



(21)申请号 201810359447.6

A61K 31/551(2006.01)

(22)申请日 2018.04.20

A61K 31/5377(2006.01)

(71)申请人 艾科思莱德制药公司

A61K 31/496(2006.01)

地址 美国纽约州

A61P 35/00(2006.01)

(72)发明人 付健民 王尧德 孙跃 吴国胜
陆爱军 张双 R.古诺 T.吉尔默
M.卡斯腾 D.基尔什

A61P 35/02(2006.01)

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 梅黎 罗文锋

(51) Int. Cl.

C07D 471/04(2006.01)

C07D 491/20(2006.01)

A61K 31/444(2006.01)

权利要求书6页 说明书109页

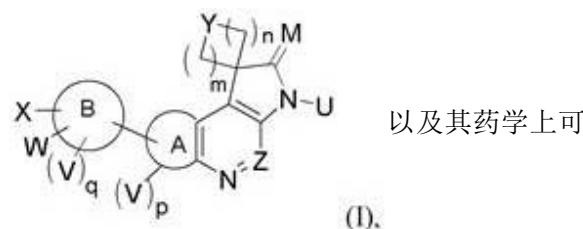
(54)发明名称

用于抗肿瘤疗法中的双重ATM和DNA-PK抑制

剂

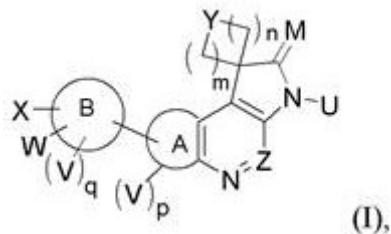
(57) 摘要

本发明涉及一种用于抗肿瘤疗法中的双重ATM和DNA-PK抑制剂。本文提供式(I)的化合物：



接受的盐，其中取代基是说明书中公开的那些。这些化合物和含有它们的药物组合物可用于治疗肿瘤疾病。

1. 式(I)的化合物：



或其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物；

或其药学上可接受的盐；

其中

m和n各自独立地是0、1、2、3或4；

p和q各自独立地是0、1、2或3；



是稠合的环基、稠合的杂环基、稠合的芳基或稠合的杂芳基；



是单环或双环、单杂环或双杂环、芳基或杂芳基；

Y是- $(C(R^{1a})H-$ 、 $C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-S(O)_r-$ （其中r是0、1或2）、 $-S(O)_t(NR^5)-$ （其中t是1或2）、 $-P(O)(R^3)-O-$ 、 $-O-P(O)(R^3)-$ 、 $P(O)(R^3)-N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)-P(O)(R^3)-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 或 $-N(R^5)C(O)-$ ，

M是O、S或NR⁵；

U是氢或烷基；

V、W和X各自独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、卤素、任选取代的卤代烷基、任选取代的卤代烯基、任选取代的卤代烷氧基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、-R⁶-CN、-R⁶-NO₂、-R⁶-OR⁵、-R⁶-N(R⁴)R⁵、-O-R⁶-N(R⁴)R⁵、-N=C(R⁴)R⁵、-S(O)_rR⁴、-OS(O)₂CF₃、-R⁶-C(O)R⁴、-C(S)R⁴、-R⁶-C(O)OR⁴、-C(S)OR⁴、-R⁶-C(O)N(R⁴)R⁵、-C(S)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(O)R⁴、-N(R⁵)C(S)R⁴、-N(R⁵)C(O)OR⁴、-N(R⁵)C(S)OR⁴、-N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)S(O)_tR⁴、-N(R⁵)S(O)_tN(R⁴)R⁵、-R⁶-S(O)_tN(R⁴)R⁵、-O-P(O)(R⁴)R⁵、-O-P(O)R⁴O(R⁴)、-O-P(O)R⁴N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)-P(O)(R⁴)R⁵、-N(R⁵)-P(O)R⁴O(R⁴)、-N(R⁵)-P(O)R⁴N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)-P(O)O(R⁴)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)-P(O)N(R⁴)R⁵N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(=NR⁵)R⁴、-N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵和-N(R⁵)C(=N-CN)N(R⁴)R⁵，其中每个r独立地是0、1或2且每个t独立地是1或2；

或两个相邻的V或W或X与它们所直接连接的碳环原子一起形成选自以下的稠环：任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基和任选取代的杂芳基；

Z是C(R^{1a})或N；

R^{1a}是氢、任选取代的烷基、卤素、CN、NO₂或-OR⁵-；

R³是任选取代的烷基、-OR⁵-或-N(R⁴)R⁵；

每个R⁴和R⁵独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的卤代烷基、任选取代的烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基和任选取代的杂芳基；

或者,当R⁴和R⁵各自连接至同一氮原子时,R⁴和R⁵与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基;且

每个R⁶是直接键或直链或支链的任选取代的亚烷基链、直链或支链的任选取代的亚烯基链、直链或支链的任选取代的亚炔基链或任选取代的亚杂环基。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中Y是-(C(R^{1a})H-、-O-、-N(R⁵)-、-CHF-、-CF₂。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中Y是-(C(R^{1a})H-。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中M是0。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中R^{1a}是氢、烷基、卤素、CN或-OR⁵-。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中:

V、W和X各自独立地选自氢、任选取代的烷基、卤素、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、-R⁶-N(R⁴)R⁵、-O-R⁶-N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)S(0)_tR⁴和-N(R⁵)S(0)_tN(R⁴)R⁵,其中每个r独立地是0、1或2且每个t独立地是1或2;

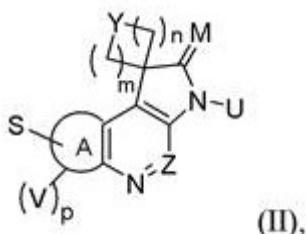
或两个相邻的V或W或X与它们所直接连接的碳环原子一起形成选自以下的稠环:任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基和任选取代的杂芳基。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中

V、W和X各自独立地选自氢、任选取代的烷基、卤素、任选取代的杂环基、-R⁶-N(R⁴)R⁵、-O-R⁶-N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)S(0)_tR⁴和-N(R⁵)S(0)_tN(R⁴)R⁵,其中每个r独立地是0、1或2且每个t独立地是1或2;

或两个相邻的V或W或X与它们所直接连接的碳环原子一起形成选自以下的稠环:任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基和任选取代的杂芳基。

8. 式(II)的化合物:



或其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物;

其中

m和n各自独立地是0、1、2、3、4;

p是0、1、2、3;

A是稠合的环基、稠合的杂环基、稠合的芳基或稠合的杂芳基;

Y是-(C(R^{1a})H-;

M是0;

U是氢或烷基;

V选自硝基、氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、卤素、任选取代的卤代烷基、任选取代的卤代烯基、任选取代的卤代烷氧基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、-R⁶-CN、-R⁶-NO₂、-R⁶-OR⁵、-R⁶-N(R⁴)R⁵、-N=C

(R⁴)R⁵、-S(O)_rR⁴ (其中r是0、1或2)、-OS(O)₂CF₃、-R⁶-C(O)R⁴、-C(S)R⁴、-C(R⁴)₂C(O)R⁵、-R⁶-C(O)OR⁴、-C(S)OR⁴、-R⁶-C(O)N(R⁴)R⁵、-C(S)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(O)R⁴、-N(R⁵)C(S)R⁴、-N(R⁵)C(O)OR⁴、-N(R⁵)C(S)OR⁴、-N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)S(O)_tR⁴、-N(R⁵)S(O)_tN(R⁴)R⁵、-R⁶-S(O)_tN(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵和-N(R⁵)C(=N-CN)N(R⁴)R⁵,其中每个r独立地是0、1或2且每个t独立地是1或2;

Z是C(R^{1a})或N;

R^{1a}是氢、烷基、卤素、CN、NO₂或-OR⁵-;

R³是烷基、-OR⁵-或-N(R⁴)R⁵;

S是卤素、硼酸酯或硼酸。

9.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自

N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环戊烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺

3-(1-氰基乙基)-N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

N-(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

N-(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺

N-(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐

N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-氟苯磺酰胺

N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-磺酰胺

N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺

N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)噻吩-3-磺酰胺

N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-甲氧基苯磺酰胺盐酸盐

N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-甲基苯磺酰胺

N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-

吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-2-氟苯磺酰胺

N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺

3,5-二氯-N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

4-氯-N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐

8'-{6-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-5-[二甲基氨基]吡啶-3-基}-3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮盐酸盐

N-(2-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐

N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-氟苯磺酰胺盐酸盐

N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺

N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-2-氟苯磺酰胺盐酸盐

N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺盐酸盐

N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺

N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺

2-氟-N-(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐

N-(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)噻唑-5-磺酰胺盐酸盐

4-甲基-N-(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)哌嗪-1-磺酰胺

N-(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)哌嗪-1-磺酰胺

N-(2-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-2-氟苯磺酰胺

N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)氧杂环丁烷-3-磺酰胺

N-(2-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺盐酸盐

N-(2-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺盐酸盐

8'- (6- {[1,4'-联哌啶]-1'-基}-5- [(二甲基氨基磺酰)氨基]吡啶-3-基)-3'-甲基-2', 3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮

8'- (6- {[1,4'-联哌啶]-1'-基}-5- {[乙基(甲基)氨基]氨基}吡啶-3-基)-3'-甲基-2', 3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮

N- (2- (3- (二甲基氨基)丙氧基)-5- (9'-氟-3'-甲基-2'-氧化-2', 3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-甲基苯磺酰胺

N- (2- ([1,4'-联哌啶]-1'-基)-5- (3'-甲基-2'-氧化-2', 3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-6-甲基吡啶-3-磺酰胺

N- (2- (3- (二甲基氨基)丙氧基)-5- (3'-甲基-2'-氧化-2', 3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-羟基苯磺酰胺盐酸盐

N- (2- (4- (二甲基氨基)哌啶-1-基)-5- (3'-甲基-2'-氧化-2', 3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺

8'- {6- [4- (二甲基氨基)哌啶-1-基]-5- [(二甲基氨基磺酰)氨基]吡啶-3-基}-3'-甲基-2', 3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮

N- (5- (3'-甲基-2'-氧化-2', 3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2- (4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺盐酸盐

N- (2- ([1,4'-联哌啶]-1'-基)-5- (3'-甲基-2'-氧化-2', 3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺

N- (5- (3'-甲基-2'-氧化-2', 3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2- (4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺

8'- {5- [(二甲基氨基磺酰)氨基]-6- (4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基}-3'-甲基-2', 3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮

N- (2- (3- (甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)丙氧基)-5- (3'-甲基-2'-氧化-2', 3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺

N- (5- (3'-甲基-2'-氧化-2', 3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2- (3- (吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

N- (5- (3'-甲基-2'-氧化-2', 3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2- (3- (吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺

N- (5- (3'-甲基-2'-氧化-2', 3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2- (3- (吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)甲磺酰胺

N- (2- (3- (二甲基氨基)丙氧基)-5- (3'-甲基-2'-氧化-2', 3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)乙磺酰胺

N- (5- (3'-甲基-2'-氧化-2', 3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2- (3- (甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)甲磺酰胺甲酸盐

8'- {5- [(二甲基氨基磺酰)氨基]-6- [3- (吡咯烷-1-基)丙氧基]吡啶-3-基}-3'-甲基-2', 3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮。

10. 根据权利要求8所述的化合物,其中所述中间体选自

8'-溴-3'-甲基螺[环戊烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2' (3'H)-酮

8'-溴-3'-甲基螺[环己烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2' (3'H)-酮

- 8'-溴-3'-甲基-2,3,5,6-四氢螺[吡喃-4,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'(3'H)-酮
8'-溴-3'-甲基-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'(3'H)-酮
8'-溴-3'-甲基螺[氧杂环丁烷-3,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'(3'H)-酮
8'-溴-9'-氟-3'-甲基螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'(3'H)-酮
8'-溴-7'-氟-3'-甲基螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'(3'H)-酮
8'-溴-3'-甲基螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'(3'H)-酮。
11. 药物组合物,其包含治疗有效量的根据权利要求1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或赋形剂。
12. 治疗肿瘤学疾病或病症的方法,其包括将治疗有效量的根据权利要求1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐施用于有需要的患者。
13. 治疗疾病或病症的方法,其包括将治疗有效量的根据权利要求1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐施用于有需要的患者。
14. 治疗肿瘤学疾病或病症的方法,其包括将治疗有效量的根据权利要求1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐施用于有需要的患者,其中所述患者正在接受放射疗法。
15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述化合物与所述放射疗法伴随地施用于所述患者。
16. 根据权利要求14所述的方法,其中所述化合物在放射疗法之前施用于所述患者。
17. 根据权利要求14所述的方法,其中所述化合物在放射疗法之后施用于所述患者。
18. 根据权利要求14至17中任一项所述的方法,其中所述放射疗法包括外部、内部、近距离放射疗法或全身性暴露。
19. 治疗肿瘤学疾病或病症的方法,其包括将治疗有效量的根据权利要求1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐施用于有需要的患者的步骤,其中所述患者正在接受抗肿瘤剂。
20. 根据权利要求19所述的方法,其中所述抗肿瘤剂是顺铂、奥沙利铂、卡铂、戊柔比星、伊达比星、卡里奇霉素或PARP抑制剂。
21. 根据权利要求19所述的方法,其中所述抗肿瘤剂是抗肿瘤生物剂或免疫疗法。
22. 根据权利要求19至21中任一项所述的方法,其中所述化合物与所述抗肿瘤剂伴随地施用于所述患者。
23. 根据权利要求19至21中任一项所述的方法,其中所述化合物在所述抗肿瘤剂之前施用于所述患者。
24. 根据权利要求19至21中任一项所述的方法,其中所述化合物在所述抗肿瘤剂之后施用于所述患者。
25. 根据权利要求1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。
26. 治疗需要这种治疗的温血动物的方法,其包括以治疗有效量施用根据权利要求1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

用于抗肿瘤疗法中的双重ATM和DNA-PK抑制剂

发明领域

[0001] 本发明涉及作为单一疗法或与放射疗法、化学疗法和/或免疫疗法组合用于治疗癌症的化合物及其药学上可接受的盐及其使用方法。

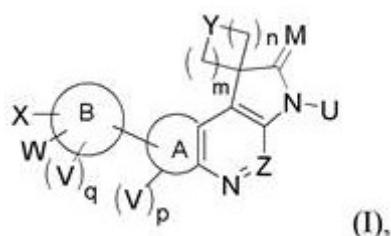
[0002] 发明背景

丝氨酸-苏氨酸激酶的PIKK (PI-3K-样激酶) 家族的几个成员是已知的DNA损伤信号传导的介体。

[0003] 放射疗法 (RT) 用于在其患病期间的某个时间点治疗所有癌症患者的>50%。尽管作出了重大努力,但以前开发临床放射增敏剂的方法并不是非常有效,主要是由于靶向了不是对放射的细胞反应的直接调节因子的非特异性途径。需要针对肿瘤学疾病的新疗法。

[0004] 发明概述

通常,本发明提供式 (I) 的化合物:



或其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物;

或其药学上可接受的盐或溶剂化物;

其中

m和n各自独立地是0、1、2、3或4;

p和q各自独立地是0、1、2或3;



是稠合的环基、稠合的杂环基、稠合的芳基或稠合的杂芳基;



是单环或双环、单杂环或双杂环、或芳基或杂芳基;

Y是- $(C(R^{1a})H)-$ 、 $C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-S(O)_r-$ (其中r是0、1或2)、 $-S(O)_t(NR^5)-$ (其中t是1或2)、 $-P(O)(R^3)-O-$ 、 $-O-P(O)(R^3)-$ 、 $-P(O)(R^3)-N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)-P(O)(R^3)-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 或 $-N(R^5)C(O)-$ ，

M是O、S、NR⁵;

U是氢或烷基;

V、W和X各自独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、卤素、任选取代的卤代烷基、任选取代的卤代烯基、任选取代的卤代烷氧基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、 $-R^6-CN$ 、 $-R^6-NO_2$ 、 $-R^6-OR^5$ 、 $-R^6-N(R^4)R^5$ 、 $-O-R^6-N(R^4)R^5$ 、 $-N=C(R^4)R^5$ 、 $-S(O)_rR^4$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-R^6-C(O)R^4$ 、 $-C(S)R^4$ 、 $-R^6-C(O)OR^4$ 、 $-C(S)OR^4$ 、 $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$ 、 $-N(R^5)C(S)R^4$ 、 $-N(R^5)C(O)R^4$

OR^4 、 $-N(R^5)C(S)OR^4$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)S(O)_tR^4$ 、 $-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$ 、 $-O-P(O)(R^4)R^5$ 、 $-O-P(O)R^4O(R^4)$ 、 $-O-P(O)R^4N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)-P(O)(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)-P(O)R^4O(R^4)$ 、 $-N(R^5)-P(O)R^4N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)-P(O)O(R^4)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)-P(O)N(R^4)R^5$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)R^4$ 、 $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 和 $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ ，其中每个r独立地是0、1或2且每个t独立地是1或2；

或两个相邻的V或W或X与它们所直接连接的碳环原子一起形成选自以下的稠环：任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基和任选取代的杂芳基；

Z是C(R^{1a})或N；

R^{1a} 是氢、烷基、卤素、CN、NO₂或-OR⁵；

R^3 是烷基、-OR⁵或-N(R^4)R⁵；

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的卤代烷基、任选取代的烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基和任选取代的杂芳基；

或者，当 R^4 和 R^5 各自连接至同一氮原子时， R^4 和 R^5 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基；且

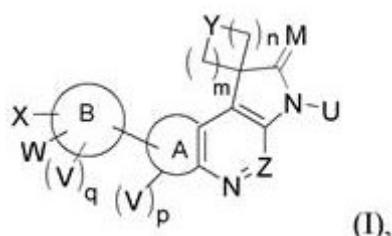
每个 R^6 是直接键或直链或支链的任选取代的亚烷基链、直链或支链的任选取代的亚烯基链、直链或支链的任选取代的亚炔基链或任选取代的亚杂环基。

[0005] ATM(共济失调毛细血管扩张，突变的)和DNA-PK激酶特别是对DNA断裂的细胞响应的重要调节剂，并且这些分子中的任一种的抑制显著增加细胞对电离辐射的敏感性。因此，在有或没有放射和有或没有化学疗法和有或没有免疫疗法的情况下，ATM和DNA-PK的作用的有效抑制剂为肿瘤学肿瘤的治疗提供了有效的疗法。用双重ATM和DNA-PK抑制剂治疗患者是延迟或消除由放射疗法导致的DNA损伤的修复的手段。作为结果，较低剂量的电离辐射可具有增强的治疗益处，由此对附近的非癌性组织引起较小的损伤。

[0006] 分别编码共济失调毛细血管扩张突变(ATM)激酶和DNA依赖性蛋白激酶(DNA-PK)的ATM或PRKDC基因中含有功能缺失突变的人和小鼠对电离辐射过敏。因此，与单独地抑制任一激酶相比，一起抑制ATM和DNA-PK激酶将更有效地使肿瘤细胞对辐射或其他DNA损伤剂敏感。另外，避免相关激酶ATR和mTOR的抑制将减少这类激酶的小分子抑制剂的毒性。因此，我们已经开发了具有ATM和DNA-PK的双重抑制、同时使对其他相关激酶如ATR和mTOR的抑制最小化的分子。此类优化的分子将使肿瘤细胞对辐射敏感并选择化学治疗剂。

[0007] 本发明的化合物的优选集合还包括以下结构。

[0008] 本发明还提供式(I)的化合物：



或其药学上可接受的盐或溶剂化物；

其中

m和n各自独立地是0、1、2、3、4；

p和q各自独立地是0、1、2、3；

A

是稠合的环基、稠合的杂环基、稠合的芳基或稠合的杂芳基；

B

是单环或双环、单杂环或双杂环、芳基或杂芳基；

Y是- $(C(R^{1a})H)$ -；

M是0；

U是氢或烷基；

V、W和X各自独立地选自氢、任选取代的烷基、卤素、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、- R^6-CN 、- R^6-NO_2 、- R^6-OR^5 、- $R^6-N(R^4)R^5$ 、- $O-R^6-N(R^4)R^5$ 、- $S(O)R^4$ 、- $OS(O)CF_3$ 、- $R^6-C(O)R^4$ 、- $C(S)R^4$ 、- $R^6-C(O)OR^4$ 、- $C(S)OR^4$ 、- $R^6-C(O)N(R^4)R^5$ 、- $C(S)N(R^4)R^5$ 、- $N(R^5)C(O)R^4$ 、- $N(R^5)C(S)R^4$ 、- $N(R^5)C(O)OR^4$ 、- $N(R^5)C(S)OR^4$ 、- $N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$ 、- $N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$ 、- $N(R^5)S(O)R^4$ 、- $N(R^5)S(O)N(R^4)R^5$ 、- $N(R^5)P(O)R^5$ 、- $N(R^5)P(O)R^4O(R^4)$ 、- $N(R^5)P(O)R^4N(R^4)R^5$ 、- $N(R^5)P(O)O(R^4)N(R^4)R^5$ 、- $N(R^5)P(O)N(R^4)R^5N(R^4)R^5$ 、- $N(R^5)C(=NR^5)R^4$ 、- $N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$ 和- $N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$ ，其中每个r独立地是0、1或2且每个t独立地是1或2；或两个相邻的V或W或X与它们所直接连接的碳环原子一起形成选自以下的稠环：任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基和任选取代的杂芳基；

