、磺酸基、磺酰胺基、硼酸

基、-NHR_8或-$C(O)NHR_8$；

R_8选自羟基、；

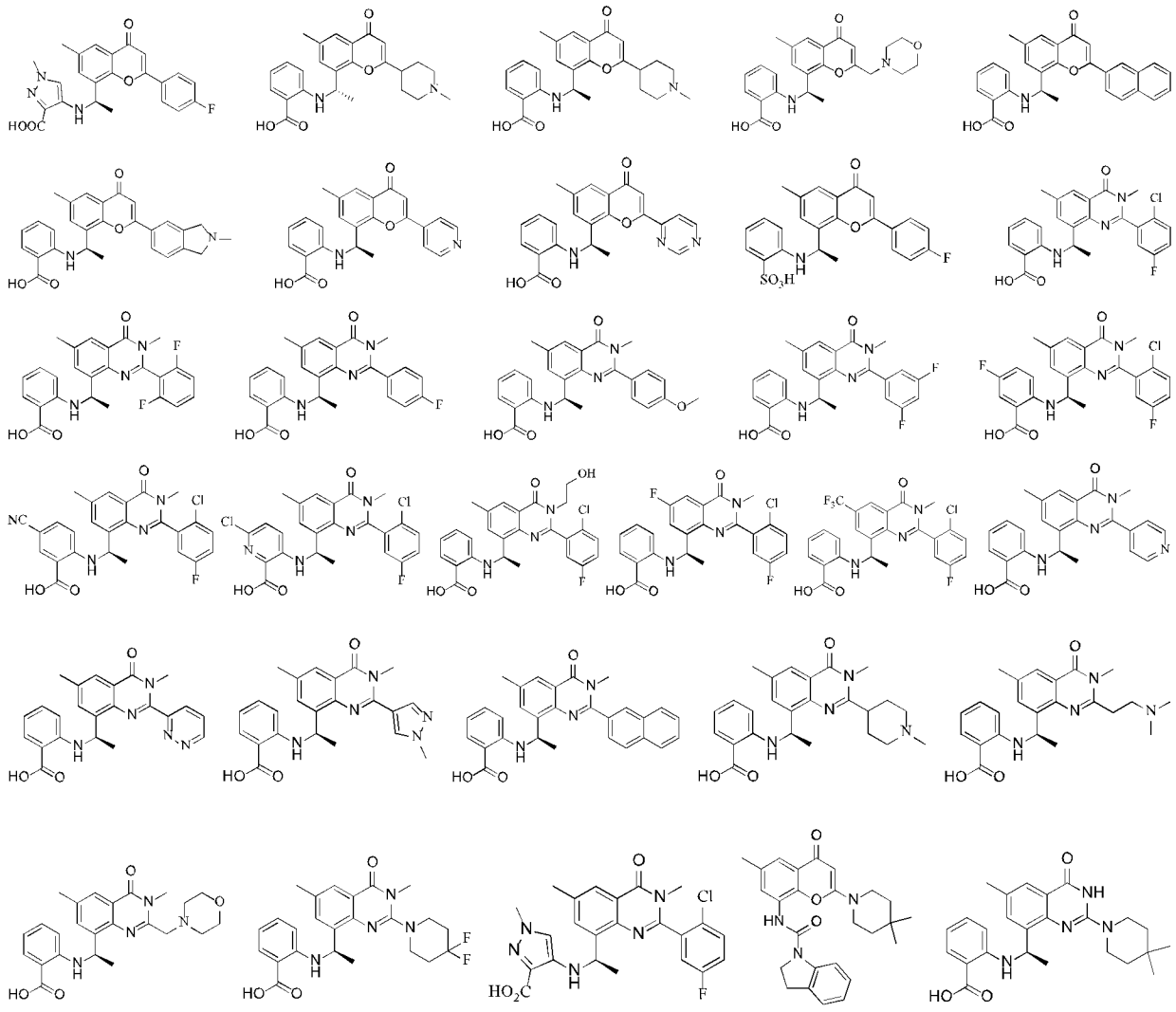
R_9选自 C_1~C_8烷基、苯基；