Z是 $C(R^{1a})$ 或N；

R^{1a} 是氢、烷基、卤素、CN、- OR^5 ；

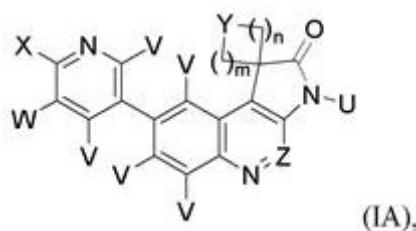
R^3 是烷基、- OR^5 或- $N(R^4)R^5$ ；

每个 R^4 和 R^5 独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的卤代烷基、任选取代的烷氧基烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基和任选取代的杂芳基；

或者，当 R^4 和 R^5 各自连接至同一氮原子时， R^4 和 R^5 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基；且

每个 R^6 是直接键或直链或支链的任选取代的亚烷基链、直链或支链的任选取代的亚烯基链、直链或支链的任选取代的亚炔基链或任选取代的亚杂环基。

[0009] 在一些实施方案中，所述化合物是式(IA)的化合物：



其中所有变量如本文所述。

[0010] 在某些实施方案中，X是任选取代的烷基、卤素、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基或- $O-R^6-N(R^4)R^5$ 。在特定的实施方案中，W是

任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、-R⁶-N(R⁴)R⁵、-S(0)_rR⁴、-OS(0)₂CF₃、-R⁶-C(0)R⁴、-C(S)R⁴、-R⁶-C(0)OR⁴、-C(S)OR⁴、-R⁶-C(0)N(R⁴)R⁵、-C(S)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(0)R⁴、-N(R⁵)C(S)R⁴、-N(R⁵)C(0)OR⁴、-N(R⁵)C(S)OR⁴、-N(R⁵)C(0)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)S(0)_tR⁴、-N(R⁵)S(0)_tN(R⁴)R⁵、-N(R⁵)-P(0)(R⁴)R⁵、-N(R⁵)-P(0)R⁴O(R⁴)、-N(R⁵)-P(0)R⁴N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)-P(0)O(R⁴)N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)-P(0)N(R⁴)R⁵N(R⁴)R⁵、-N(R⁵)C(=NR⁵)R⁴、-N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵和-N(R⁵)C(=N-CN)N(R⁴)R⁵，其中每个r独立地是0、1或2且每个t独立地是1或2。

[0011] 在另一个方面，本发明提供了治疗哺乳动物、优选人或犬中的癌症的方法，其中所述方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物。在一些实施方案中，将所述化合物施用于接受放射疗法的哺乳动物。

[0012] 在另一个方面，本发明提供了治疗哺乳动物中的癌症的方法，其中所述方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物。在一些实施方案中，将所述化合物与DNA损伤剂组合施用于所述哺乳动物。DNA损伤剂的非限制性实例包括顺铂、奥沙利铂、卡铂、戊柔比星、伊达比星、卡里奇霉素和PARP抑制剂。

[0013] 在另一个方面，本发明提供了包含本发明的化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一个实施方案中，所述药物组合物包含药学上可接受的载体中的本发明的化合物，其量有效地治疗动物、优选哺乳动物中的癌症疾病或病况。

[0014] 本发明的化合物，当用于组合疗法中时，可以增加其他药物疗法的效力或可以降低与其他药物疗法相关的不良事件的频率和/或严重程度。

[0015] 在另一个方面，本发明涉及如上所述的作为其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的本发明的化合物，或包含药学上可接受的赋形剂和如上所述的作为其立体异构体、对映异构体、互变异构体或其混合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的本发明的化合物的药物组合物在制备用于治疗疾病的药物中的用途。在一些实施方案中，本发明的化合物与放射疗法组合施用。在其他实施方案中，将本发明的化合物与DNA损伤剂组合施用。在某些实施方案中，所述疾病是癌症。在特定的实施方案中，所述疾病是ATM和/或DNA-PK介导的疾病或病况。

[0016] 在进一步实施方案中，待使用本文公开的方法和用途治疗的癌症的实例包括但不限于白血病和淋巴瘤 - 急性骨髓性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性巨核细胞性白血病、早幼粒细胞性白血病、红白血病、成淋巴细胞性T细胞白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、慢性嗜中性白血病、浆细胞瘤、免疫母细胞性大细胞白血病、套细胞白血病、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、淋巴母细胞性T细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤。

[0017] 在又进一步实施方案中，待使用本文公开的方法和用途治疗的癌症的实例包括但不限于脑癌(例如星形细胞瘤、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、成神经管细胞瘤、室管膜瘤)、膀胱癌、乳腺癌、中枢神经系统癌症、宫颈癌、结肠癌、子宫内膜癌、食管癌、胃肠道间质瘤、胃癌、头颈癌、颊癌、口癌、肝细胞癌、肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、鼻咽癌、神经母细胞瘤、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、唾液腺癌、肉瘤、睾丸癌、尿路上皮癌、外阴癌和肾母细胞瘤。

[0018] 在又进一步实施方案中，待使用本文公开的方法和用途治疗的癌症的实例包括但不限于转移瘤和转移性癌症。例如，本文公开的用于治疗癌症的方法和用途可以涉及原发

性肿瘤和转移瘤的治疗。

[0019] 在一些实施方案中,本文公开的方法和用途包括在施用放射疗法或DNA损伤剂之前用双重ATM和DNA-PK抑制剂预处理受治疗者。用双重ATM和DNA-PK抑制剂预处理受治疗者可以延迟或消除放射疗法之后的DNA损伤的修复或延迟或消除DNA损伤。

[0020] 放射疗法包括但不限于使用X-射线(光子)、来自钴-60或其他放射性同位素的 γ 射线、中子、电子、质子、碳离子、氦离子和其他带电粒子的外部束放射疗法。放射疗法还包括从同位素发射 γ 射线、 α 粒子、 β 粒子、俄歇电子或其他类型的放射性粒子的近距离放射疗法和放射性药物,所述同位素包括 192 铱、 125 碘、 137 铯、 103 钯、 32 磷酸盐、 90 钇、 67 镓、 211 锶、 223 铯和其他放射性同位素。放射疗法还包括使用与放射性同位素缀合的抗体或小分子的放射免疫疗法(RIT),所述放射性同位素包括 131 碘、 90 钇、 225 锕、 211 砹、 67 镓和其他放射性同位素。

[0021] 在一些实施方案中,所述组合疗法包括向受治疗者施用ATM和DNA-PK抑制剂和抗肿瘤剂,例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、拓扑异构酶I抑制剂、拓扑异构酶II抑制剂、蒽环类、戊柔比星、伊达比星、卡里奇霉素、PARP抑制剂(例如奥拉帕尼、鲁卡帕尼、尼拉帕尼、维利帕尼(veliparib)、talazoparib)以及本领域技术人员已知的其他抗癌剂。

[0022] 在某些实施方案中,所述组合疗法包括向受治疗者施用ATM和DNA-PK抑制剂和抗肿瘤免疫治疗剂,包括但不限于伊匹单抗、奥法木单抗、纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗、avelumab、durvalumab等。

[0023] 在本文所述的组合疗法中,ATM和DNA-PK抑制剂可以与其他药物同时或依次(例如,在其他药物之前或之后)施用于受治疗者。

[0024] 详述

定义

应当理解的是,本文采用的术语用于描述具体实施方案的目的,而不是意在限制。进一步,尽管与本文所述的那些相似或等效的任何方法、装置和材料可用于本发明的操作或测试中,但现在描述优选的方法、装置和材料。除了上述内容以外,如说明书和所附权利要求中所使用,除非相反地指出,否则以下术语具有所示的含义:

“氨基”是指-NH₂基团。

[0025] “氰基”是指-CN基团。

[0026] “羟基”是指-OH基团。

[0027] “亚氨基”是指=NH取代基。

[0028] “硝基”是指-NO₂基团。

[0029] “氧代”是指=O取代基。

[0030] “硫代”是指=S取代基。

[0031] “三氟甲基”是指-CF₃基团。

[0032] “烷基”是指具有1至12个碳原子、优选1至8个碳原子或1至6个碳原子且通过单键连接至分子的剩余部分的直链、饱和、无环、单价烃基团或支链、饱和、无环、单价烃基团,例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基等。任选取代的烷基基团是任选地被1、2、3、4或5个取代基取代(价态允许)的烷基基团,所述取代基独立地选自:卤素、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、-OR¹⁴、-OC(0)-R¹⁴、-N(R¹⁴)₂、-C(0)R¹⁵、-C(0)OR¹⁴、-C(0)N(R¹⁴)₂、-N

$(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (其中t是1或2)、 $-S(O)_tOR^{16}$ (其中t是1或2)、 $-S(O)_pR^{16}$ (其中p是0、1或2) 和 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中t是1或2), 其中每个 R^{14} 独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基或杂芳基; 每个 R^{15} 独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基; 并且每个 R^{16} 独立地是烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基。

[0033] “烯基”是指含有1、2或3个碳-碳双键、具有2至12个碳原子、优选2至8个碳原子且通过单键连接至分子的剩余部分的直链、无环、单价烃基团或支链、无环、单价烃基团, 例如乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。任选取代的烯基基团是任选地被1、2、3、4或5个取代基取代(价态允许)的烯基基团, 所述取代基独立地选自: 卤素、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (其中t是1或2)、 $-S(O)_tOR^{16}$ (其中t是1或2)、 $-S(O)_pR^{16}$ (其中p是0、1或2) 和 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中t是1或2), 其中每个 R^{14} 独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基; 每个 R^{15} 独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基; 并且每个 R^{16} 独立地是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、杂环基或杂芳基。

[0034] “炔基”是指含有1或2个碳-碳三键和任选地1、2或3个碳-碳双键且具有2至12个碳原子、优选2至8个碳原子且通过单键连接至分子的剩余部分的直链、无环、单价烃基团或支链、无环、单价烃基团, 例如乙炔基、丙-1-炔基、丁-1-炔基、戊-1-炔基、戊-1-烯-4-炔基等。任选取代的炔基基团是任选地被1、2、3、4或5个取代基取代的炔基基团, 所述取代基独立地选自: 卤素、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (其中t是1或2)、 $-S(O)_tOR^{16}$ (其中t是1或2)、 $-S(O)_pR^{16}$ (其中p是0、1或2) 和 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中t是1或2), 其中每个 R^{14} 独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基; 每个 R^{15} 独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基; 并且每个 R^{16} 独立地是烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基。

[0035] “亚烷基”或“亚烷基链”是指具有1至12个碳原子的直链、无环、饱和、二价烃链或支链、无环、饱和、二价烃链, 例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、正亚丁基等。亚烷基链通过单键连接。亚烷基链的连接点可以在亚烷基链内的同一碳原子上或不同碳原子上。任选取代的亚烷基链是任选地被1、2、3、4或5个取代基取代(价态允许)的亚烷基链, 所述取代基独立地选自: 卤素、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (其中t是1或2)、 $-S(O)_tOR^{16}$ (其中t是1或2)、 $-S(O)_pR^{16}$ (其中p是0、1或2) 和 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中t是1或2), 其中每个 R^{14} 独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基; 每个 R^{15} 独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基; 并且每个 R^{16} 独立地是烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基。

[0036] “亚烯基”或“亚烯基链”是指含有1、2或3个碳-碳双键且具有2至12个碳原子的直链、无环、二价烃链或支链、无环、二价烃链, 例如, 亚乙烯基、亚丙烯基、正亚丁烯基等。亚烯基链通过单键连接。亚烯基链的连接点可以在亚烯基链内的同一碳原子上或不同碳原子上。任选取代的亚烯基链是任选地被1、2、3、4或5个取代基取代(价态允许)的亚烯基链, 所

所述取代基独立地选自：卤素、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、-OR¹⁴、-OC(0)-R¹⁴、-N(R¹⁴)₂、-C(0)R¹⁵、-C(0)OR¹⁴、-C(0)N(R¹⁴)₂、-N(R¹⁴)C(0)OR¹⁶、-N(R¹⁴)C(0)R¹⁶、-N(R¹⁴)S(0)_tR¹⁶ (其中t是1或2)、-S(0)_tOR¹⁶ (其中t是1或2)、-S(0)_pR¹⁶ (其中p是0、1或2)和-S(0)_tN(R¹⁴)₂ (其中t是1或2)，其中每个R¹⁴独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基；每个R¹⁵独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基；并且每个R¹⁶独立地是烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基。

[0037] “亚炔基”或“亚炔基链”是指含有1或2个碳-碳三键和任选地1、2或3个碳-碳双键且具有2至12个碳原子的直链、无环、二价烃链或支链、无环、二价烃链，例如亚丙炔基、正亚丁炔基等。亚炔基链通过单键连接。亚炔基的连接点可以在亚炔基链内的同一碳原子上或不同碳原子上。任选取代的亚炔基链是任选地被1、2、3、4或5个取代基取代的亚炔基链，所述取代基独立地选自：卤素、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、-OR¹⁴、-OC(0)-R¹⁴、-N(R¹⁴)₂、-C(0)R¹⁵、-C(0)OR¹⁴、-C(0)N(R¹⁴)₂、-N(R¹⁴)C(0)OR¹⁶、-N(R¹⁴)C(0)R¹⁶、-N(R¹⁴)S(0)_tR¹⁶ (其中t是1或2)、-S(0)_tOR¹⁶ (其中t是1或2)、-S(0)_pR¹⁶ (其中p是0、1或2)和-S(0)_tN(R¹⁴)₂ (其中t是1至2)，其中每个R¹⁴独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基；每个R¹⁵独立地是氢、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基；并且每个R¹⁶独立地是烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基。

[0038] “烷氧基”是指式-OR_a的基团，其中R_a是含有1至12个碳原子的如上述定义的烷基基团。任选取代的烷氧基基团的烷基部分任选地如上文关于烷基基团所定义的那样被取代。

[0039] “烷氧基烷基”是指式-R_a-O-R_b的基团，其中R_a是亚烷基且R_b是如上所定义的烷基。任选取代的烷氧基烷基基团的烷基和亚烷基部分分别任选地如上文关于烷基基团和亚烷基链所定义的那样被取代。

[0040] “芳烷基”是指式-R_a-R_b的基团，其中R_a是亚烷基且R_b是如本文所述的芳基。任选取代的芳烷基的亚烷基和芳基部分分别任选地如本文关于亚烷基和芳基所述的那样被取代。

[0041] “芳基”是指含有6至18个碳原子的芳族单环或多环烃环体系基团，其中多环芳基环体系是双环、三环或四环环体系。芳基基团包括但不限于诸如芴基、苯基和萘基的基团。任选取代的芳基是任选地被1、2、3、4或5个取代基取代的芳基基团，所述取代基独立地选自：烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、杂芳基、杂芳基烷基、-R¹⁵-OR¹⁴、-R¹⁵-OC(0)-R¹⁴、-R¹⁵-N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-C(0)R¹⁴、-R¹⁵-C(0)OR¹⁴、-R¹⁵-C(0)N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(0)OR¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(0)R¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)S(0)_tR¹⁶ (其中t是1或2)、-R¹⁵-S(0)_tOR¹⁶ (其中t是1或2)、-R¹⁵-S(0)_pR¹⁶ (其中p是0、1或2)和-R¹⁵-S(0)_tN(R¹⁴)₂ (其中t是1或2)，其中每个R¹⁴独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基；每个R¹⁵独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链；并且每个R¹⁶独立地是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、杂环基或杂芳基。

[0042] “环烷基”是指具有3至15个碳原子、优选具有3至10个碳原子并且是饱和或不饱和的且通过单键连接至分子的剩余部分的稳定的非芳族单环或多环烃基团。多环烃基团是双环、三环或四环环体系。不饱和环烷基含有1、2或3个碳-碳双键和/或1个碳-碳三键。单环环烷基基团包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环环烷基基团包括例如金刚烷基、降冰片基、十氢萘基等。任选取代的环烷基是任选地被1、2、3、4或5个取代基取代的环烷基基团，所述取代基独立地选自：烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、

硝基、氧代、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (其中t是1或2)、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (其中t是1或2)、 $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ (其中p是0、1或2)和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中t是1或2), 其中每个 R^{14} 独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基; 每个 R^{15} 独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链; 并且每个 R^{16} 独立地是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基或杂芳基。

[0043] “稠合的”是指在本发明的化合物中与现有的环结构稠合的本文描述的任何环体系。当稠合的环体系为杂环基或杂芳基时, 变为稠合的环体系的一部分的现有的环结构上的任何碳原子可被氮原子替代。

[0044] “卤素”是指卤素取代基: 溴、氯、氟和碘。

[0045] “卤代烷基”是指如上所定义的烷基基团, 其进一步被一个或多个卤素取代基取代。卤代烷基中包含的卤素取代基的数目是1至最多达可用于用卤素取代基替代的氢原子的总数(例如全氟烷基)。卤代烷基的非限制性实例包括三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2, 2, 2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1-溴甲基-2-溴乙基等。对于任选取代的卤代烷基, 与卤代烷基基团的烷基部分的碳原子键合的氢原子可以任选地用如上针对任选取代的烷基所定义的取代基替代。

[0046] “卤代烯基”是指如上所定义的烯基基团, 其进一步被一个或多个卤素取代基取代。卤代烯基中包含的卤素取代基的数目是1至最多达可用于用卤素取代基替代的氢原子的总数(例如全氟烯基)。卤代烯基的非限制性实例包括2, 2-二氟乙烯基、3-氯丙-1-烯基等。对于任选取代的卤代烯基, 与卤代烯基基团的烯基部分的碳原子键合的氢原子可以任选地用如上针对任选取代的烯基基团所定义的取代基替代。

[0047] “卤代炔基”是指如上所定义的炔基基团, 其进一步被一个或多个卤素取代基取代。卤代炔基中包含的卤素取代基的数目是1至最多达可用于用卤素取代基替代的氢原子的总数(例如全氟炔基)。卤代炔基的非限制性实例包括3-氯丙-1-炔基等。卤代炔基基团的炔基部分可以额外地任选地如上文关于炔基基团所定义的那样被取代。

[0048] “杂芳基烷基”是指式 $-R_a-R_b$ 的基团, 其中 R_a 是亚烷基且 R_b 是如本文所述的杂芳基。任选取代的杂芳基烷基的亚烷基和杂芳基部分分别任选地如本文关于亚烷基和杂芳基所述的那样被取代。

[0049] “杂环基”是指具有2至12的碳数且总共含有1至6个独立地选自氮、氧、磷和硫的杂原子的稳定的3-至18-元非芳族环体系基团。杂环基基团是单环、双环、三环或四环环体系。双环、三环或四环杂环基是稠环、螺环和/或桥环体系。杂环基基团可以是饱和的或不饱和的。不饱和杂环基含有1、2或3个碳-碳双键和/或1个碳-碳三键。任选取代的杂环基是任选地被1、2、3、4或5个取代基取代的杂环基基团, 所述取代基独立地选自: 烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、氧代、硫代、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (其中t是1或2)、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (其中t是1或2)、 $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ (其中p是0、1或2)和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中t是1或2), 其中每个 R^{14} 独立地是氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基; 每个 R^{15} 独立地