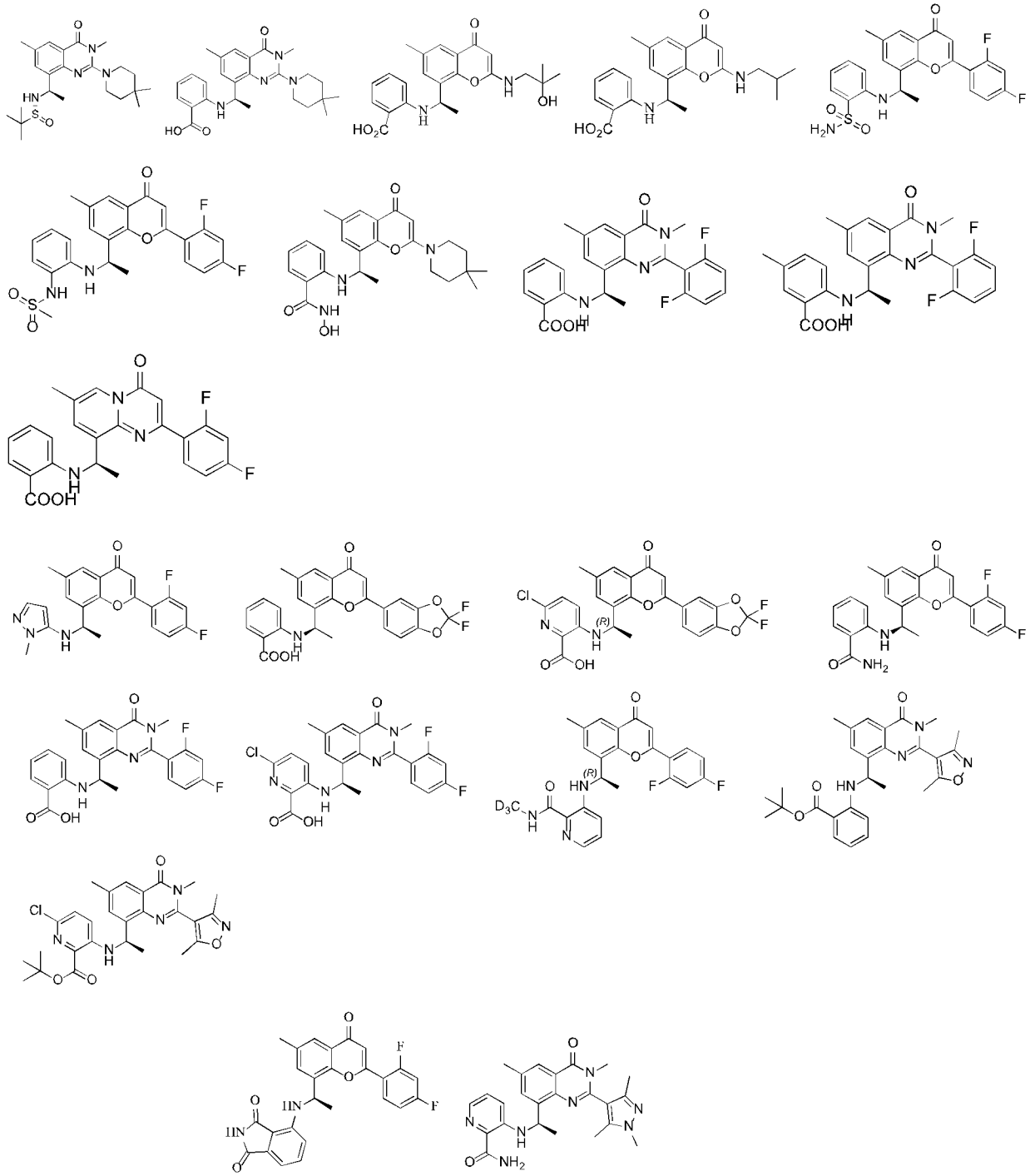
R_2'为苯环上的取代基，取代基的个数为 a 个；每个 R_2'分别独立选自卤素、羟基、氨基、羧基、硝基、氰基、C_1~C_8烷基或 C_1~C_8烷氧基；a 为 0、1、2 或 3；

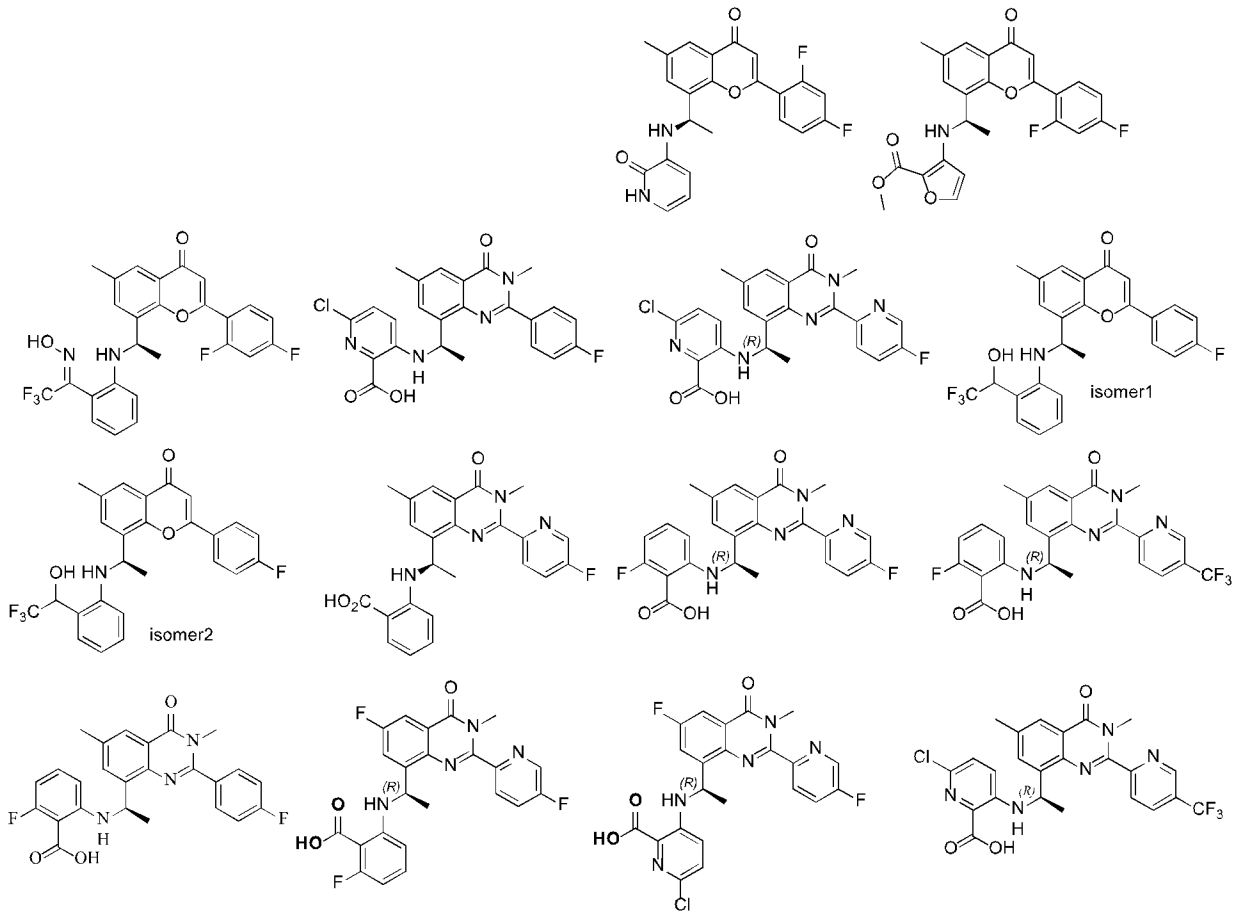
所述烷基的取代基选自卤素、羟基、氰基、硝基、羧基、哌啶基、吗啉基基或-$NR_{13}R_{14}$；