是直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链；并且每个R¹⁶独立地是烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基。杂环基基团中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化(当取代基是氧化且存在于杂原子上时)；氮原子可以任选地被季铵化(当取代基是烷基、烯基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、杂芳基、-R¹⁵-OR¹⁴、-R¹⁵-OC(0)-R¹⁴、-R¹⁵-N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-C(0)R¹⁴、-R¹⁵-C(0)OR¹⁴、-R¹⁵-C(0)N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(0)OR¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(0)R¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)S(0)_tR¹⁶ (其中t是1或2)、-R¹⁵-S(0)_tOR¹⁶ (其中t是1或2)、-R¹⁵-S(0)_pR¹⁶ (其中p是0、1或2)和-R¹⁵-S(0)_tN(R¹⁴)₂ (其中t是1或2)时，其中R¹⁵是直链或支链亚烷基或亚烯基链，并且R¹⁴和R¹⁶如上所定义)。任选取代的杂环基基团的实例包括、但不限于氮杂环丁烷基、二氧杂环戊烷基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌啶基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫代吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。

[0050] “亚杂环基”是指其中一个氢原子被化合价替代的杂环基。任选取代的亚杂环基任选地如本文针对杂环基所述的那样被取代。

[0051] “杂芳基”是指含有至少一个芳环、具有1至17个碳原子的碳数且含有总共1至10个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-至18-元环体系基团。杂芳基基团是单环、双环、三环或四环环体系。双环、三环或四环杂芳基基团是稠环和/或桥环体系。任选取代的杂芳基是任选地被1、2、3、4或5个取代基取代的杂芳基基团，所述取代基独立地选自：烷基、烯基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、氧化、硫代、硝基、氧化、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、杂芳基或杂芳基烷基、-R¹⁵-OR¹⁴、-R¹⁵-OC(0)-R¹⁴、-R¹⁵-N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-C(0)R¹⁴、-R¹⁵-C(0)OR¹⁴、-R¹⁵-C(0)N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(0)OR¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(0)R¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)S(0)_tR¹⁶ (其中t是1或2)、-R¹⁵-S(0)_tOR¹⁶ (其中t是1或2)、-R¹⁵-S(0)_tR¹⁶ (其中p是0、1或2)和-R¹⁵-S(0)_tN(R¹⁴)₂ (其中t是1或2)，其中每个R¹⁴独立地是氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基；每个R¹⁵独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链；并且每个R¹⁶是烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基。杂环基基团中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化(当取代基是氧化且存在于杂原子上时)，条件是杂芳基中的至少一个环保持芳族；氮原子可以任选地被季铵化(当取代基是烷基、烯基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、杂芳基、-R¹⁵-OR¹⁴、-R¹⁵-OC(0)-R¹⁴、-R¹⁵-N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-C(0)R¹⁴、-R¹⁵-C(0)OR¹⁴、-R¹⁵-C(0)N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(0)OR¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(0)R¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)S(0)_tR¹⁶ (其中t是1或2)、-R¹⁵-S(0)_tOR¹⁶ (其中t是1或2)、-R¹⁵-S(0)_pR¹⁶ (其中p是0、1或2)和-R¹⁵-S(0)_tN(R¹⁴)₂ (其中t是1或2)时，其中R¹⁵是直链或支链亚烷基或亚烯基链，并且R¹⁴和R¹⁶如上所定义)，条件是杂芳基中的至少一个环保持芳族。任选取代的杂芳基基团的实例包括、但不限于氮杂草基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂草基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烯基(benzodioxinyl)、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并噻吩基)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吖啶基、咔唑基、噌啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、异噁唑基、吲嗪基、异噁唑基、萘基、萘啶基、噁二唑基、2-氧代氮杂草基、噁唑基、环氧乙烷基、

1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基(即,噻吩基)。

[0052] 本文公开的发明还意在涵盖式(I)的所有药学上可接受的化合物,其通过使一个或多个原子被具有不同原子质量或质量数的原子替代而被同位素标记。可掺入所公开的化合物的同位素的实例分别包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素,诸如²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I和¹²⁵I。这些放射性标记的化合物可用于通过表征例如ATM和DNA-PK酶上的作用部位或模式,或与ATM和DNA-PK酶上的药理学上重要的作用部位的结合亲和力而帮助测定或测量化合物的有效性。式(I)的某些同位素标记的化合物,例如,掺入放射性同位素的那些,可用于药物和/或底物组织分布研究。鉴于它们掺入容易和检测的现成手段,放射性同位素氚(即,³H)和碳-14(即,¹⁴C)特别可用于该目的。

[0053] 用较重同位素(诸如氘,即,²H)取代可提供由较大的代谢稳定性(例如,提高的体内半衰期)或降低的剂量需求得到的某些治疗优势,因此,在一些情况下可以是优选的。

[0054] 用正电子发射同位素(诸如¹¹C、¹⁸F、¹⁵O和¹³N)取代可用于正电子发射断层显像(PET)研究,用于检查底物受体占用率。使用适当的同位素标记的试剂替代先前采用的非标记的试剂,式(I)的同位素标记的化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与在下文所列出的实施例和制备中描述的那些类似的方法来制备。

[0055] 本文公开的发明还意在涵盖所公开的化合物的体内代谢产物。此类产物可例如由施用的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等而导致,主要是由于酶促过程。因此,本发明包括通过一种方法生产的化合物,所述方法包括使本发明的化合物与哺乳动物接触足以得到其代谢产物的时间段。此类产物通常通过以可检测的剂量将本发明的放射性标记的化合物施用于动物(诸如大鼠、小鼠、豚鼠、犬、猴)或人,允许足够的时间使得发生代谢,并且将其转化产物从尿、血液或其它生物学样品分离而鉴定。

[0056] "稳定的化合物"和"稳定的结构"意在指示足够坚固以经受从反应混合物分离至可用的纯度并且配制为有效的治疗剂的化合物。

[0057] "哺乳动物"包括人,以及家养动物(诸如实验室动物和家庭宠物(例如猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、兔)和非家养动物(诸如野生动物)等。

[0058] "任选的"或"任选(地)"意味着随后描述的情况的事件可能发生或者可能不发生,并且该描述包括其中所述事件或情况发生的例子以及其中其不发生的例子。例如,"任选取代的芳基"意味着芳基可被取代或可不被取代,并且该描述包括取代的芳基和不具有取代的芳基两者。

[0059] "药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂"包括但不限于已通过美国食品和药品管理局批准可被接受用于人或家养动物的任何助剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、香味增强剂、表面活性剂、湿润剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

[0060] "药学上可接受的盐"包括酸和碱加成盐两者。

[0061] "药学上可接受的酸加成盐"是指保持游离碱的生物学有效性和特性的那些盐,其不会在生物学上或其它方面不合需要,并且其用无机酸(诸如但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等)和有机酸(诸如但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、天

冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡萄糖酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧化-戊二酸、甘油磷酸、羟基乙酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘液酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、扑酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸等)形成。

[0062] “药学上可接受的碱加成盐”是指保持游离酸的生物学有效性和特性的那些盐，其不会在生物学上或其它方面不合需要。这些盐由将无机碱或有机碱添加至游离酸而制备。由无机碱衍生的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。优选的无机盐为铵、钠、钾、钙和镁盐。由有机碱衍生的盐包括但不限于以下的盐：伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺(包括天然存在的取代的胺)、环状胺和碱性离子交换树脂诸如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、丹醇、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明(hydramine)、胆碱、甜菜碱、苯明青霉素、苄星青霉素、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂等的盐。特别优选的有机碱为异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲基胺、二环己基胺、胆碱和咖啡因。

[0063] 通常结晶产生本发明的化合物的溶剂化物。如本文所用的术语“溶剂化物”是指包含一个或多个本发明的化合物的分子与一个或多个溶剂分子的聚集体。所述溶剂可以是水，在该情况下，所述溶剂化物可以是水合物。或者，所述溶剂可以是有机溶剂。因此，本发明的化合物可以作为水合物存在，所述水合物包括单水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等，以及相应的溶剂化的形式。本发明的化合物可以是真的溶剂化物，而在其它情况下，本发明的化合物可以仅保留外来的水或者是水加上一些外来的溶剂的混合物。

[0064] “药学组合物”是指本发明的化合物和在用于向哺乳动物(例如，人)递送生物学活性化合物的领域中通常接受的介质的制剂。为此这种介质包括所有药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0065] “治疗有效量”是指当施用于哺乳动物、优选人时，足以对如下所定义的哺乳动物、优选人或犬中的ATM和DNA-PK介导的疾病或病况的治疗产生效果的本发明的化合物的量。构成“治疗有效量”的本发明的化合物的量将根据化合物、病况及其严重程度、施用方式和待治疗的哺乳动物的年龄而变化，但本领域普通技术人员考虑到他自身的知识和本公开内容，可以常规地确定该量。

[0066] 如本文所用的“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”涵盖具有目标疾病或病况的哺乳动物(优选人)的目标疾病或病况的治疗，并且包括：

- (i) 预防在哺乳动物中发生疾病或病况，尤其是当这种哺乳动物倾向于该病况、但还未诊断为具有该病况时；
- (ii) 抑制疾病或病况，即，遏制其发展；
- (iii) 减轻疾病或病况，即，引起疾病或病况的减退；或
- (iv) 减轻由疾病或病况导致的症状，即，减轻疼痛，但未解决潜在的疾病或病况。如本

文所用的术语“疾病”和“病况”可互换使用,或者可以不同,因为具体的疾病或病况可能不具有已知的成因物质(使得还未研究出病因学),因此还未被认识为疾病,但仅认识到是不合需要的病况或综合征,其中临床医生已鉴定多多少少的具体的一组症状。

[0067] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐可以含有一个或多个不对称中心且因此可产生对映异构体、非对映异构体、及其他立体异构形式,其可根据绝对立体化学而定义为(R)-或(S)-,或针对氨基酸定义为(D)-或(L)-。本发明意在包括所有此类可能的异构体,以及其外消旋及光学纯形式。光学活性的(+)和(-)、(R)-和(S)-、或(D)-和(L)-异构体可使用手性合成子或手性试剂来制备,或使用常规技术(例如色谱和分级结晶)来拆分。用于个别对映异构体的制备/分离的常规技术包括由合适的光学纯前体手性合成或使用例如手性高效液相色谱(HPLC)拆分外消旋物(或盐或衍生物的外消旋物)。当本文所述的化合物含有烯属双键或其他几何不对称中心时,除非另外说明,否则意欲化合物包括E和Z几何异构体两者。同样,还意欲包括所有互变异构形式。

[0068] “立体异构体”是指由相同键所键合的相同原子构成、但具有不同三维结构的化合物,其不可互换。本发明涵盖各种立体异构体及其混合物且包括“对映异构体”,其是指分子是彼此的不可重叠的镜像的两种立体异构体。

[0069] “互变异构体”是指质子从分子的一个原子移位至同一分子的另一原子。本发明包括任何所述化合物的互变异构体。

[0070] 在本发明的范围内还有式(I)的中间体化合物以及上述种类物质的所有多晶型物和其晶体习性。

[0071] 在一个实施方案中,提供了式(I)的化合物,其中所述化合物选自:

<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环戊烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环己烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺
<i>N</i> -(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环戊烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[氧杂环丁烷-3,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2,2',3,3',5,6-六氢螺[吡喃-4,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-乙基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺
<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)-2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺
3-(1-氨基乙基)- <i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺
<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺
<i>N</i> -(2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺
<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)-2-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺
<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)-2-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)乙磺酰胺盐酸盐
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(7'-氟-3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐

<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(7'-氟-3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺
<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐
<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)环丁磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)氧杂环丁烷-3-磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)丙烷-1-磺酰胺
<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-2-甲氧基乙烷-1-磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)4-氟苯磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)噻吩-3-磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-甲氧基苯磺酰胺盐酸盐
3-氟基- <i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-甲基苯磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-2-氟苯磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)苯磺酰胺

8'-{6-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-5-[(二甲基氨基磺酰)氨基]吡啶-3-基}-3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮
3-氟基-N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-氟苯磺酰胺
N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺
N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺
N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺
N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺
N-(5-(7'-氟-3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐
N-(5-(7'-氟-3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐
N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)噻吩-2-磺酰胺
N-(5-(7'-氟-3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐
3,5-二氯-N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐
4-氯-N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐
6-甲基-N-(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)吡啶-3-磺酰胺盐酸盐
N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-甲基苯磺酰胺盐酸盐
8'-{6-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-5-[(二甲基氨基磺酰)氨基]吡啶-3-基}-3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮盐酸盐
N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-3,5-二氟苯磺酰胺盐酸盐
N-(2-(1,4'-联哌啶-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐
N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-氟苯磺酰胺盐酸盐
N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-甲基哌嗪-1-磺酰胺盐酸盐

<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺
4-甲基- <i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-2-氟苯磺酰胺盐酸盐
<i>N</i> -(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺盐酸盐
<i>N</i> -(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-甲基苯磺酰胺 2,2,2-三氟乙酸盐
8'-{5-[(二甲基氨基磺酰)氨基]-6-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]吡啶-3-基}-3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮盐酸盐
<i>N</i> -(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-6-甲基吡啶-3-磺酰胺盐酸盐
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺
<i>N</i> -(2-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-甲基苯磺酰胺盐酸盐
3-甲基- <i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)异噻唑-5-磺酰胺盐酸盐
2-氟- <i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐
<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺盐酸盐
<i>N</i> -(2-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-6-甲基吡啶-3-磺酰胺盐酸盐
<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)噻唑-5-磺酰胺盐酸盐
4-甲基- <i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)哌嗪-1-磺酰胺
6-甲基- <i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶-3-磺酰胺
<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)哌嗪-1-磺酰胺
<i>N</i> -(2-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-2-氟苯磺酰胺

<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(9'-氟-3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-甲基苯磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)氧杂环丁烷-3-磺酰胺
<i>N</i> -(2-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺盐酸盐
<i>N</i> -(2-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺盐酸盐
8'-(6-{[1,4'-联哌啶]-1'-基}-5-[(二甲基氨基磺酰)氨基]吡啶-3-基)-3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮
<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)吡啶-3-磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(2,6-二甲基哌啶-1-基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-6-甲基吡啶-3-磺酰胺
6-甲基- <i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)吡啶-3-磺酰胺
8'-(6-{[1,4'-联哌啶]-1'-基}-5-{[乙基(甲基)氨基磺酰]氨基}吡啶-3-基)-3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮
<i>N</i> -(2-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺甲磺酸盐
8'-(6-{[1,4'-联哌啶]-1'-基}-5-{[乙基(甲基)氨基磺酰]氨基}吡啶-3-基)-3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(9'-氟-3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-甲基苯磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3,3-二氟-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺
<i>N</i> -(5-(7'-氟-3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-6-甲基吡啶-3-磺酰胺盐酸盐
<i>N</i> -(2-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-6-甲基吡啶-3-磺酰胺
<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-羟基苯磺酰胺盐酸盐
<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲磺酰胺
8'-(5-{[乙基(甲基)氨基磺酰]氨基}-6-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]吡啶-3-基)-3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮

2-氨基-N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)乙烷-1-磺酰胺
<i>N</i> -(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺
<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)甲磺酰胺
8'-{6-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-5-[(二甲基氨基磺酰)氨基]吡啶-3-基}-3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮
<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺盐酸盐
<i>N</i> -(2-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺
<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺
8'-{5-[(二甲基氨基磺酰)氨基]-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基}-3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮
<i>N</i> -(2-(3-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺
<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺
<i>N</i> -(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-3-甲基异噻唑-5-磺酰胺盐酸盐
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺
<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺
<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)甲磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)乙磺酰胺
<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)甲磺酰胺甲酸盐
<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)丙烷-1-磺酰胺
8'-{5-[(二甲基氨基磺酰)氨基]-6-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]吡啶-3-基}-3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮

N-(5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-*c*]喹啉]-8'-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-*c*]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-磺酰胺

3-甲基-*N*-(5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-*c*]喹啉]-8'-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)异噻唑-5-磺酰胺

[0072] 本发明的化合物的制备

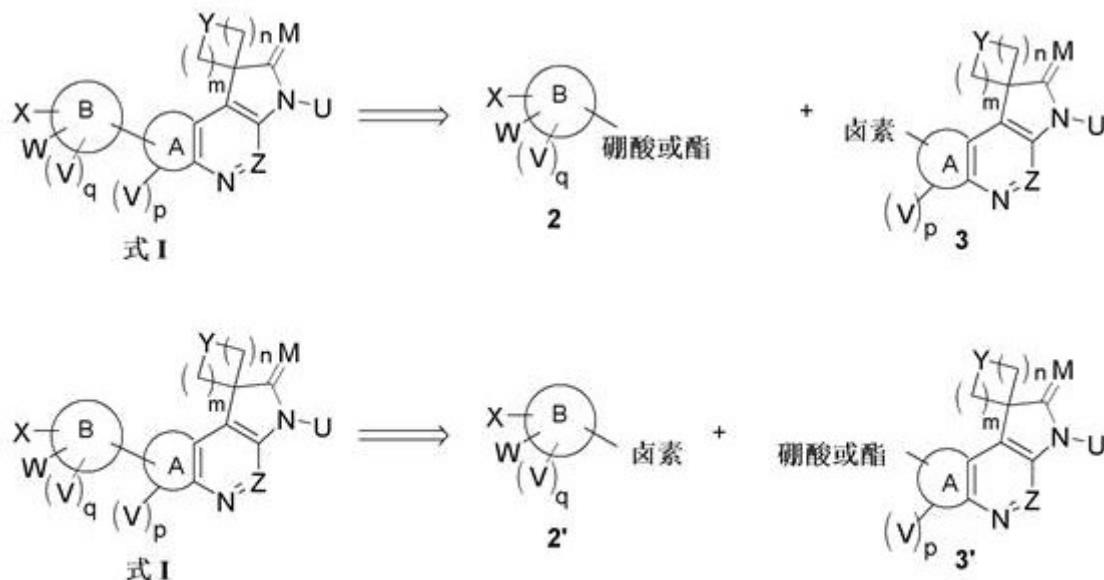
本发明的化合物可以使用本领域已知的方法和技术来制备。在实施例中提供了用于合成这些化合物的合适方法。通常，式(I)的化合物可以根据下述方案制备。还描述了这些反应的起始物料的来源。

[0073] 保护基团可以根据本领域技术人员已知且如本文所述的标准技术在本发明的化合物的制备中添加或除去。保护基团的使用详述于Greene, T.W. 和 P.G.M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (2006), 第4版, Wiley。保护基团还可以是聚合物树脂, 诸如Wang树脂或2-氯三苯甲基氯树脂。

[0074] 本领域技术人员还将理解, 尽管本发明的化合物的此类保护的衍生物可能不具有原样的药理学活性, 但可将它们施用于哺乳动物, 且其后在体内代谢, 以形成药理学活性的本发明的化合物。

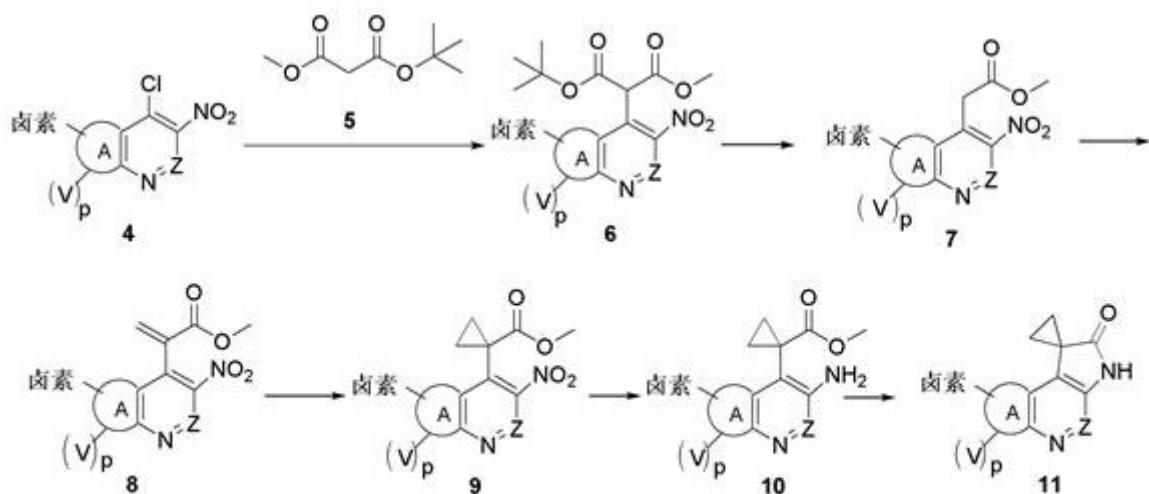
[0075] 通过用适当的无机或有机碱或酸处理, 可以游离碱或酸形式存在的所制备的下文所述的所有化合物可以被转化为它们的药学上可接受的盐。可以通过标准技术将下文制备的化合物的盐转化为它们的游离碱或酸形式。应该理解, 本发明的化合物的所有多晶型物、无定形形式、无水物、水合物、溶剂化物和盐都在本发明的范围内。此外, 通过本领域技术人员已知的方法或通过本文所述的方法可分别将所有含有酸或酯基团的本发明的化合物转化为相应的酯或酸。