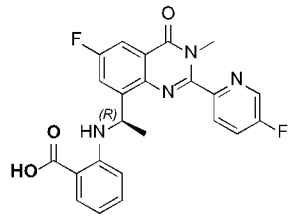
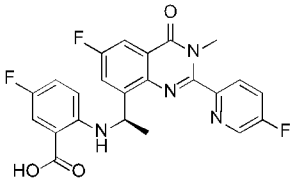
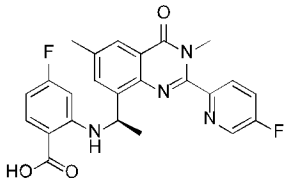
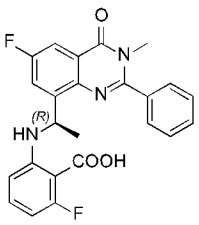
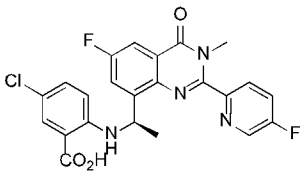
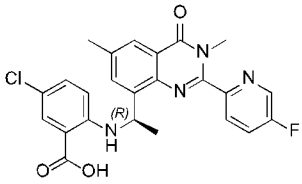
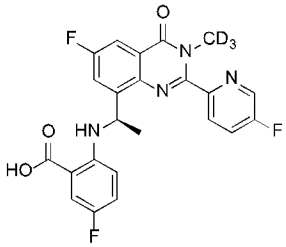
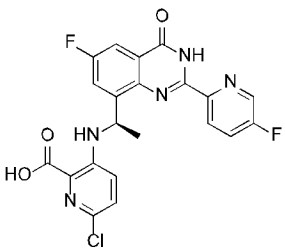
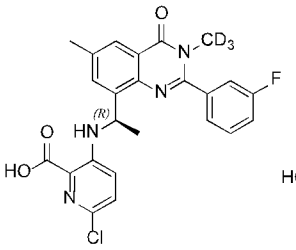
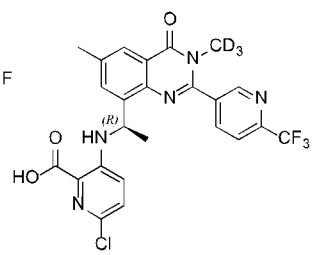
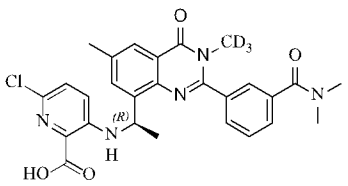
R_{13}、R_{14}分别独立选自氢、C_1~C_8烷基。

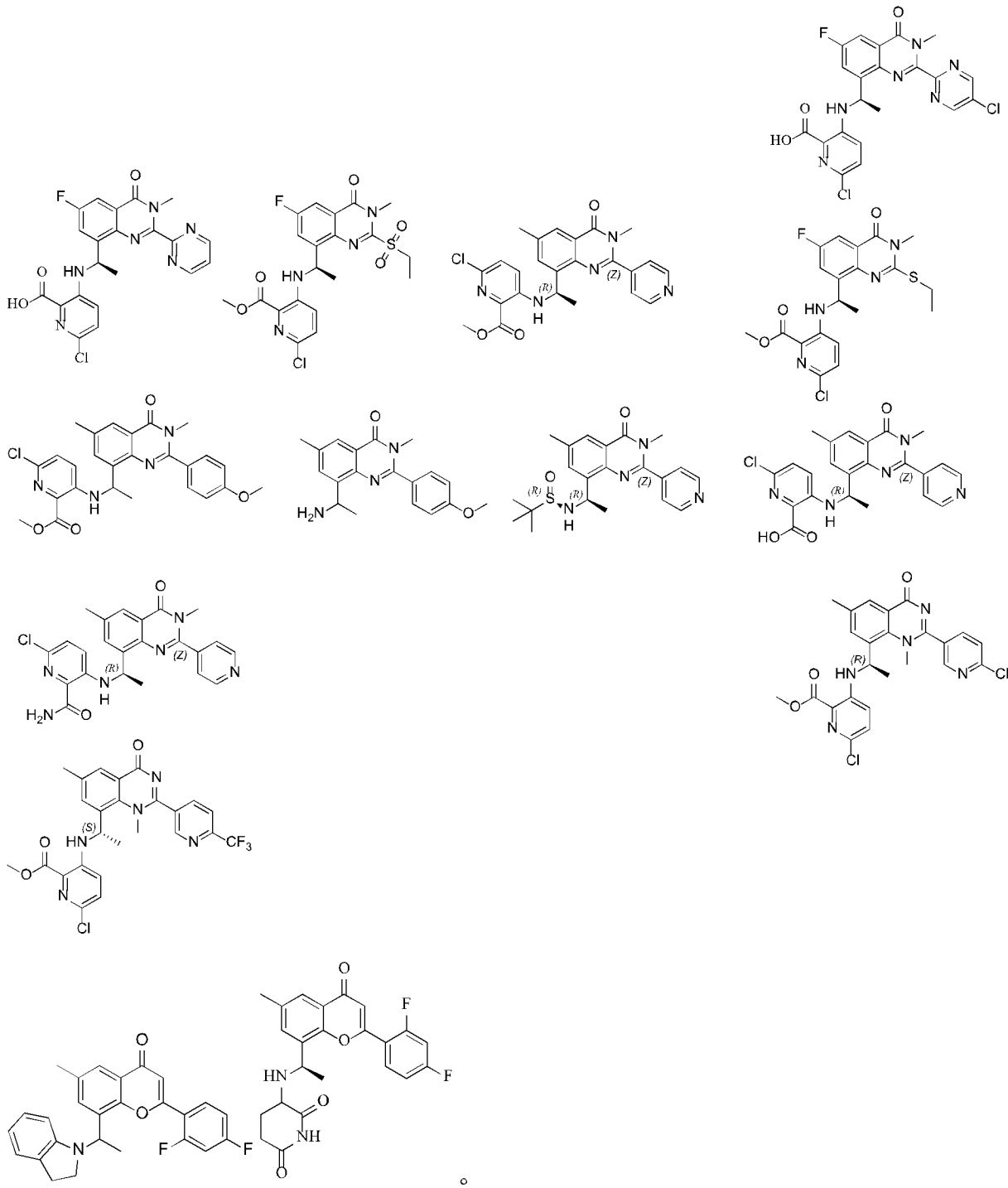
18、根据权利要求 1~17 任一项所述的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药、或其氘代化合物，其特征在于：所述化合物为如下化合物之一：






isomer1
isomer2



。

19、权利要求 1~18 任一项所述的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药、或其氘代化合物在制备 PI3K 抑制剂中的用途；

优选地，所述 PI3K 抑制剂为选择性 PI3K 抑制剂。

20、权利要求 1~18 任一项所述的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药、或其氘代化合物在制备预防和/或治疗与 PI3K 相关的疾病中的用途。

21、根据权利要求 19 所述的用途，其特征在于：所述疾病为与 PI3K

相关的癌症、炎症、心血管疾病；

优选地，所述癌症为乳腺癌、结直肠癌、胃癌、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、前列腺癌。

22、一种药物，其特征在于：它是由权利要求 1~18 任一项所述的化合物、或其盐、或其立体异构体、或其溶剂合物、或其水合物、或其前药、或其氘代化合物为活性成分，加上药学上可接受的辅料或辅助性成分制备而成。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/105915

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; C07D 413/12(2006.01)i; C07D 405/04(2006.01)i; A61K 31/4433(2006.01)i; A61K 31/352(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)

IPC: 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)