[0076] 这些化合物中的许多化合物的制备的一般表现显示于下面的方案1中。化合物通过偶联分子的各种组成部分来制备: 卤素取代的化合物3 (或3') 与硼酸(boronic acid)或硼酸酯化合物2 (3') 的Suzuki偶联。可能需要或可能不需要进一步的反应来提供本发明的化合物的合成。本发明的具体化合物的制备显示于以下方案中。



方案 1

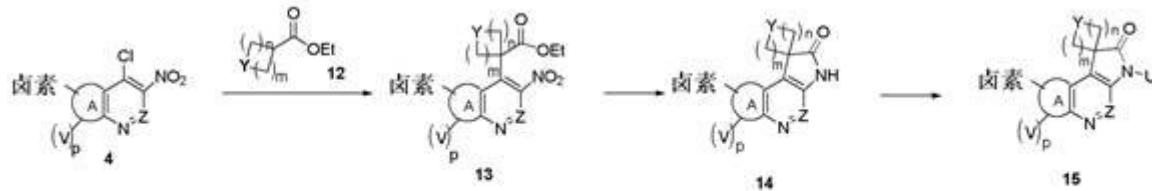
[0077] 在芳基-芳基偶联反应中, 卤素可以是碘、溴或氯, 优选溴或碘。在该方法中, 可以使用Suzuki偶联反应条件将卤素取代转化为芳基取代。该方法的条件公开于许多出版物中, 所述出版物已由A. Suzuki综述于*Modern Arene Chemistry* 2002, 53-106中的题为“*The Suzuki reaction with arylboron compounds in arene chemistry*”的文章中。在实施该反应中, 可以利用Suzuki反应中常规的任何合适条件。通常, Suzuki偶联反应在过渡金属催化剂诸如钯催化剂存在的情况下利用该反应的任何常规有机溶剂和弱无机或有机碱来实施。其中优选的有机溶剂是极性非质子溶剂。任何常规的极性非质子溶剂都可用于制备本发明的化合物。合适的溶剂是常规的, 特别是较高沸点溶剂, 例如二甲氧基乙烷。弱无机碱可以是碳酸盐或碳酸氢盐, 诸如碳酸钾或碳酸铯。有机碱可以是胺诸如三乙胺。



方案 2

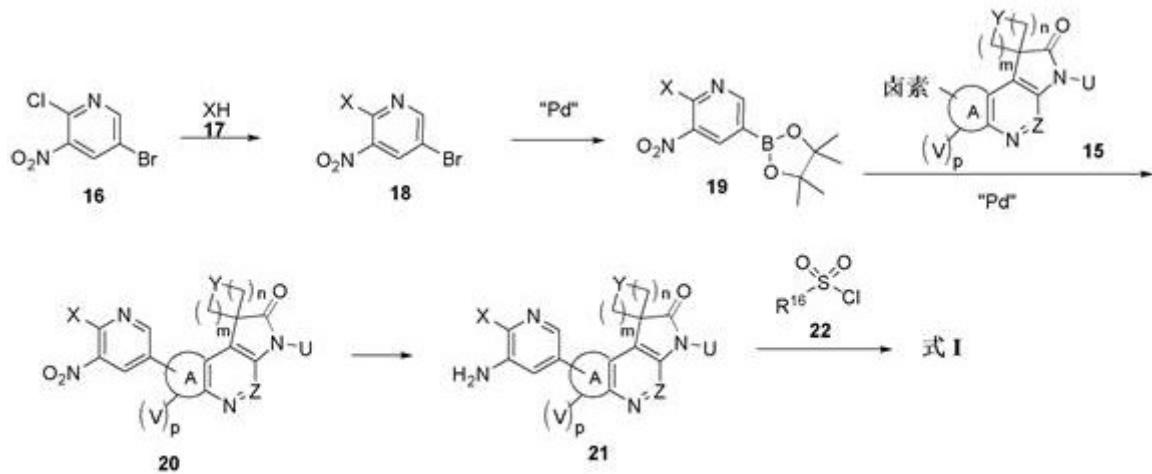
[0078] 具体地, 式 (I) 中的螺环丙环的构建如方案2中所示。起始物料4可以是市售的或由本领域技术人员遵循文献描述的方法制备。化合物4与丙二酸叔丁酯甲酯(5)的反应提供化

合物6,其在酸性条件下处理时产生脱羧产物7。螺环丙基通过利用了环丙烷化方法的烯烃酯7的反应来生成,诸如但不限于在强碱诸如叔丁醇钾存在的情况下,在非质子溶剂诸如四氢呋喃中,在零摄氏度至室温下使用碘化三甲基氧化锍,以提供环丙基化合物9。使用还原剂诸如但不限于铁将化合物9中的硝基基团还原为氨基基团,以提供氨基中间体10。将化合物10用强碱诸如但不限于叔丁醇钠处理以提供环化的螺环丙基化合物11。



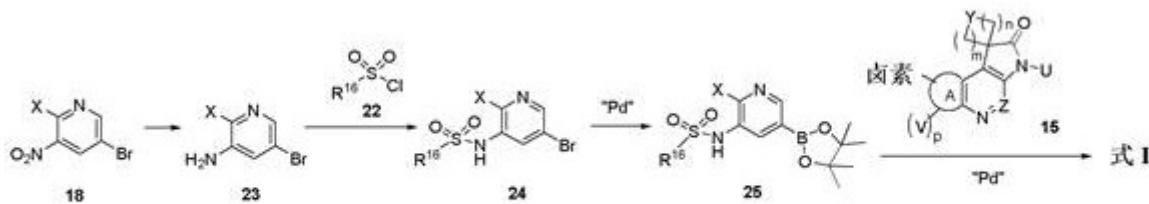
方案 3

[0079] 具体地,其它螺羟吲哚中间体15如方案3中所示合成。环基或杂环基取代的酯12用强碱诸如但不限于二异丙基氨基锂在低温下在无水溶剂诸如但不限于四氢呋喃中处理,以与起始物料4反应来提供中间体13,所述起始物料4为市售或由本领域技术人员遵循文献描述的方法来制备。中间体13通过还原剂诸如但不限于铁来还原,以得到相应的氨基中间体,所述氨基中间体原位环化以提供羟吲哚化合物14。因此,然后将化合物14(或来自方案2的中间体11)用烷基化试剂在碱诸如但不限于碳酸钾或氢化钠存在的情况下在极性溶剂诸如但不限于N,N-二甲基甲酰胺或四氢呋喃中N-烷基化,由此生成螺羟吲哚中间体15。



方案 4

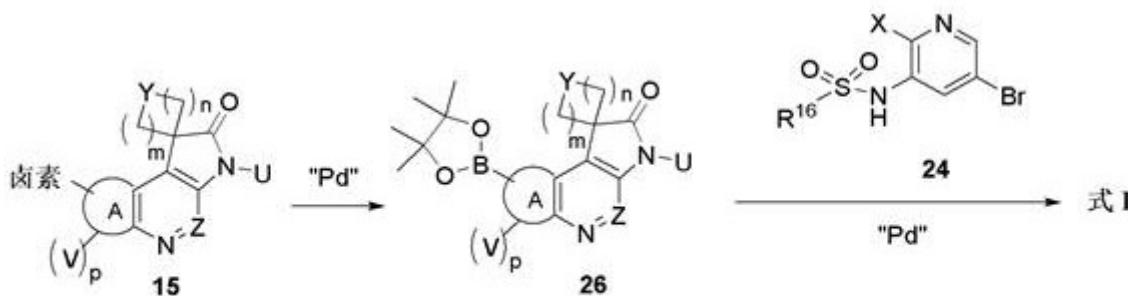
[0080] 具体地,本发明中的式(I)的化合物可以如方案4中所示合成。市售的5-溴-2-氯-3-硝基-吡啶(16)与亲核试剂XH(17)在强碱诸如但不限于氢化钠存在的情况下反应,以提供中间体18。在钯催化的条件下,可以制备硼酸酯19,所述硼酸酯19然后与螺中间体15反应以提供交叉偶联的产物20。使用还原剂诸如但不限于铁将化合物20中的硝基基团还原为氨基基团,以提供中间体21。21与不同磺酰氯(22)的反应提供式(I)的化合物的合成。



方案 5

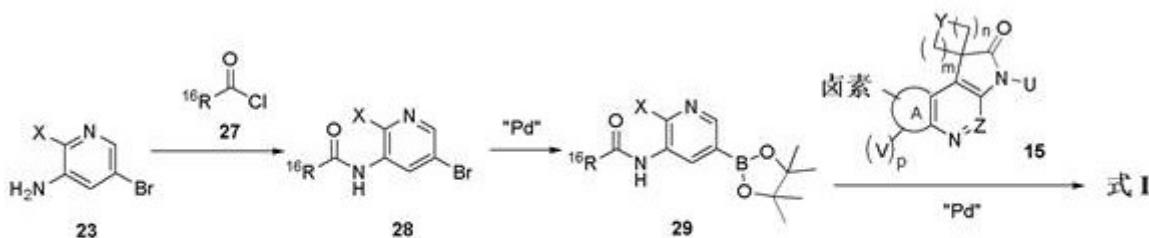
[0081] 具体地,本发明中的式(I)的化合物还可以如方案5中所示合成。使用还原剂诸如但不限于铁将化合物18中的硝基基团还原为氨基基团,以提供中间体23。23与不同的磺酰氯(22)的反应提供磺酰胺中间体24,其在钯催化下转化为其相应的硼酸酯25。硼酸酯25可以在Suzuki反应条件下与卤代化合物15偶联以提供式(I)的化合物。

[0082] 在方案4和方案5中,交叉偶联的化合物也可使用Suzuki偶联化学法用具有逆转的卤素和硼酸酯(boronate) /硼酸(boronic acid)取代模式的组分合成,例如,如方案6中所示。



方案 6

[0083] 具体地,本发明中的式(I)的化合物还可以如方案6中所示合成。卤代化合物15可以在钯催化下转化为其相应的硼酸酯26。硼酸酯26可以在Suzuki反应条件下与卤代化合物24偶联以提供式(I)的化合物。



方案 7

[0084] 具体地,本发明中的式(I)的化合物还可以如方案7中所示合成。氨基化合物23可以与酰氯化合物27反应以提供酰胺化合物28。化合物28可以在钯催化下转化为其相应的硼酸酯29。硼酸酯29在Suzuki反应条件下与卤代化合物15偶联以提供式(I)的化合物。

[0085] 在本发明的方法的实施中,有效量的任何一种本发明的化合物或任何本发明的化合物或其药学上可接受的盐的组合经由任何常用的和可接受的本领域已知的方法单独或组合地施用。因此,所述化合物或组合物可以口服(例如口腔)、舌下、胃肠外(例如肌内、静脉内或皮下)、直肠(例如通过栓剂或洗涤)、经皮(例如皮肤电穿孔)或通过吸入(例如通过

气溶胶)且以形状或固体、液体或气体给药(包括片剂和悬浮液)来施用。可以以单一单位剂型用连续疗法或以单剂量疗法任意施用。所述治疗组合物还可以呈与亲脂性盐诸如双羟萘酸结合的油乳液或分散体的形式,或者呈用于皮下或肌内施用的可生物降解的缓释组合物的形式。

[0086] 用于制备其组合物的有用的药物载体可以是固体、液体或气体;因此,所述组合物可以采取片剂、丸剂、胶囊、栓剂、粉末、肠溶包衣或其他保护制剂(例如在离子交换树脂上结合或在脂质-蛋白质囊泡中包装)、缓释制剂、溶液剂、悬浮液、酏剂、气溶胶等的形式。所述载体可以选自各种油,包括石油、动物、植物或合成来源的油,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。水、盐水、右旋糖水溶液和二醇类是优选的液体载体,特别是(当与血液等渗时)用于可注射溶液。例如,用于静脉内施用的制剂包含活性成分的无菌水溶液,其通过将固体活性成分溶解在水中以制备水溶液并使溶液无菌而制备。合适的药物赋形剂包括淀粉、纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、明胶、麦芽、稻米、面粉、白垩、二氧化硅、硬脂酸镁、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇等。所述组合物可以接受常规药物添加剂,诸如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、用于调节渗透压的盐、缓冲剂等。合适的药物载体及其制剂描述于E. W. Martin的Remington's Pharmaceutical Sciences中。在任何事件中,此类组合物将含有有效量的活性化合物以及合适的载体,以便制备用于适当地施用于接受者的适当的剂型。

[0087] 本发明的化合物的剂量取决于许多因素,诸如例如施用方式,受治疗者的年龄和体重,以及待治疗的受治疗者的病况,并且最终将由主治医师或兽医决定。由主治医师或兽医确定的活性化合物的这种量在本文中以及在权利要求中称为“有效量”。

[0088] 现在将在下面的实施例中进一步描述本发明,所述实施例仅意欲作为举例说明且不限制本发明的范围。

实施例

[0089] 试剂购自Aldrich, Sigma, TCI (Shanghai) Development, Chembon Pharmaceutical Co., Ltd, Zhangjiagang Aimate Huaxue Youxiangongsi, Changzhou Qinuo BioTech Co. Ltd和Shanghai Weiyuan Fine Fluorine Technology Development Co., Ltd或如下所示的其他供应商并且不经进一步纯化即使用。使用微波辐射用于加热的反应使用Biotage Initiator+进行。通过本领域技术人员已知的方法诸如硅胶快速柱色谱的洗脱进行多毫克至多克规模的纯化;在一些情况下,也通过使用用Biotage CombiFlash系统洗脱的处理预填充硅胶柱(Welch/Agela)实现制备型快速柱色谱纯化。

[0090] 为了判断化合物身份和纯度的目的,通常使用分析型LC-MS(液相色谱/质谱)系统,其由具有阳离子检测模式的电喷雾电离的Waters ZQTM平台与具有自动进样器的Agilent 1100系列HPLC组成。该柱通常是Water Xterra MS C18, 3.0 × 50 mm, 5 μm。流速为1 mL/min,且注射体积为10 μL。UV检测在范围210–400 nm内。流动相由溶剂A(水+0.06% TFA)和溶剂B(乙腈+0.05% TFA)构成,梯度为100%溶剂A持续0.7 min,经3.75 min变成100%溶剂B,保持1.1 min,随后经0.2 min回到100%溶剂A。

[0091] 对于一些分离,超临界流体色谱的使用也可以是有用的。超临界流体色谱分离使用Mettler-Toledo Minigram系统以以下典型条件进行:100巴,30°C,2.0 mL/min,在超临

界流体CO₂中用40% MeOH洗脱12 mm AD柱。在具有碱性氨基基团的分析物的情况下,将0.2%异丙胺添加至甲醇改性剂中。

[0092] 还通过反相HPLC使用本领域技术人员众所周知的方法纯化许多式(I)的化合物。在一些情况下,使用附接至Shimadzu制备型HPLC系统和Leap自动注射器的控制Gilson 215收集器的PE Sciex 150 EX Mass Spec进行制备型HPLC纯化。在阳离子检测中使用MS检测从洗脱流中收集化合物:使用适当的线性梯度模式经10分钟的溶剂(A) 0.05% TFA/H₂O和溶剂(B) 0.035% TFA/乙酰腈实现化合物从C-18柱的洗脱(2.0 X 10 cm,以20 mL/min洗脱)。为了注射至HPLC系统上,将粗样品溶解于甲醇、乙酰腈和DMSO的混合物中。

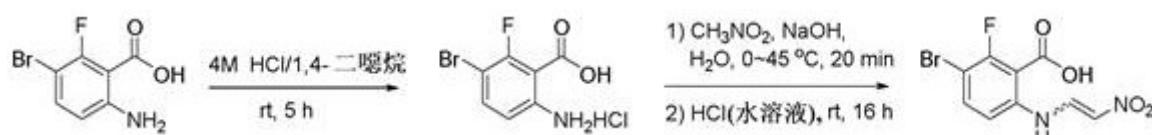
[0093] 使用Bruker ADVANCE III HD 400MHz光谱仪或Bruker AVANCE 300MHz光谱仪通过¹H-NMR表征化合物。

[0094] 缩写列表

DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIPEA	二异丙基乙胺
DMF	N, N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砜
EtOAc	乙酸乙酯
HOAc	乙酸
HPLC	高效液相色谱
MeI	甲基碘
MeOH	甲醇
MW	微波
NMP	1-甲基-2-吡咯烷酮
rt	室温
TBDMS	叔丁基-二甲基甲硅烷基
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
TEMPO	2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基
THF	四氢呋喃。

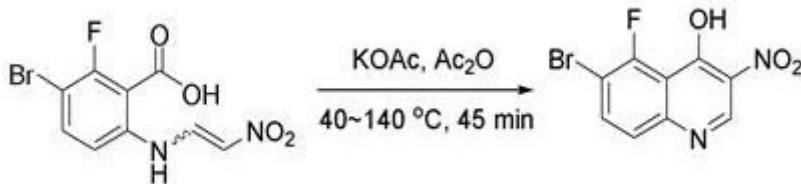
[0095] 优选中间体的制备

中间体J

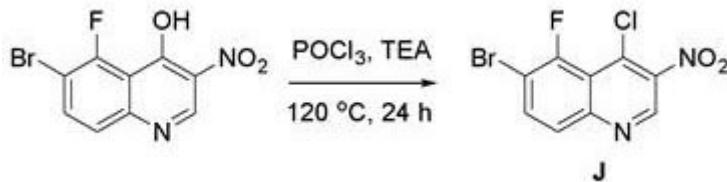


6-氨基-3-溴-2-氟苯甲酸盐酸盐:在环境温度下将6-氨基-3-溴-2-氟苯甲酸(PCT, 2015200534) (20.3 g, 87.7 mmol)悬浮于1,4-二噁烷的4 M HCl (g)溶液(500 mL)中5小时。将固体过滤,用乙醚洗涤并在真空下干燥,以得到作为淡黄色固体的6-氨基-3-溴-2-氟苯甲酸盐酸盐(22.3 g, 95%):¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.32 (br, 3H), 7.44-7.35 (m, 2H), 6.56 (dt, *J* = 9.1, 1.7 Hz, 1H); MS: [(M + 1)]⁺ = 234.0, 236.0。

[0096] (E)-3-溴-2-氟-6-((2-硝基乙烯基)氨基)苯甲酸:部分-A:将硝基甲烷(2 x 11.15 mL)缓慢添加至氢氧化钠(28.9 g, 721.6 mmol)于水(131 mL)中的搅拌溶液中(维持25-30°C的内部温度)。在完成添加之后,移除冷却浴,引起温度自发升高至45°C并形成橙红色。将混合物冷却至25-30°C。将所得橙红色溶液小心地倒至冰(63 g)和浓HCl(63 mL)的混合物上,以得到硝基乙醛肟。部分-b:在环境温度下向6-氨基-3-溴-2-氟苯甲酸盐酸盐(22.3 g, 82.5 mmol)于浓HCl(100 mL)和水(572 mL)中的悬浮液中添加上述硝基乙醛肟。将所得混合物搅拌16小时。将沉淀的固体通过过滤收集,并用过量的冷水洗涤并在空气中干燥,以得到作为黄色固体的3-溴-2-氟-6-[(E)-2-硝基乙烯基]氨基]苯甲酸(22.9 g, 91%):¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.34 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 8.06 - 7.90 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H); MS: [(M + 1)]⁺ = 303.0, 305.0。

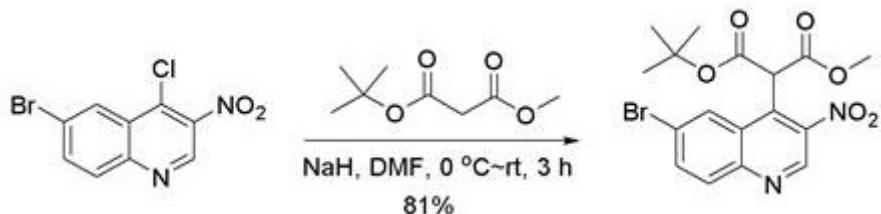


[0097] 6-溴-5-氟-3-硝基喹啉-4-醇:将3-溴-2-氟-6-[(E)-2-硝基乙烯基]氨基]苯甲酸(10.0 g, 32.8 mmol)/乙酸酐(250 mL)缓慢加热至70°C,直至完成溶解。将所得混合物冷却至40°C,随后添加乙酸钾(3.90 g, 39.3 mmol)。将所得混合物在30分钟内缓慢加热至140°C。在140°C下搅拌45分钟之后,将反应混合物冷却至环境温度。将所得混合物在减压下浓缩并将残余物用乙酸(100 mL)稀释。将沉淀的固体通过过滤收集并用乙酸(2 x 50 mL)洗涤。将所得固体在红外光下干燥3-4小时,以得到作为褐色固体的6-溴-5-氟-3-硝基喹啉-4-醇(5.00 g, 54%):¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (br, 1H), 9.16 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 9.1, 6.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); MS: [(M + 1)]⁺ = 318.9, 320.9。