CNTXT, VEN, DWPI, ENTXTC, CNKI, 万方, WANFANG, 百度学术, BAIDU SCHOLAR, ISI web of Science, STN: 海创药业, 樊磊, 于华, 王飞, 艾朝武, 胥珂馨, 刘兴太, 杜静, 彭莹, 罗潼川, 谭斌, 王文仲, 严德俊, 王朝旭, 李亮, 肖代彪, 刘城成, 骆瑶, 李兴海, 陈元伟, PI3K, 抑制剂, 磷酸肌醇, 磷脂酰肌醇, 激酶, phosphoinositide, kinase, structural formula search.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2023060262 A1 (RELAY THERAPEUTICS, INC.) 13 April 2023 (2023-04-13) abstract, description, paragraphs 48-548 and 566-667, tables 1-2, and claims 1-47	1-22
PX	WO 2023078401 A1 (FOCHON BIOSCIENCES, LTD.) 11 May 2023 (2023-05-11) abstract, description, paragraphs 10-22, tables 1-2, and claims 1-48	1-22
PX	WO 2023081209 A1 (ZENO MANAGEMENT, INC.) 11 May 2023 (2023-05-11) abstract, description, paragraphs 71-88 and 90-115, tables A, and table 2	1-22
PX	WO 2023104111 A1 (NANJING ZENSHINE PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 15 June 2023 (2023-06-15) abstract, descriptiont, pages 3-14, tables 1-2, and claims 1-22	1-8, 18-22
PX	WO 2022235574 A1 (PETRA PHARMA CORP.) 10 November 2022 (2022-11-10) abstract, description, paragraphs 15-394, embodiments 1-178, and claims 1-74	1-8, 18-22
PX	WO 2022251482 A1 (PETRA PHARMA CORP.) 01 December 2022 (2022-12-01) abstract, description, paragraphs 62-264, embodiments 1-266, and claims 51-78	1-8, 18-22

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 October 2023	**31 October 2023**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1688575 A (KINACIA PTY LTD.) 26 October 2005 (2005-10-26) abstract, claims 1-26, embodiment 1, and embodiment 2i	1-8, 17-22
X	WO 2021202964 A1 (PETRA PHARMA CORP.) 07 October 2021 (2021-10-07) abstract, description, paragraphs 83-209, table 2, embodiments 77 and 126, and claims 1-36	1-8, 18-22
A	CN 107001317 A (SHANDONG XUANZHU PHARMA CO., LTD.) 01 August 2017 (2017-08-01) entire document	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/105915

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2023060262	A1	13 April 2023	None			
WO	2023078401	A1	11 May 2023	None			
WO	2023081209	A1	11 May 2023	None			
WO	2023104111	A1	15 June 2023	None			
WO	2022235574	A1	10 November 2022	TW	202309003	A	01 March 2023
				US	2023017140	A1	19 January 2023
				JP	2023523095	A	01 June 2023
				JP	7308369	B2	13 July 2023
WO	2022251482	A1	01 December 2022	TW	202313605	A	01 April 2023
				US	2023096175	A1	30 March 2023
CN	1688575	A	26 October 2005	WO	2004016607	A1	26 February 2004
				EP	1537102	A1	08 June 2005
				JP	2006500361	A	05 January 2006
				US	2006500361	A1	07 December 2006
				CN	100430389	C	05 November 2008
				US	7872011	B	18 January 2011
WO	2021202964	A1	07 October 2021	PE	20230824	A1	19 May 2023
				AR	121719	A1	29 June 2022
				US	2023286960	A1	14 September 2023
				CA	3173569	A1	07 October 2021
				CO	2022014160	A2	16 February 2023
				TW	202200567	A	01 January 2022
				TWI	794780	B	01 March 2023
				CR	20220493	A	15 December 2022
				KR	20220163462	A	09 December 2022
				ECSP	22077299	A	31 January 2023
				BR	112022019918	A2	14 February 2023
				JOP	20220247	A1	30 January 2023
				AU	2021248415	A1	20 October 2022
				US	2022372023	A1	24 November 2022
				US	11649227	B2	16 May 2023
				IL	296918	A	01 December 2022
				EP	4126851	A1	08 February 2023
				JP	2023521321	A	24 May 2023
CN	107001317	A	01 August 2017	WO	2016050201	A1	07 April 2016

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/105915

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i；C07D 487/04(2006.01)i；C07D 413/12(2006.01)i；C07D 405/04(2006.01)i；A61K 31/4433(2006.01)i；A61K 31/352(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)

IPC: 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））

CNTXT,VEN,DWPI,ENTXTC,CNKI,万方，百度学术，ISI web of Science，STN；海创药业，樊磊，于华，王飞，艾朝武，胥珂馨，刘兴太，杜静，彭莹，罗潼川，谭斌，王文仲，严德俊，王朝旭，李亮，肖代彪，刘城成，骆瑶，李兴海，陈元伟，PI3K，抑制剂，磷酸肌醇，磷脂酰肌醇，激酶，phosphoinositide，kinase，结构式检索。