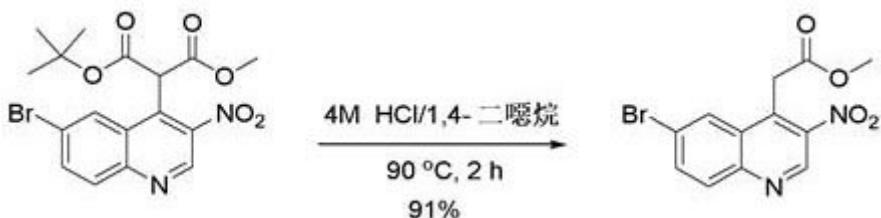


[0098] 6-溴-4-氯-5-氟-3-硝基喹啉:在0°C下向6-溴-5-氟-3-硝基喹啉-4-醇(3.90 g, 13.6 mmol)于POCl₃(45 mL)中的搅拌溶液中逐滴添加三乙胺(6.86 g, 67.8 mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌24小时。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物溶于二氯甲烷(100 mL)和水(用碳酸氢钠饱和)(300 mL)中。将有机层分离并经无水硫酸钠干燥。在过滤之后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用2%~10%乙酸乙酯/石油醚洗脱,以得到作为淡黄色固体的6-溴-4-氯-5-氟-3-硝基喹啉(2.17 g, 53%):¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.09 (s, 1H), 8.03 (dd, *J* = 9.1, 6.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 9.1, 1.5 Hz, 1H)。

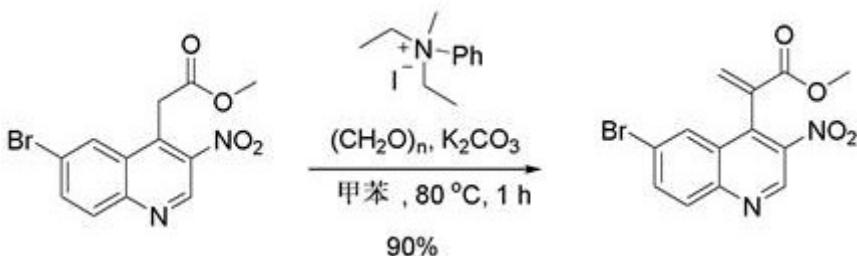
[0099] 中间体A



2-(6-溴-3-硝基喹啉-4-基)丙二酸1-(叔丁酯)3-甲酯: 将丙二酸1-叔丁酯3-甲酯(26.1 g, 150.0 mmol)于无水DMF (500 mL)中的溶液在0°C和氮气气氛下用NaH (6.40 g, 160.0 mmol, 60% w/w, 分散于矿物油中)处理1小时, 随后添加6-溴-4-氯-3-硝基喹啉(28.8 g, 100.0 mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌3小时。将反应通过饱和氯化铵水溶液(300 mL)淬灭并用水(2 L)稀释。将混合物用乙酸乙酯(3 x 500 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3 x 200 mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩, 并将残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用5%~20%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将期望的级分收集并在减压下浓缩以得到作为淡褐色固体的标题化合物(34.4 g, 81%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.38 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); MS: [(M + 1)]⁺ = 425.05, 427.05。

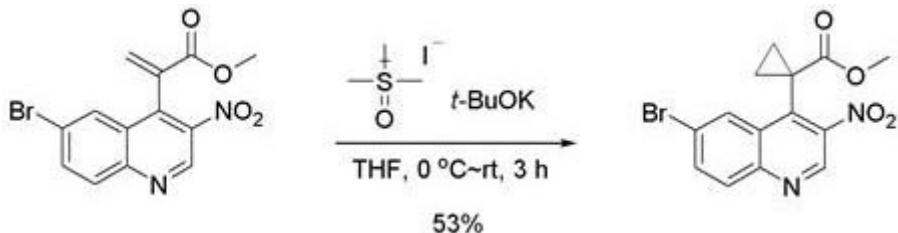


[0100] 2-(6-溴-3-硝基喹啉-4-基)乙酸甲酯: 将2-(6-溴-3-硝基喹啉-4-基)丙二酸1-叔丁酯3-甲酯(34.4 g, 80.9 mmol)用4 M HCl (g)/1,4-二噁烷(800 mL)在90°C下处理3小时。在冷却至环境温度之后, 将反应混合物在减压下浓缩, 并将残余物通过乙酸乙酯(300 mL)和水(200 mL)溶解, 用饱和碳酸氢钠溶液中和。将有机层收集, 经无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用5%~15%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将期望的级分收集, 并在减压下浓缩以得到作为褐色固体的标题化合物(23.7 g, 91%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.43 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); MS: [(M + 1)]⁺ = 324.95, 326.95。

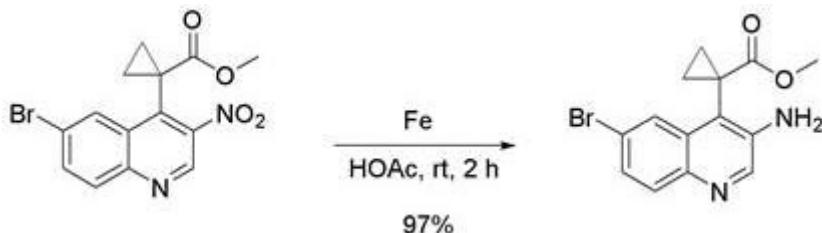


[0101] 2-(6-溴-3-硝基喹啉-4-基)丙烯酸甲酯: 在环境温度下向2-(6-溴-3-硝基喹啉-4-基)乙酸甲酯(18.3 g, 56.3 mmol)、碳酸钾(15.7 g, 112.58 mmol)和N,N,N-三乙基苯基碘化铵(20.6 g, 67.6 mmol)于无水甲苯(450 mL)中的搅拌混合物中添加多聚甲醛

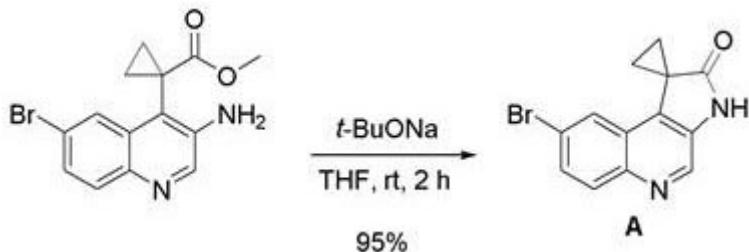
(11.0 g, 365.9 mmol)。将所得混合物缓慢温热至80℃(经20分钟),并在80℃下再搅拌1小时。在冷却至环境温度之后,将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用5%~20%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将期望的级分收集并在减压下浓缩以得到作为淡黄色固体的标题化合物(17 g, 90%):¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.55 (s, 1H), 8.23 – 8.09 (m, 2H), 8.01 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.81 (s, 3H); MS: [(M + 1)]⁺ = 336.95, 338.95。



[0102] 1-(6-溴-3-硝基喹啉-4-基)环丙烷-1-甲酸甲酯:在0℃和氮气气氛下向三甲基碘化亚砜(16.6 g, 75.7 mmol)于无水THF (600 mL)中的悬浮液中添加叔丁醇钠(8.5 g, 75.7 mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌0.5小时,随后在0℃下分份添加2-(6-溴-3-硝基喹啉-4-基)丙-2-烯酸甲酯(17.0 g, 50.4 mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌3小时。将反应通过饱和氯化铵水溶液(100 mL)淬灭并用水(500 mL)稀释。将有机层分离并将水层用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用5%~15%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将期望的级分收集并在减压下浓缩以得到作为淡黄色固体的标题化合物(9.3 g, 53%):¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.15 (ddd, *J* = 9.9, 7.2, 4.4 Hz, 1H), 2.02 – 1.87 (m, 1H), 1.32 (ddd, *J* = 10.0, 7.5, 4.5 Hz, 1H), 1.10 (ddd, *J* = 10.0, 7.3, 4.8 Hz, 1H); MS: [(M + 1)]⁺ = 351.00, 353.00。

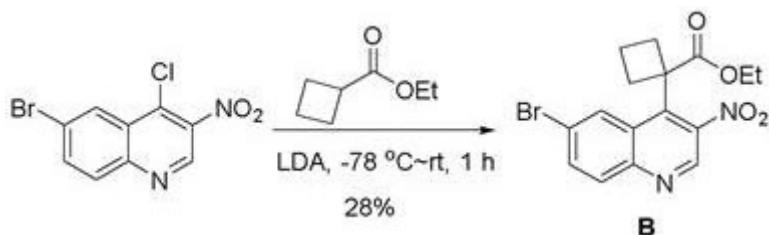


[0103] 1-(3-氨基-6-溴喹啉-4-基)环丙烷-1-甲酸甲酯:在环境温度下向1-(6-溴-3-硝基喹啉-4-基)环丙烷-1-甲酸甲酯(9.3 g, 26.5 mmol)于HOAc (250 mL)中的溶液中添加铁粉(14.8 g, 264.9 mmol)。在环境温度下搅拌1小时之后,将所得混合物过滤,并将滤饼用THF (6 x 100 mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,并将残余物通过乙酸乙酯(300 mL)和水(200 mL)溶解。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩,以得到作为淡褐色固体的标题化合物(8.2 g, 97%):¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.83 – 1.73 (m, 1H), 1.20 – 1.08 (m, 2H); MS: [(M + 1)]⁺ = 321.05, 323.05。



[0104] 8'-溴螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'(3'H)-酮 (A) : 将1-(3-氨基-6-溴喹啉-4-基)环丙烷-1-甲酸甲酯(8.2 g, 25.5 mmol)于THF (600 mL)中的溶液用叔丁醇钠(12.3 g, 127.7 mmol)在环境温度下处理2小时。将反应用饱和氯化铵水溶液(300 mL)淬灭。将有机层分离并将水层通过乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3 x 100 mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩, 以得到作为淡黄色固体的标题化合物(7.0 g, 95%) : ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 2.32 (q, J = 4.4 Hz, 2H), 1.70 (q, J = 4.3 Hz, 2H); MS: [(M + 1)]⁺ = 289.0, 291.0。

[0105] 中间体B



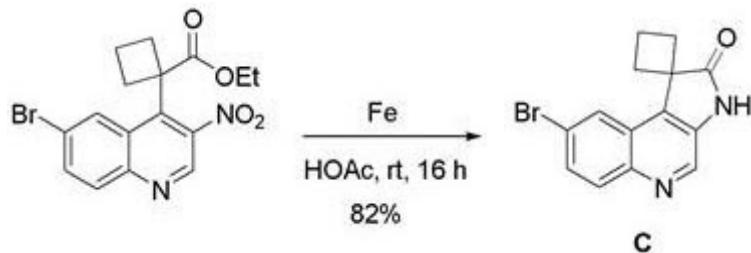
1-(6-溴-3-硝基喹啉-4-基)环丁烷-1-甲酸乙酯 (B) : 在-78°C和氮气气氛下经10分钟向环丁烷甲酸乙酯的溶液(29.0 g, 226.3 mmol)中添加LDA于THF中的2M溶液(113 mL)。将所得溶液在-78°C下搅拌1小时, 随后经10分钟分份添加6-溴-4-氯-3-硝基喹啉(50.0 g, 173.9 mmol)。将所得混合物自发温热至环境温度。在环境温度下再搅拌1小时之后, 将反应通过饱和氯化铵水溶液(40 mL)淬灭。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用2%~10%乙酸乙酯/石油醚洗脱。将期望的级分收集, 并在减压下浓缩以得到作为红色固体的标题化合物(18.5 g, 28%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (s, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 2H), 7.89 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.12 - 2.99 (m, 2H), 2.49 (dt, J = 19.7, 10.0 Hz, 2H), 1.86 (dt, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 1.59 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS: [(M + 1)]⁺ = 379.2, 381.2。

[0106] 根据上述工序制备以下中间体:

中间体	结构	名称	MS: [(M + 1)] ⁺	¹ H-NMR
B1		1-(6-溴-3-硝基喹啉-4-基)环戊烷-1-甲酸甲酯	379.1, 381.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.11-1.95 (m, 2H), 1.84 - 1.63 (m, 4H)
B2		1-(6-溴-3-硝基喹啉-4-基)环己烷-1-甲酸甲酯	393.1, 395.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.57-2.53 (m, 2H), 2.03 (td, <i>J</i> = 12.8, 4.0 Hz, 2H), 1.95-1.64 (m, 4H), 1.37 - 1.23 (m, 2H)
B3		4-(6-溴-3-硝基喹啉-4-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸甲酯	395.1, 397.1	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.76 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.03-3.86 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 2.49 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 2H), 2.43-2.31 (m, 2H)。
B4		1-(6-溴-3-硝基喹啉-4-基)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)环丁烷-1-甲酸乙酯	479.1, 481.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.12 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 4.66-4.56 (m, 2H), 4.26 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (t, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 3.53-3.36 (m, 3H), 1.77-1.42 (m, 8H), 1.22 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)。
B5		3-(6-溴-3-硝基喹啉-4-基)氧杂环丁烷-3-甲酸甲酯	367.1, 369.1	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.35 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 5.32 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.88 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H)。
B6		1-(6-溴-5-氟-3-硝基喹啉-4-基)环丁烷-1-甲酸乙酯	397.0, 399.0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.15 (s, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 4.31 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.52-2.31 (m, 3H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)。

B7		1-(6-溴-7-氟-3-硝基喹啉-4-基)环丁烷-1-甲酸乙酯	397.0, 399.0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.11 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.30 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.68 - 2.45 (m, 3H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)。
----	--	----------------------------------	-----------------	---

[0107] 中间体C



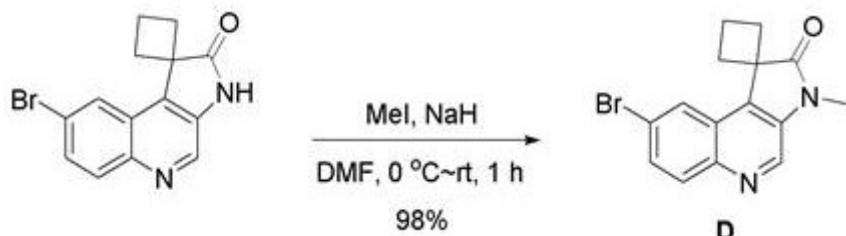
8'-溴螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-*c*]喹啉]-2'- (3'*H*)-酮(C): 在环境温度下向1-(6-溴-3-硝基喹啉-4-基)环丁烷-1-甲酸乙酯(18 g, 49.3 mmol)于乙酸(300 mL)中的溶液中添加铁粉(11.0 g, 197.2 mmol)。在环境温度下搅拌16小时之后, 将所得混合物过滤, 并将滤饼用THF (6 x 100 mL) 洗涤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用5% 甲醇/二氯甲烷洗脱。将期望的级分收集, 并在减压下浓缩以得到作为黄色固体的标题化合物(12.2 g, 82%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.73 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.54-2.31 (m, 4H); MS: [(M + 1)]⁺ = 303.15, 305.15。

[0108] 根据上述工序制备以下中间体:

中间体	结构	名称	MS: $[(M + 1)]^+$	$^1\text{H-NMR}$
C1		8'-溴螺[环戊烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-2'(3'H)-酮	317.0, 319.0	$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.76 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 2.18-2.09 (m, 8H)
C2		8'-溴螺[环己烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-2'(3'H)-酮	331.1, 333.1	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.78 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 2.29-2.11 (m, 4H), 1.82 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 1.80-1.57 (m, 5H)
C3		8'-溴-2,3,5,6-四氢螺[吡喃-4,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-2'(3'H)-酮	333.0, 335.0	$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.88 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 4.20 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 3.83 (dd, <i>J</i> = 11.4, 4.9 Hz, 2H), 2.45-2.38 (m, 2H), 1.65 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H)。
C4		8'-溴-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-2'(3'H)-酮	403.1, 405.1	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.84 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 2H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.83 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 4H), 1.91 (s, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.54 (s, 3H)。
C5		8'-溴螺[氧杂环丁烷-3,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-2'(3'H)-酮	305.0, 307.0	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.74 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 2H), 8.04 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 5.33 - 5.26 (m, 2H), 5.04 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H)
C6		8'-溴-9'-氟螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-2'(3'H)-酮	321.0, 323.0	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 2H), 2.66-2.56 (m, 3H), 2.44-2.34 (m, 1H)。

C7		8'-溴-7'-氟螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'(3'H)-酮	320.95, 322.95	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.75 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.50 - 2.37 (m, 4H)。
----	--	---	-------------------	--

[0109] 中间体D



8'-溴-3'-甲基螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'(3'H)-酮 (D) : 将8'-溴螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'(3'H)-酮 (12.1 g, 39.9 mmol) 于DMF (200 mL) 中的溶液在0°C和氮气气氛下用NaH (1.90 g, 47.5 mmol, 60% w/w, 分散于矿物油中) 处理0.5小时, 随后经2分钟添加甲基碘 (5.90 g, 41.6 mmol)。在环境温度下再搅拌1小时之后, 将反应通过饱和氯化铵水溶液 (20 mL) 淬灭并用水 (1.5 L) 稀释。将沉淀的固体通过过滤收集, 用水 (3 x 50 mL) 洗涤并在真空烘箱中干燥, 以得到作为灰白色固体的标题化合物 (12.4 g, 98%) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.87 - 2.79 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 4H); MS: [(M + 1)]⁺ = 317.0, 319.0。

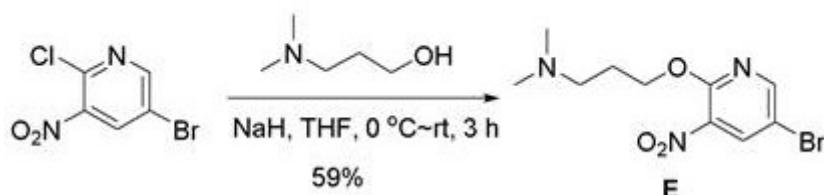
[0110] 遵循制备中间体D中所述的工序和进行非关键的变化, 根据上述工序制备以下中间体:

中间体	结构	名称	MS: [(M + 1)] ⁺	¹ H-NMR
D1		<u>8'-溴-3'-甲基螺[环戊烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'(3'H)-酮</u>	331.0, 333.0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.31-2.16 (m, 8H)
D2		<u>8'-溴-3'-甲基螺[环己烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'(3'H)-酮</u>	345.1, 347.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.69 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.38-2.22 (m, 4H), 2.02 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 5H)
D3		<u>8'-溴-3'-甲基-2,3,5,6-四氢螺[吡喃-4,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'(3'H)-酮</u>	347.05, 349.05	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.96 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 4.25 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 3.87 (dd, <i>J</i> = 11.5, 5.0 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.57-2.43 (m, 2H), 1.66 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H)。
D4		<u>8'-溴-3'-甲基-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'(3'H)-酮</u>	417.1, 419.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 4.81 (t, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 4.69 (p, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.90-2.79 (m, 4H), 1.91 (s, 1H), 1.82-1.65 (m, 2H), 1.63-1.49 (m, 3H)。
D5		<u>8'-溴-3'-甲基螺[氧杂环丁烷-3,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'(3'H)-酮</u>	318.9, 320.9	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.35 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 5.32 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.88 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H)。

D6		8'-溴-9'-氟-3'-甲基螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-2'(3'H)-酮	335.0, 337.0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.68 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.02 - 2.91 (m, 2H), 2.72-2.51 (m, 3H), 2.43-2.32 (m, 1H)。
D7		8'-溴-7'-氟-3'-甲基螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-2'(3'H)-酮	335.0, 337.0	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.78 (s, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.72-2.61 (m, 3H), 2.56-2.48 (m, 1H)。
D8		8'-溴-3'-甲基螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-2'(3'H)-酮	303.9, 305.9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.96 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.38 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 1.76 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H)

[0111] 中间体E

步骤 1



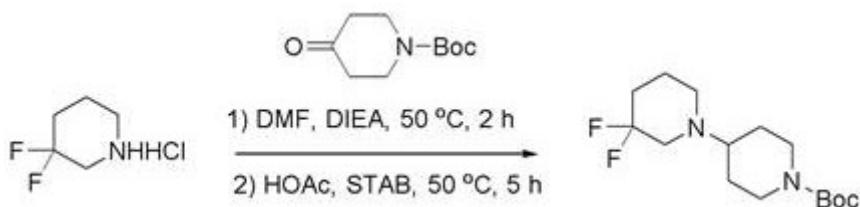
3-((5-溴-3-硝基吡啶-2-基)氧基)-*N,N*-二甲基丙-1-胺 (E) : 3-((5-溴-3-硝基吡啶-2-基)氧基)-*N,N*-二甲基丙-1-胺: 在0°C和氮气气氛下向3-(二甲基氨基)丙-1-醇(19.5 g, 189.5 mol)于THF (300 mL)中的溶液中添加NaH (7.6 g, 189.5 mol, 60% w/w, 分散于矿物油中)。将所得混合物在环境温度下搅拌30分钟,然后在0°C下经2分钟分份添加5-溴-2-氯-3-硝基吡啶(30.0 g, 126.4 mmol)。在环境温度下再搅拌3小时之后,将反应通过饱和氯化铵水溶液(20 mL)淬灭并用水(300 mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(6 x 200 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100 mL)洗涤并经无水硫酸钠干燥。在过滤之后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用1%~10%甲醇/二氯甲烷洗脱。将期望的级分收集,并在减压下浓缩以得到作为褐色油状物的标题化合物(22.5 g, 59%) :¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.68 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.87 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H); MS: [(M + 1)]⁺ = 303.9, 305.9。

[0112] 根据上述工序制备以下中间体:

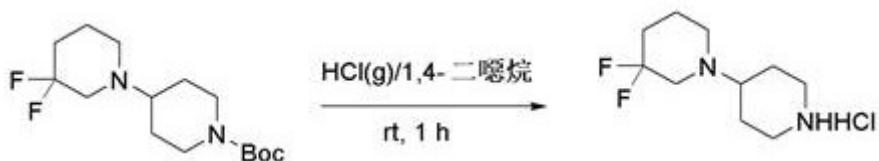
中间体	结构	名称	MS: [(M + 1)] ⁺	¹ H-NMR
E1		5-溴-3-硝基-2-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶	330.0 332.0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.41 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.55 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.68 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.58 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 4H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 4H)。
E2		5-溴-3-硝基-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶	344.10, 346.10	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.43 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.55 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.03 - 2.75 (m, 6H), 2.33-2.22 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 4H), 1.63-1.53 (m, 2H)。
E3		4-[3-[(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)氧基]丙基]吗啉	346.00 348.00	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.67 (dd, <i>J</i> = 10.6, 2.3 Hz, 2H), 4.47 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.55 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 4H), 2.45-2.32 (m, 6H), 1.90 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H)。
E4		5-溴-2-((1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)-3-硝基吡啶	331.90 333.90	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.44 - 8.40 (m, 2H), 4.42 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.16 (br, 1H), 2.55 (br, 6H), 1.87 (s, 2H), 1.56 (br, 3H)。
E5		5-溴-2-(2-(1-甲基哌啶-2-基)乙氧基)-3-硝基吡啶	344.05 346.05	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.69 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.57-4.42 (m, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.15 (br, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.65 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 1.58-1.12 (m, 5H)
E6		5-溴-2-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙氧基)-3-硝基吡啶	330.0 332.0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.72 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.56-4.49 (m, 2H), 3.41 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.06-1.81 (m, 3H), 1.71 (dt, <i>J</i> = 12.2, 8.2 Hz, 1H)。

E7		5-溴-2-[3-(4,4-二氟哌啶-1-基)丙氧基]-3-硝基吡啶	379.95, 381.95	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.39 (dd, <i>J</i> = 19.2, 2.3 Hz, 2H), 4.55 (t, <i>J</i> = 6.28 Hz, 2H), 2.65-2.54 (m, 6H), 2.00 (m, 6H)。
E8		5-溴-2-[3-(2,6-二甲基哌啶-1-基)丙氧基]-3-硝基吡啶	372.2, 374.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ 8.68 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.68 (dd, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.42 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.40 (s, 2H), 1.82 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 2H), 1.25 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 1.12 (s, 2H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H)。
E9		(2-((5-溴-3-硝基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯	376.2, 378.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ 8.71 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.59-4.54 (m, 2H), 3.62-3.51 (m, 2H), 2.85 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 3H), 1.31 (d, <i>J</i> = 25.8 Hz, 9H)。

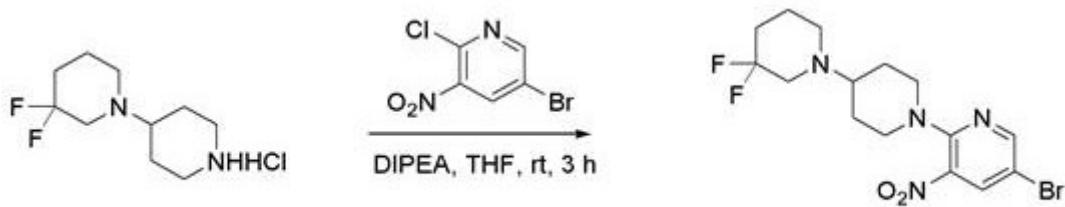
[0113] 中间体E2-1



3,3-二氟-[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸叔丁酯: 在室温下将3,3-二氟哌啶盐酸盐(1.00 g, 6.35 mmol)和4-氧化哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.26 g, 6.35 mmol)于DMF(20 mL)中的溶液添加至DIPEA(0.082 g, 0.63 mmol)中。将反应混合物在50°C和氮气下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,随后添加乙酸(0.38 g, 6.35 mmol)和STAB(3.36 g, 15.9 mmol),并将反应混合物在50°C和氮气下搅拌5小时。将上述溶液用饱和碳酸氢钠溶液(30 mL)稀释并用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。将合并的有机相经无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷/甲醇(50:1至10:1)洗脱,以得到作为淡黄色油状物的3,3-二氟-[1,4-联哌啶]-1-甲酸叔丁酯(0.70 g, 36%):MS: [(M + 1)]⁺ = 305.3。



3,3-二氟-1,4'-联哌啶盐酸盐: 将3,3-二氟-[1,4-联哌啶]-1-甲酸叔丁酯(0.70 g)于HCl(g)/1,4-二噁烷溶液(15 mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。将沉淀的固体通过过滤收集,并用1,4-二噁烷(3 x 20 mL)洗涤,以得到作为白色固体的3,3-二氟-1,4-联哌啶盐酸盐(0.50 g, 90%):MS: [(M + 1)]⁺ = 205.2。

**E2-1**

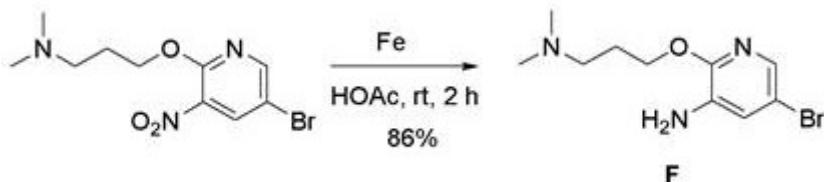
[0115] 1'-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)-3,3-二氟-1,4'-联哌啶(E2-1)：在室温下向3,3-二氟-1,4-联哌啶盐酸盐 (0.50 g, 2.08 mmol) 和5-溴-2-氯-3-硝基吡啶 (0.49 g, 2.08 mmol) 于四氢呋喃 (40 mL) 中的搅拌溶液中添加二异丙基乙胺 (0.67 g, 5.19 mmol)。将所得混合物搅拌3小时并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用石油醚/乙酸乙酯 (40:1至10:1) 洗脱,以得到作为黄色固体的1-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)-3,3-二氟-1,4-联哌啶 (0.50 g, 59%) :MS: $[(M + 1)]^+ = 405.1, 407.1$

根据用于制备中间体E2-1的上述工序制备以下中间体：

中间体	结构	名称	MS: [(M + 1)] ⁺	¹ H-NMR
E2-2		1-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺	329.05 331.05	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 3.71 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 3.08-2.93 (m, 2H), 2.40 (td, <i>J</i> = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.81 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 1.42 (qd, <i>J</i> = 11.8, 4.0 Hz, 2H)。
E2-3		1-(1-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)哌啶-4-基)-N,N-二甲基甲胺	343.05 345.05	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 3.69 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 2H), 3.17 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 3.07-2.92 (m, 2H), 2.17 (s, 6H)。
E2-4		1-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪	301.00 303.00	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.49 (d, <i>J</i> = 51.7 Hz, 8H)。
E2-5		1-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷	315.00, 317.00	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.51 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.27-3.07 (m, 4H), 2.94 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.10 (s, 2H)。
E2-6		1-(1-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)-N,N-二甲基甲胺	315.0, 317.0	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.39 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, <i>J</i> = 10.0, 8.2 Hz, 2H), 4.01 (dd, <i>J</i> = 10.1, 5.2 Hz, 2H), 3.54-3.43 (m, 1H), 3.40 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.83 (s, 6H)。
E2-7		1'-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)-1,4'-联哌啶	369.0, 371.0	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.32 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 3.86 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 3.02 (t, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 2.57 (s, 5H), 1.94 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.74-1.52 (m, 6H), 1.51-1.43 (m, 2H)。

E2-8		4-(1-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)哌啶-4-基)吗啉	371.1, 373.1	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.32 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 3.85 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 3.74 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 4H), 3.04 (td, <i>J</i> = 12.8, 2.6 Hz, 2H), 2.58 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 4H), 2.54 - 2.41 (m, 1H), 1.93 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 1.61 (qd, <i>J</i> = 12.0, 4.0 Hz, 2H)。
E2-9		1-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)-N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺	301.0, 303.0	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.37 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.20 (ddd, <i>J</i> = 10.0, 7.0, 1.2 Hz, 2H), 3.93 (ddd, <i>J</i> = 9.9, 5.1, 1.2 Hz, 2H), 3.16 (tt, <i>J</i> = 7.0, 5.1 Hz, 1H), 2.20 (s, 6H)。

[0116] 中间体F



5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-胺 (F)：在环境温度下向3-((5-溴-3-硝基吡啶-2-基)氧基)-N,N-二甲基丙-1-胺(29.5 g, 97.0 mmol)于乙酸(250 mL)中的溶液中添加铁粉(32.6 g, 583.8 mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌2小时。将所得混合物过滤，并将滤饼用THF (3 x 100 mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化，用1~20%甲醇/二氯甲烷洗脱。将期望的级分收集，并在减压下浓缩以得到作为褐色固体的标题化合物(22.7 g, 86%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.23 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.99-1.75 (m, 2H)；MS: [(M + 1)]⁺ = 274.2, 276.2。

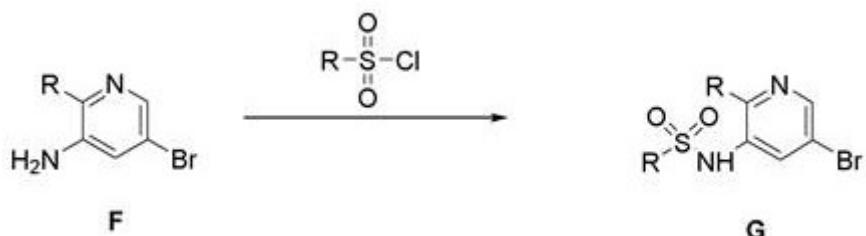
[0117] 根据上述工序制备以下中间体：

中间体	结构	名称	MS: [(M + 1)] ⁺	¹ H-NMR
F1		5-溴-2-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-胺	299.90, 301.90	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.55 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.36 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.59-2.54 (m, 4H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.83 - 1.78 (m, 4H)。
F2		5-溴-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-胺	314.00, 316.00	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.54 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 4.35 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.62-2.44 (m, 6H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.77-1.58 (m, 4H), 1.53 - 1.43 (m, 2H)。
F3		5-溴-2-(3-(吗啉代丙氧基)吡啶-3-胺	316.05 318.05	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.55 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.37 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.74 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 4H), 2.65-2.32 (m, 6H), 2.01 (p, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H)。
F4		5-溴-2-((1-甲基哌啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-胺	300.05 302.05	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.54 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.25-4.10 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.06 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.15-1.01 (m, 1H)。
F5		5-溴-2-(2-(1-甲基哌啶-2-基)乙氧基)吡啶-3-胺	314.15 316.15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.37 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.38 - 4.19 (m, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.13 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 1.98 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.71-1.57 (m, 2H), 1.57-1.39 (m, 2H), 1.39-1.13 (m, 3H)。

F6		5-溴-2-(2-(1-甲基 吡咯烷-2-基)乙 氧基)吡啶-3-胺	300.0 302.0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.38 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.36 - 4.19 (m, 2H), 3.41 (s, 1H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 1H), 1.73-1.56 (m, 3H), 1.55-1.42 (m, 1H)。
F7		5-溴-2-[3-(4,4-二 氟哌啶-1-基)丙 氧基]吡啶-3-胺	350, 352	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 7.55 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 4.36 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.62-2.53 (m, 6H), 2.09-1.93 (m, 6H)。
F8		5-溴-2-[3-(2,6-二 甲基哌啶-1-基) 丙氧基]吡啶-3- 胺	342.1, 342.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.37 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.22 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.36 (s, 2H), 1.78 (q, <i>J</i> = 8.4, 7.3 Hz, 2H), 1.35-1.09 (m, 4H), 1.02 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 6H)。
F9		(2-((3-氨基-5-溴 吡啶-2-基)氧基) 乙基)(甲基)氨基 甲酸叔丁酯	346.1 348.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.41-7.36 (m, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.33 (d, <i>J</i> = 20.2 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.83 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.42-1.27 (m, 9H)。
F10		5-溴-2-(4-(二甲 基氨基)但基)吡 啶-3-胺	299.10 301.10	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.56 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.35 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 2.56 (dd, <i>J</i> = 12.3, 2.3 Hz, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.79 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.58 (qd, <i>J</i> = 11.9, 3.7 Hz, 2H)。
F11		5-溴-2-(4-((二甲 基氨基)甲基)哌 啶-1-基)吡啶-3- 胺	313.15 315.10	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.79 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.44-3.26 (m, 2H), 2.72 (td, <i>J</i> = 12.2, 2.4 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.67 (ddq, <i>J</i> = 11.2, 7.6, 3.8 Hz, 1H), 1.39-1.25 (m, 2H)。

F12		5-溴-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺	271.10 273.10	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.58 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.00-2.94 (m, 4H), 2.23 (s, 4H), 1.91 (s, 3H)。
F13		5-溴-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-胺	285.05, 287.05	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.55 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.32-3.24 (m, 4H), 2.70 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.89-1.81 (m, 2H)。
F14		5-溴-2-(3-((二甲基氨基)甲基)氨基杂环丁烷-1-基)吡啶-3-胺	284.9, 286.9	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.73 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 4.14 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.73 (dd, <i>J</i> = 8.0, 6.3 Hz, 2H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.68 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H)。
F15		2-((1,4'-联哌啶-1'-基)-5-溴吡啶-3-胺	339.2, 341.2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.78 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.46-3.37 (m, 2H), 2.71 (td, <i>J</i> = 12.4, 2.2 Hz, 2H), 2.58 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 4H), 2.43 (tt, <i>J</i> = 11.5, 3.7 Hz, 1H), 1.98 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 1.75-1.59 (m, 6H), 1.52-1.42 (m, 2H)。
F16		5-溴-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)吡啶-3-胺	340.95, 342.95	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.79 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.80-3.72 (m, 4H), 3.45-3.36 (m, 2H), 2.73 (td, <i>J</i> = 12.4, 2.2 Hz, 2H), 2.65-2.55 (m, 4H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.61 (qd, <i>J</i> = 12.3, 3.9 Hz, 2H)。
F17		5-溴-2-(3-((二甲基氨基)甲基)氨基杂环丁烷-1-基)吡啶-3-胺	271.0, 273.0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.74 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.19-4.04 (m, 2H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.24 (s, 6H)。

[0118] 中间体G

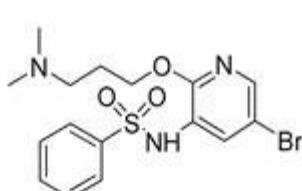
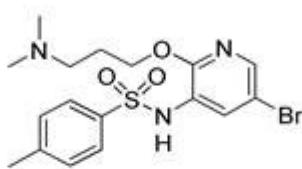
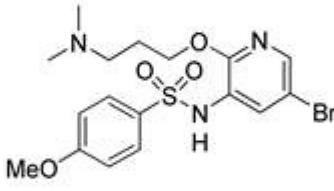
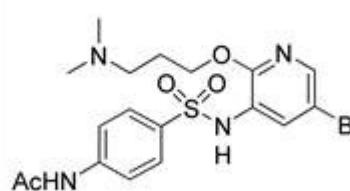
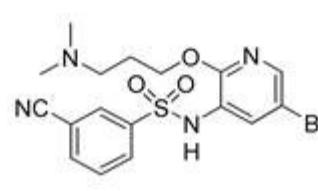


N-(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)磺酰胺:

一般工序A: 在环境温度下向中间体F (1 mmol) 于吡啶 (10 mL) 中的溶液中添加4-二甲基氨基吡啶 (0.1 mmol) 和相应的磺酰氯 (1.2 mmol)。将所得溶液在65℃下搅拌16小时。在冷却至环境温度之后, 将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用1~20%甲醇/二氯甲烷洗脱。将期望的级分收集并在减压下浓缩, 得到磺酰胺。

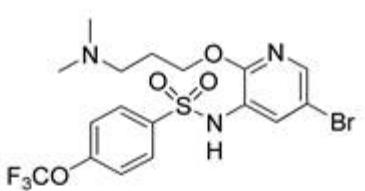
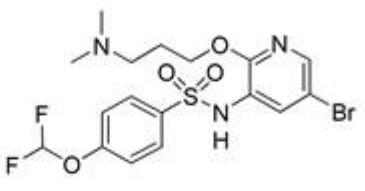
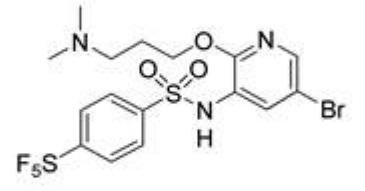
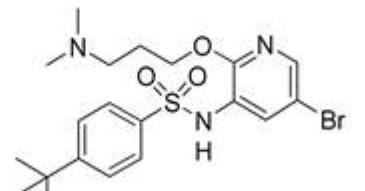
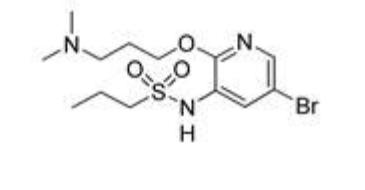
[0119] 一般工序B: 在环境温度下向中间体F (1 mmol) 于吡啶 (10 mL) 中的溶液中添加相应的磺酰氯 (1.2 mmol)。将所得溶液在环境温度下搅拌16小时。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用1~20%甲醇/二氯甲烷洗脱。将期望的级分收集并在减压下浓缩, 以得到磺酰胺。

[0120] 根据上述工序A制备以下中间体:

中间体	结构	名称	MS: [(M + 1)] ⁺	¹ H-NMR
G1		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	414.2, 416.2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.91 - 7.81 (m, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.56-7.44 (m, 3H), 4.29 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.84 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.11-2.04 (m, 2H)。
G2		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-4-甲基苯磺酰胺	428.1, 430.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.67-7.58 (m, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.23 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.28 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.13 (p, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H)。
G3		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-4-甲氧基苯磺酰胺	444.0, 446.0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.82-7.72 (m, 4H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 4.27 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.56 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 6H), 1.96-1.89 (m, 2H)。
G4		<i>N</i> -(4-(<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺	471.1, 473.1	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 10.15 (s, 1H), 7.71-7.59 (m, 5H), 7.40 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.22 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.28 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.152.08 (m, 2H), 2.04 (s, 3H)。
G5		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-3-氰基苯磺酰胺	439.0, 441.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.05-7.95 (m, 2H), 7.87 (dt, <i>J</i> = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.17 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.59 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.90 (p, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H)。