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2023060262 A1 (RELAY THERAPEUTICS INC) 2023年4月13日 (2023 - 04 - 13) 说明书摘要，说明书第48-548、566-667段，表1-2，权利要求1-47	1-22
PX	WO 2023078401 A1 (FOCHON BIOSCIENCES LTD) 2023年5月11日 (2023 - 05 - 11) 说明书摘要，说明书第10-22段，表1-2，权利要求1-48	1-22
PX	WO 2023081209 A1 (ZENO MAN INC) 2023年5月11日 (2023 - 05 - 11) 说明书摘要，说明书第71-88、90-115段，表A，表2	1-22
PX	WO 2023104111 A1 (NANJING ZENSHINE PHARMACEUTICALS CO LTD) 2023年6月15日 (2023 - 06 - 15) 说明书摘要，说明书第3-14页，表1-2，权利要求1-22	1-8、18-22
PX	WO 2022235574 A1 (PETRA PHARMA CORP) 2022年11月10日 (2022 - 11 - 10) 说明书摘要，说明书第15-394段，实施例1-178，权利要求1-74	1-8、18-22
PX	WO 2022251482 A1 (PETRA PHARMA CORP) 2022年12月1日 (2022 - 12 - 01) 说明书摘要，说明书第62-264段，实施例1-266，权利要求51-78	1-8、18-22

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年10月30日	2023年10月31日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 徐建国 电话号码 (+86) 020-28958991

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 1688575 A (基纳西亚股份有限公司) 2005年10月26日 (2005 - 10 - 26) 说明书摘要，权利要求1-26，实施例1，实施例2i	1-8、17-22
X	WO 2021202964 A1 (PETRA PHARMA CORPORATION) 2021年10月7日 (2021 - 10 - 07) 说明书摘要，说明书第83-209段，表2，实施例77、126，权利要求1-36	1-8、18-22
A	CN 107001317 A (山东轩竹医药科技有限公司) 2017年8月1日 (2017 - 08 - 01) 全文	1-22

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/105915

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2023060262	A1	2023年4月13日	无			
WO	2023078401	A1	2023年5月11日	无			
WO	2023081209	A1	2023年5月11日	无			
WO	2023104111	A1	2023年6月15日	无			
WO	2022235574	A1	2022年11月10日	TW	202309003	A	2023年3月1日
				US	2023017140	A1	2023年1月19日
				JP	2023523095	A	2023年6月1日
				JP	7308369	B2	2023年7月13日
WO	2022251482	A1	2022年12月1日	TW	202313605	A	2023年4月1日
				US	2023096175	A1	2023年3月30日
CN	1688575	A	2005年10月26日	WO	2004016607	A1	2004年2月26日
				EP	1537102	A1	2005年6月8日
				JP	2006500361	A	2006年1月5日
				US	2006500361	A1	2006年12月7日
				CN	100430389	C	2008年11月5日
				US	7872011	B	2011年1月18日
WO	2021202964	A1	2021年10月7日	PE	20230824	A1	2023年5月19日
				AR	121719	A1	2022年6月29日
				US	2023286960	A1	2023年9月14日
				CA	3173569	A1	2021年10月7日
				CO	2022014160	A2	2023年2月16日
				TW	202200567	A	2022年1月1日
				TWI	794780	B	2023年3月1日
				CR	20220493	A	2022年12月15日
				KR	20220163462	A	2022年12月9日
				ECSP	22077299	A	2023年1月31日
				BR	112022019918	A2	2023年2月14日
				JOP	20220247	A1	2023年1月30日
				AU	2021248415	A1	2022年10月20日
				US	2022372023	A1	2022年11月24日
				US	11649227	B2	2023年5月16日
				IL	296918	A	2022年12月1日
				EP	4126851	A1	2023年2月8日
				JP	2023521321	A	2023年5月24日
CN	107001317	A	2017年8月1日	WO	2016050201	A1	2016年4月7日