G6		N-(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-2-氟苯磺酰胺	432.0, 434.0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.01 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (q, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 7.23 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.08 (td, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.33 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.08 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.21-2.14 (m, 2H)。
G7		N-(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺	497.9, 499.9	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.14 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.43-7.28 (m, 2H), 4.35 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.11-2.97 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.19-2.10 (m, 2H)。
G8		N-(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	481.9, 483.9	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.12 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.65-7.52 (m, 3H), 4.34 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.10 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.21-2.14 (m, 2H)。
G9		N-(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)苯磺酰胺	481.9, 483.9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.91 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.21 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.64 (s, 6H), 2.97 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.06-1.97 (m, 2H)。
G10		N-(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-3-氟基-4-氟苯磺酰胺	457.0, 459.0	¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.24 - 8.09 (m, 2H), 7.54-7.42 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.39 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.39 (q, <i>J</i> = 5.5 Hz, 3H), 3.04 (s, 6H), 2.27 (p, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H)。

G11		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-4-氟苯磺酰胺	432.0, 434.0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.85 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.10 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 4.32 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.86 (t, <i>J</i> = 6.0, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.10-2.03 (m, 2H)。
G12		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲氧基苯磺酰胺	444.0, 446.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.43-7.26 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.02 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 2.6, 1.1 Hz, 1H), 4.23 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.35 - 3.28 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.16-2.09 (m, 2H)。
G13		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)噻吩-3-磺酰胺	420.0, 422.0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.91 (dd, <i>J</i> = 3.1, 1.3 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 5.1, 3.1 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 4.31 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.79 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.09-1.98 (m, 2H)。
G14		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)噻吩-2-磺酰胺	420.0, 422.0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.62 (dd, <i>J</i> = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 4.24 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.40 - 3.30 (m, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.19-2.08 (m, 2H)。
G15		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-5-甲基异噁唑-4-磺酰胺	419.0, 421.0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.30 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.33 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.29 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.83 (s, 3H)。

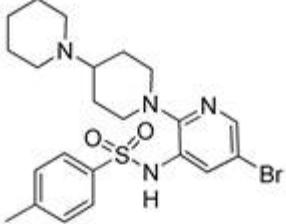
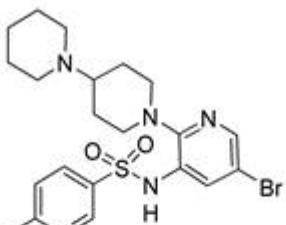
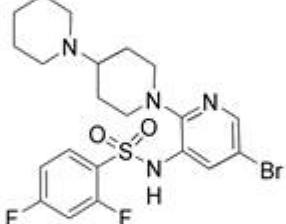
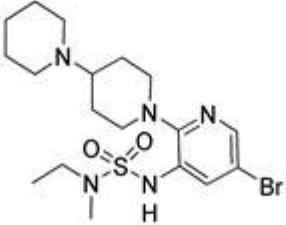
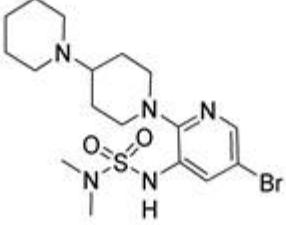
G16		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯磺酰胺	497.9 499.9	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.97-7.89 (m, 2H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.24-7.23 (m, 1H), 4.32 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.07 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.21-2.11 (m, 2H)。
G17		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-4-(二氟甲氧基)苯磺酰胺	479.9, 481.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.82-7.74 (m, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 73.6 Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 3H), 4.24 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.34 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.52-2.49 (m, 2H)。
G18		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-4-(五氟-16-硫烷基)苯磺酰胺	540.0, 542.0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.04-7.88 (m, 4H), 7.44 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.26 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.36 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.19-2.10 (m, 2H)。
G19		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-4-(叔丁基)苯磺酰胺	470.1, 472.1,	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.70-7.62 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.22 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.30 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.51 (s, 9H), 2.15-2.07 (m, 2H)
G20		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)丙烷-1-磺酰胺	380.0, 382.0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.89 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.40 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.13-3.01 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.94-1.75 (m, 2H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H)。

G21		N-(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-2-甲氨基乙烷-1-磺酰胺	396.0, 398.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.43 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.80 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.46 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.20 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.35-2.26 (m, 2H)。
G22		N-(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺	378.0, 380.0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.93 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 2H), 4.50 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.23-3.06 (m, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.34-2.19 (m, 2H), 1.33-1.25 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 2H)。
G23		N-(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)环丁磺酰胺	392.0, 394.0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.89-7.87 (m, 2H), 4.40 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.91 (p, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 2.62-2.49 (m, 4H), 2.41 (s, 6H), 2.32-2.21 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 4H)。

中间体	结构	名称	MS: [M + 1] ⁺	¹ H-NMR
G24		N-(5-溴-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺	402.95 404.95	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 3.18 (dq, <i>J</i> = 12.0, 2.3 Hz, 2H), 2.86 (td, <i>J</i> = 12.4, 2.3 Hz, 2H), 2.57 (tt, <i>J</i> = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.65 (qd, <i>J</i> = 12.3, 3.9 Hz, 2H), 1.33-1.29 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H)。
G25		N-(5-溴-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-4-甲基苯磺酰胺	453.10 455.10	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.06 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 2.84-2.63 (m, 5H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 1.88 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 1.56 (qd, <i>J</i> = 11.9, 4.3 Hz, 2H)。

G26		<i>N</i> -(5-溴-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6-甲基吡啶-3-磺酰胺	454.05 456.05	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.68 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.34 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 3.25-3.12 (m, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.97 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 1.72-1.55 (m, 2H)。
G27		<i>N</i> -(5-溴-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-甲磺酰胺	377.1 379.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.20 (s, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 3.09 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.99 (t, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 1.87-1.80 (m, 4H), 1.72 (s, 6H)。
G28		1-{5-溴-3-[(二甲基氨基磺酰)氨基]吡啶-2-基}- <i>N,N</i> -二甲基哌啶-4-胺	406.1 408.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.09 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 3.36 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.92 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 6H), 2.88 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 2.85 (s, 6H), 2.30-2.22 (m, 2H), 2.08 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H)。
G29		<i>N</i> -(5-溴-2-(4-(二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)环丙基磺酰胺	416.95 419.00	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 3.16 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 2.88 (dd, <i>J</i> = 12.7, 10.4 Hz, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.56 (dd, <i>J</i> = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 2.06 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.57-1.44 (m, 2H), 1.32-1.28 (m, 2H)。
G30		<i>N</i> -(5-溴-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	411.0, 413.0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.77-7.68 (m, 3H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 3.57 (s, 4H), 2.96 (s, 4H), 2.61 (s, 3H)。
G31		<i>N</i> -(5-溴-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-甲基吡啶-3-磺酰胺	426.0 428.0	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.79 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 3.05 (s, 4H), 2.70 (s, 4H), 2.58 (s, 3H)。

G32		[5-溴-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]氨磺酰}二甲胺	378.05 380.05	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.43 (s, 4H), 2.86 (s, 6H), 2.83 (s, 3H), 2.63 (s, 4H)。
G33		<i>N</i> -(5-溴-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺	351.00 349.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.37 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 2H), 6.05 (s, 4H), 2.56 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 3H), 2.36 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H), 2.17 (s, 3H)。
G34		<i>N</i> -(5-溴-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺	374.95 376.95	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.08 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 2.69 (s, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.39 (s, 4H), 1.12-1.01 (m, 5H)。
G35		<i>N</i> -(5-溴-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	425.0, 427.0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.72-7.66 (m, 3H), 7.54-7.47 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 3.61-3.53 (m, 2 H), 3.50-3.38 (m, 4H), 3.25 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.08-1.97 (m, 2H)。
G36		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-((二甲基氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺	389.0, 391.0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.08 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.27 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.85 (dd, <i>J</i> = 8.2, 6.0 Hz, 2H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 3H), 2.24 (s, 6H), 1.22-1.18 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H)。
G37		<i>N</i> -(2-(1,4'-联哌啶-1'-基)-5-溴吡啶-3-基)苯磺酰胺	479.1, 481.0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.69 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.8 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.28 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.26 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 3.17 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 3.02 (s, 4H), 1.90 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 1.74-1.58(m, 8H), 1.51 (s, 2H)。

G38		<i>N</i> -(2-((1,4'-联哌啶-1'-基)-5-溴吡啶-3-基)-4-甲基苯磺酰胺	493.2, 495.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.05 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 2.81-2.64 (m, 4H), 2.56 (s, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.38-2.31 (m, 1H), 1.89 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 1.68-1.56 (m, 6H), 1.51-1.43 (m, 2H)。
G39		<i>N</i> -(2-((1,4'-联哌啶-1'-基)-5-溴吡啶-3-基)-6-甲基吡啶-3-磺酰胺	494.2, 496.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.07 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 2.73-2.64 (m, 3H), 2.61 (s, 7H), 1.94 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 1.71-1.62 (m, 6H), 1.52-1.44(m, 2H)。
G40		<i>N</i> -(2-((1,4'-联哌啶-1'-基)-5-溴吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺	515.1, 517.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.23 (s, 1H), 7.78 (q, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.11 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.34 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 3.31-2.79 (m, 5H), 2.56 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 1.98 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 1.78-1.61 (m, 6H), 1.61-1.40 (m, 2H)
G41		(2-((1,4'-联哌啶-1'-基)-5-溴吡啶-3-基)氨基磺酰基)乙基甲胺	445.12 447.12	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 3.81 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 3.14 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.79 - 2.69 (m, 5H), 1.98 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H), 1.82 (dt, <i>J</i> = 12.2, 6.5 Hz, 2H), 1.72 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 4H), 1.53 (s, 2H), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)。
G42		2-((1,4'-联哌啶-1'-基)-5-溴吡啶-3-基)氨基磺酰基二甲胺	446.1, 448.1	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.99 (d, <i>J</i> = 2.2 H, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.2 H, 1H), 3.75 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 3.19-3.08 (m, 5H), 2.83 (s, 6H), 2.64 (t, <i>J</i> = 3.8 Hz, 2H), 2.07 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.83 (s, 4H), 1.65 (s, 2H)。

G43		<i>N</i> -(2-((1,4'-联哌啶-1'-基)-5-溴吡啶-3-基)环丙磺酰胺	443.15, 445.15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.82 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 2.70-2.54 (m, 8H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 4H), 1.42 (s, 2H), 0.91-0.81 (m, 4H)。
G44		<i>N</i> -(2-((1,4'-联哌啶-1'-基)-5-溴吡啶-3-基)甲磺酰胺	417.0, 419.0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 3.17 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.85 (td, <i>J</i> = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.62 (s, 4H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.02 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.71-1.63 (m, 4H), 1.52-1.45 (m, 2H)。
G45		<i>N</i> -(2-((1,4'-联哌啶-1'-基)-5-溴吡啶-3-基)-2-氟苯磺酰胺	497.2, 499.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.85 (s, 1H), 7.74 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.44-7.27 (m, 3H), 4.04 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 3.45-2.82 (m, 5H), 2.59 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 1.98 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 1.86-1.73 (m, 4H), 1.67 (qd, <i>J</i> = 12.1, 3.7 Hz, 3H), 1.55 (s, 1H)。
G46		<i>N</i> -(5-溴-2-(3,3-二氟-1,4'-联哌啶-1'-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺	453.0, 455.0	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.04 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 3.58 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.86-2.73 (m, 4H), 2.63 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.55 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 1.97-1.83 (m, 4H), 1.83-1.71 (m, 4H)。
G47		<i>N</i> -(5-溴-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)吡啶-3-基)-4-甲基苯磺酰胺	495.1, 497.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.06 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.79-3.72 (m, 4H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.69 (td, <i>J</i> = 12.2, 2.3 Hz, 2H), 2.62-2.55 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (tt, <i>J</i> = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 1.91 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 1.58 (qd, <i>J</i> = 12.0, 4.2 Hz, 2H)。

G48		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺	349.0, 351.0	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.92 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.27 (dd, <i>J</i> = 8.8, 7.2 Hz, 2H), 3.96 (dd, <i>J</i> = 9.0, 5.6 Hz, 2H), 3.20 (p, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.20 (s, 6H)。
-----	--	--	-----------------	---

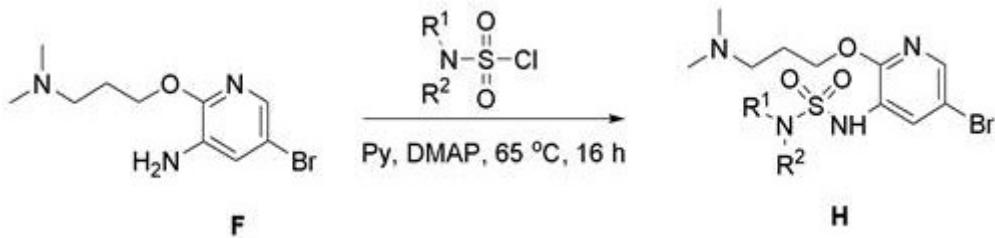
[0121] 根据上述工序B制备以下中间体：

中间体	结构	名称	MS: [(M + 1)] ⁺	¹ H-NMR
G49		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)基)吡啶-3-基)-3,5-二氯苯磺酰胺	482.0, 484.0, 486.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.68 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.18 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.69 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.42 (s, 6H), 1.98-1.90 (m, 2H)。
G50		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)基)吡啶-3-基)-6-氯吡啶-3-磺酰胺	448.8, 450.8, 452.8	¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.75 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.60-7.47 (m, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.39 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.04 (s, 6H), 2.26 (p, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H)。
G51		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)基)吡啶-3-基)吡啶-3-磺酰胺	415.0, 417.0	¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.93 (dd, <i>J</i> = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.63 (dd, <i>J</i> = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 8.21 (dt, <i>J</i> = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.58-7.46 (m, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.36 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.28-2.19 (m, 2H)。
G52		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)基)吡啶-3-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-磺酰胺	417.9, 419.9	¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.63 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 17.6, 2.2 Hz, 2H), 6.61 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.36 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.36 (t, <i>J</i> = 3.8 Hz, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.24 (p, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H)。

G53		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-磺酰胺	418.0, 420.0	¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.02 (s, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.36 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.26 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.22-2.11 (m, 2H)。
G54		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺	483.1, 485.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.19 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 4.38 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.26 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.07 (s, 6H), 2.29-2.21 (m, 2H)。
G55		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-5-氯吡啶-3-磺酰胺	448.9, 450.9, 452.9	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.87 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.13 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 4.37 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.26-3.21 (m, 2H), 3.06 (s, 6H), 2.26-2.19 (m, 2H)。
G56		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-6-甲基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-磺酰胺	428.9, 430.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.74 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.24 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.34 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.19-2.10 (m, 2H)。
G57		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)甲磺酰胺	352.0, 354.0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.79 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.30 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.14 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.71 (s, 6H), 2.15-2.04 (m, 2H)。
G58		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)乙磺酰胺	366.0, 368.0	¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.02 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.50 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.43-3.31 (m, 2H), 3.19 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.29-2.18 (m, 2H), 1.36 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H)。

G59		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-1-苯基甲磺酰胺	428.0, 430.0	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.76 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (s, 5H), 4.42 (s, 2H), 4.35 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.16-2.07 (m, 2H).
-----	--	---	-----------------	---

[0122] 中间体H

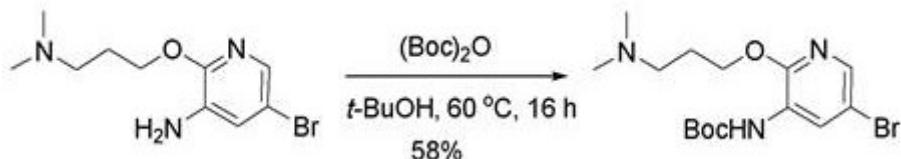


一般工序: 在环境温度下向5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-胺(1 mmol)于吡啶(10 mL)中的溶液中添加4-二甲基氨基吡啶(0.1 mmol)和相应的氨磺酰氯(5 mmol)。将所得溶液在65°C下搅拌16小时。在冷却至环境温度之后,将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用1~20%甲醇/二氯甲烷洗脱。将期望的级分收集并在减压下浓缩,以得到标题化合物。

[0123] 根据上述工序制备以下中间体:

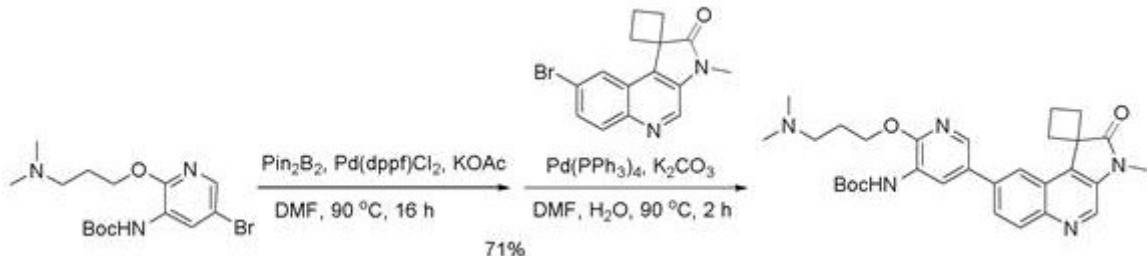
中间体	结构	名称	MS: [(M + 1)] ⁺	¹ H-NMR
H1		[3-(5-溴-3-(二甲基氨基)丙基)氨基]吡啶-2-基丙基二甲胺	380.9, 382.9	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.89 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.48 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.32 (s, 8H), 2.91 (s, 6H), 2.34-2.21 (m, 2H)。
H2		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-磺酰胺	407.0, 409.0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.76 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.28 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.12 - 3.04 (m, 6H), 2.66 (s, 6H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 4H)。
H3		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)哌啶-1-磺酰胺	421.1, 423.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.58 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.26 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.07 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.97 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 4H), 2.67 (s, 6H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 6H)。
H4		<i>N</i> -(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)吗啉-4-磺酰胺	423.1, 425.1	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.82 (s, 2H), 4.42 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.72-3.67 (m, 4H), 3.24-3.20 (m, 4H), 2.77 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.56 (s, 6H), 2.14-2.04 (m, 2H)。

[0124] 中间体I



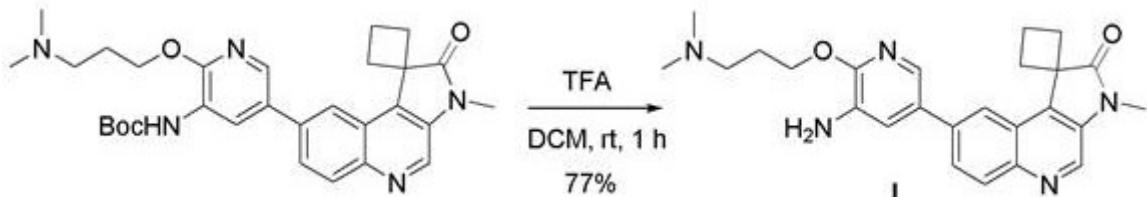
(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯: 在环境温度下向5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-胺(2.0 g, 7.30 mmol)于叔丁醇(60 mL)中的溶液中添加二碳酸二叔丁酯(2.4 g, 10.94 mmol)。将所得混合物在60°C和氮气气氛下搅拌16小时。将混合物冷却至环境温度。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用2%~7%甲醇/二氯甲烷洗脱, 以得到作为淡褐色油状物的标题化合物(1.59 g, 57%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.39 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.99

(p, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.54 (s, 9H); MS: $[(M + 1)]^+ = 373.6, 375.6$ 。



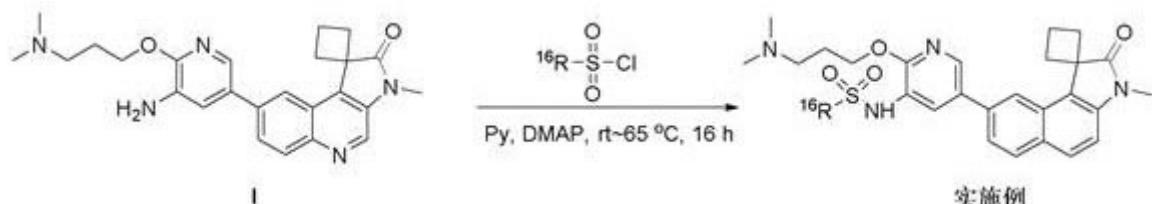
[0125] (2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯:在环境温度下向(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(0.96 g, 2.57 mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.31 g, 5.14 mmol)于DMF(70 mL)中的溶液中添加乙酸钾(1.01 g, 10.27 mmol)和Pd(dppf)Cl₂(0.38 g, 0.51 mmol)。将所得混合物在90°C和氮气气氛下搅拌2小时。

[0126] 向上述混合物中添加水(10 mL)、碳酸钾(0.56 g, 4.11 mmol)、8'-溴-3'-甲基螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'(3'H)-酮(0.65 g, 2.05 mmol)和四(三苯基膦)钯(0.36 g, 0.31 mmol)。在90°C和氮气气氛下搅拌2小时之后,将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用1%~10%甲醇/二氯甲烷洗脱,以得到作为褐色固体的标题化合物(0.97 g, 71%):¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.22-8.15 (m, 2H), 7.89 (dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.54 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.02-2.85 (m, 2H), 2.82-2.58 (m, 6H), 2.43 (s, 6H), 2.19-2.12 (m, 2H), 1.57 (s, 9H); MS: $[(M + 1)]^+ = 532.2$ 。



[0127] 8'-(5-氨基-6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-3'-甲基螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'(3'H)-酮:将(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(0.97 g, 1.82 mmol)于TFA(10 mL)和DCM(60 mL)中的溶液在环境温度下搅拌1小时。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液碱化至pH = 8。将所得混合物用乙酸乙酯(4 x 100 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2 x 100 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。在过滤之后,将滤液在减压下浓缩,以得到作为褐色固体的标题化合物(0.60 g, 77%):¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.81-2.60 (m, 3H), 2.60-2.40 (m, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.11-1.99 (m, 2H); MS: $[(M + 1)]^+ = 432.2$ 。

[0128] 示例性化合物的合成:



实施例

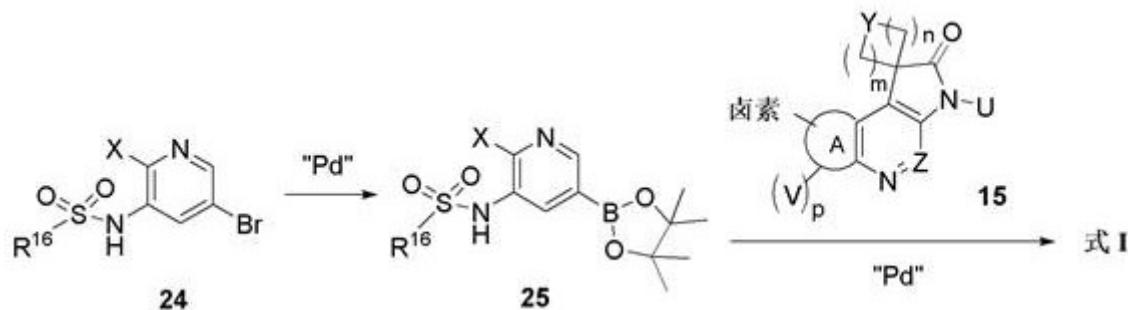
一般工序C:在环境温度下向8'- (5-氨基-6- (3- (二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-3'-甲基螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-*c*]喹啉]-2' (3'H)-酮 (1.0 mmol) 于吡啶 (10 mL) 中的溶液中添加4-二甲基氨基吡啶 (0.1 mmol) 和相应的磺酰氯或氨磺酰氯 (5 mmol)。将所得溶液在室温~65°C下搅拌16小时。在冷却至环境温度之后,将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用1~20%甲醇/二氯甲烷洗脱。将期望的级分收集并在减压下浓缩,以得到期望的实施例化合物。

[0129] 根据上述工序C合成以下实施例化合物：

实 施 例	结构	名称	MS: [(M + 1)] ⁺	¹ H NMR
56		3,5-二氯-N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐	640.1 642.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 3H), 7.53 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.39 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.96 (s, 6H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.21 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H)。
58		3-氟基-N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)-4-氟苯磺酰胺盐酸盐	615.25	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.75 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (dd, <i>J</i> = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.44 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.35 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.78-2.58 (m, 4H), 2.27-2.18 (m, 2H)。
60		8'-(6-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-5-[{乙基(甲基)氨基磺酰氨基}吡啶-3-基]-3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-2'-基]-2'-酮	553.25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 4.39 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.13 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.67 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.63-2.53 (m, 4H), 2.36 (s, 6H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.01

				(<i>t</i> , <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
62		<i>N</i> -(2-(3-(2-甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-磺酰胺盐酸盐	576.3	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.74 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.47 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.95 (s, 8H), 2.77-2.60 (m, 4H), 2.26-2.18 (m, 2H)。
65		<i>N</i> -(2-(3-(2-甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)-5-甲基-2H-pyrazin-5-yl)-N-methylsulfamoyl盐酸盐	579.20	¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 9.21 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.49 - 8.47 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.22 - 8.17 (m, 2H), 7.95 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.42 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.78-2.63 (m, 4H), 2.19 - 2.13 (m, 2H)。
66		<i>N</i> -(2-(3-(2-甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)-3-甲基-2H-pyrazin-5-yl)-N-methylsulfamoyl盐酸盐	593.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.91-7.83 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 4.37 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.36-3.32 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.98 (s, 6H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.65-2.51 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (m, 2H)。
71		<i>N</i> -(2-(3-(2-甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)-5-甲基-2H-pyrazin-5-yl)-N-methylsulfamoyl盐酸盐	579.15	¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.77 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.53-8.48 (m, 2H), 8.24-8.18 (m, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 4.41 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.40 (s,

		啉-8'-基)吡啶-3-基)异噻唑-5-磺酰胺盐酸盐		3H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.9-2.96 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.80-2.57 (m, 4H), 2.18-2.05 (m, 2H)。
118		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺	564.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.53 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.16-8.13 (m, 2H), 8.08 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 4.40 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.91 (s, 6H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.65-2.50 (m, 4H), 2.23-2.16 (m, 2H)。
124		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)-2-乙基噻唑-5-磺酰胺	607.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 3H), 4.36 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.38 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.96 (s, 6H), 2.94-2.80 (m, 4H), 2.64-2.51 (m, 4H), 2.23-2.15 (m, 2H), 1.21 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H)。
126		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)-1,1-二氟甲磺酰胺	546.15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.58 (t, <i>J</i> = 54.1 Hz, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.91 (s, 6H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 4H), 2.23-2.16 (m, 2H)。

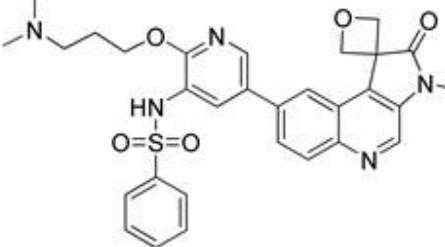
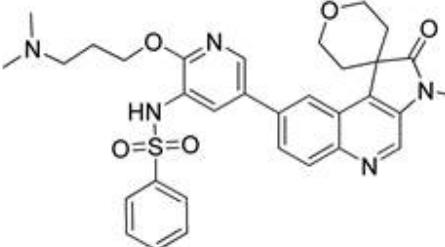
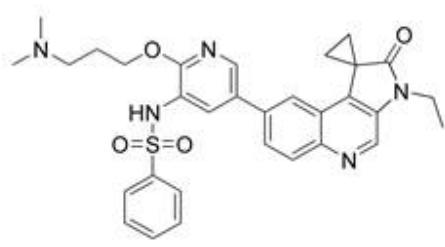


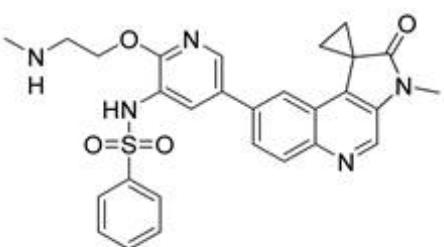
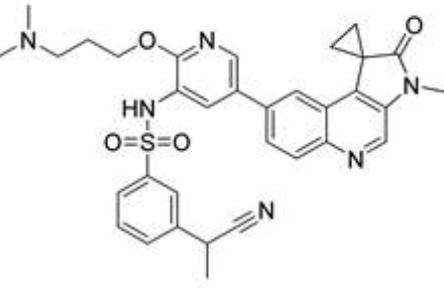
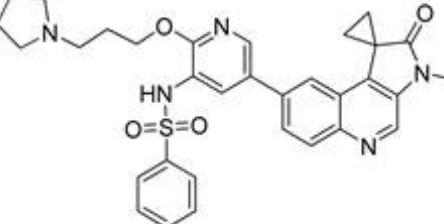
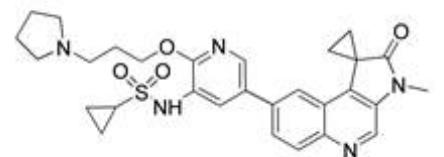
[0130] 一般工序D：向中间体24（1.0当量）和4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷（2.0当量）于1,4-二噁烷（20 mL）中的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂（0.1当量）和K0Ac（4当量）。将所得混合物在90℃和氮气气氛下搅拌2小时，然后冷却至环境温度。在氮气气氛下向反应混合物中添加水（5 mL）、中间体15（0.7当量）、K₂CO₃（2.0当量）和Pd(PPh₃)₄（0.1当量）。将所得混合物在80℃和氮气气氛下搅拌2小时。在冷却至环境温度之后，将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化，用1%~10%甲醇/具有0.1%氨的二氯甲烷洗脱。将期望的级分收集并在减压下浓缩，以得到期望的化合物。

[0131] 根据上述工序D合成以下实施例化合物：

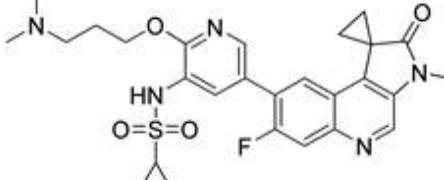
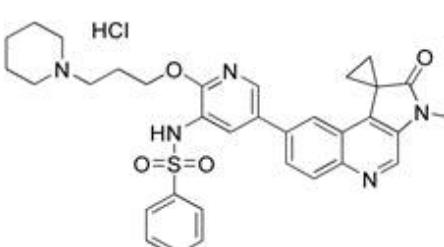
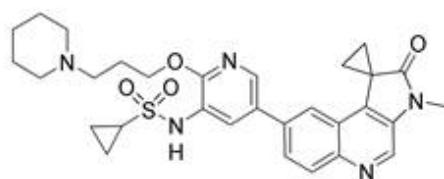
实施例	结构	名称	MS: [M + D] ⁺	¹ H NMR
1		<i>N</i> -(2-(3-(2-甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化代-2',3'-二氢螺[环戊烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	586.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.83-7.73 (m, 4H), 7.65 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 3H), 4.30 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.16 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.26-2.04 (m, 10H)。
2		<i>N</i> -(2-(3-(2-甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化代-2',3'-二氢螺[环己烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	600.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.07 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 6.7, 2.9 Hz, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 3H), 4.31 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.16 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.31-2.16 (m, 4H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.79-1.63 (m, 5H)。
3		<i>N</i> -(2-(3-(2-甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化代-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	558.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 6.6, 3.1 Hz, 2H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 3H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.28 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.11 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.28 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.81 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H)。

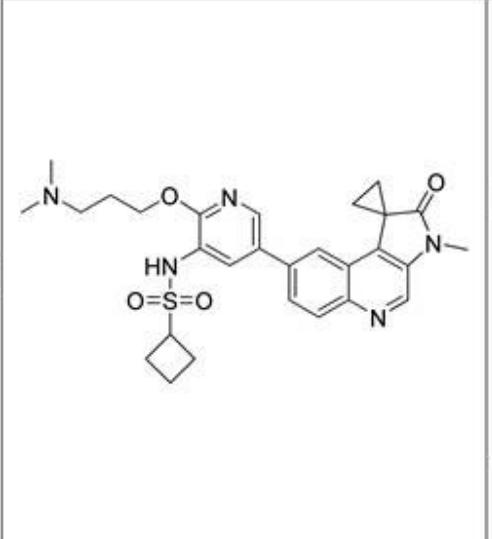
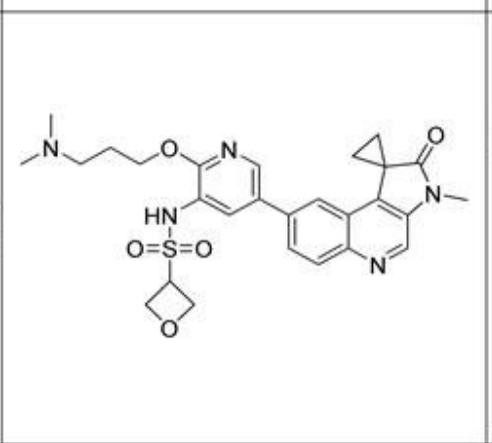
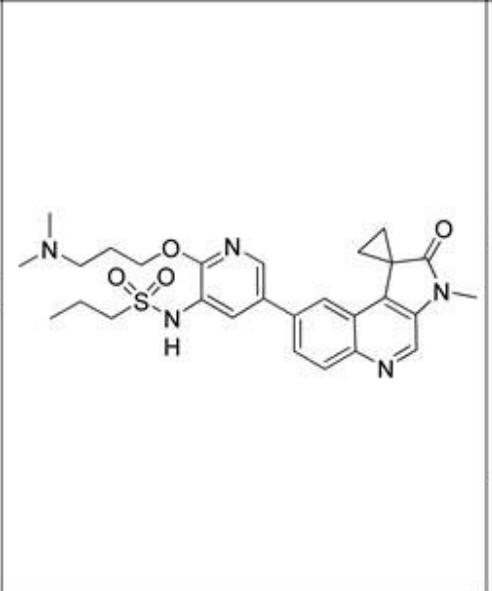
4		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	572.3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.66 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 6.9, 3.2 Hz, 3H), 4.28 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.10 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.75 (s, 8H), 2.60-2.49 (m, 4H), 2.07-2.01 (m, 2H)。
5		<i>N</i> -(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环戊烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	572.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 3H), 4.27 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.64 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.31-2.04 (m, 8H)。
7		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺	522.2	¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.79 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.51 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.76 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.71-2.55 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 2.52-2.41 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.95 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H), 1.02-0.94 (m, 2H)。

8		N -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[氧杂环丁烷-3,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	574.2	^1H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 3H), 5.08-4.94 (m, 4H), 4.29 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.09 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.11-2.00 (m, 2H)。
9		N -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3',5,6-六氢螺[吡喃-4,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	602.2	^1H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 3H), 4.39-4.23 (m, 4H), 4.00-3.84 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.13 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.60 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 2.09 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 1.72 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 2H)。
10		N -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-乙基-2'-氧化-2',3'-二氢螺环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	572.2	^1H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.87-7.77 (m, 3H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.27 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.98 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.76-2.54 (m, 8H), 2.28 (q, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2H), 2.01 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 1.82 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H), 1.27 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)。

11		<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	530.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.68 (s, 1H), 8.13-7.99 (m, 3H), 7.99 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.63-7.40 (m, 4H), 7.29 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.21 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 1.98 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H)。
12		3-(1-氨基乙基)-N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	611.3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 7.87-7.71 (m, 2H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 6.0, 3.5 Hz, 3H), 7.34 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.43 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.30 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.19 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.30 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.79 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H), 1.50 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。
15		<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	584.3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 3H), 7.32 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.28 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.20 - 2.98 (m, 6H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.01 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 1.93 (s, 4H), 1.81 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H)。
16		<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(1-吗啉代丙基)丙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	548.0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz,

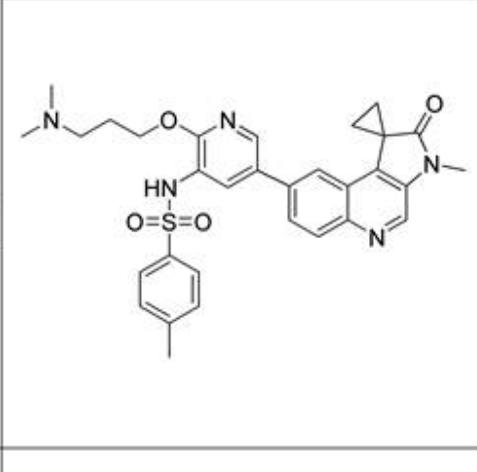
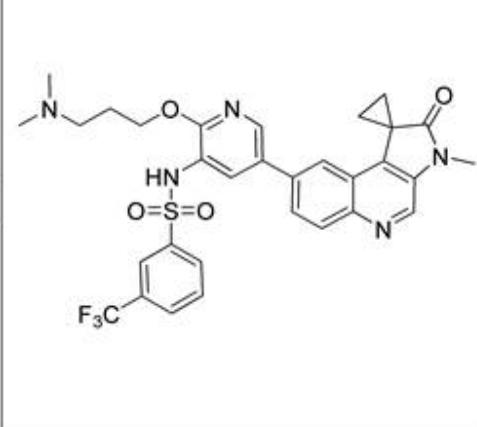
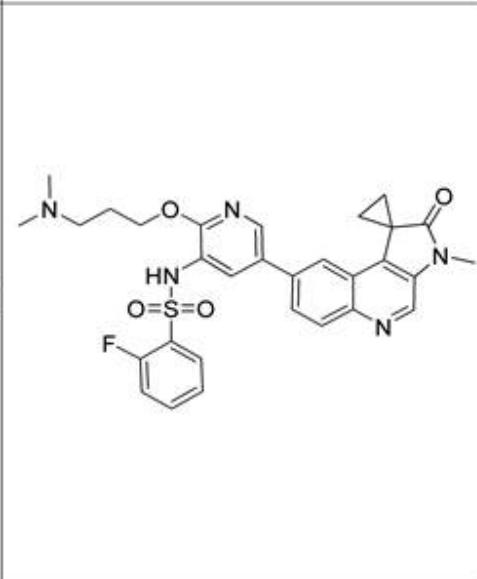
		并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)-2-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)环丙碘酰胺		1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.42 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.77-2.64 (m, 3H), 2.62-2.51 (m, 5H), 1.98 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.82-1.70 (m, 6H), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 4H)。
17		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)乙碘酰胺盐酸盐	510.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.71 (br, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.46 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.20 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 4H), 2.79 (s, 6H), 2.48 (s, 2H), 2.17 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 1.79 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H)。
18		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)甲碘酰胺	496.2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.76 (s, 1H), 8.22-8.17 (m, 2H), 8.10 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.54 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.58 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.33 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 2.13-1.98 (m, 4H)。
19		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(7'-氟-3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯碘酰胺	576.2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.91 (s, 1H), 7.91-7.76 (m, 4H), 7.55-7.44 (m, 4H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.30 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.29 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.78 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H)。

		盐酸盐	
20		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(7'-氟-3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺	540.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.94 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97-7.88 (m, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.39 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.59 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.47 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H), 1.97 (p, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 1.76 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H), 0.98-0.89 (m, 4H).
21		<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐	597.9 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.81-7.75 (m, 3H), 7.64-7.50 (m, 3H), 7.44 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.16 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.57-2.51 (m, 6H), 2.40 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 1.86-1.74 (m, 4H), 1.63-1.52 (m, 4H), 1.48-1.38 (m, 2H).
22		<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺	562.0 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.91 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.40 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 4H), 2.40 (s, 4H), 1.96 (p, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.77 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H), 1.58-1.44 (m, 4H), 1.45-1.34 (m, 2H), 1.00-0.91 (m, 4H).

23		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)环丁-3-磺酰胺	536.2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.91 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.98 (p, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.54-2.52 (m, 2H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.29-2.16 (m, 8H), 2.00-1.82 (m, 4H), 1.77 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H)。
24		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)氧杂环丁烷-3-磺酰胺	538.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4H), 4.58-4.49 (m, 1H), 4.32 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.81-2.70 (m, 2H), 2.48-2.32 (m, 8H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H)。
25		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)丙烷-1-磺酰胺	523.8	¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.80 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.51 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.18-3.06 (m, 2H), 2.80 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.51 (s, 6H), 2.47 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 2.12 (p, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.96 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H)。

26		<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	584.3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.87 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.35-2.26 (m, 3H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.21-1.91 (m, 4H), 1.85-1.77 (m, 3H)。
27		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-2-甲氧基乙烷-1-磺酰胺	540.3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.91 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.39 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.50-3.40 (s, 3H), 3.37 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.30-3.20 (t, 3H), 2.70 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.47 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.01 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.78 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H)。
28		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)吡啶-3-磺酰胺	559.2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.96 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.65 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.16 (dt, <i>J</i> = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.58-7.46 (m, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.33 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.37-3.25 (m, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.26 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 2.21-2.10 (m, 2H), 1.80 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H)。

29		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)-4-氟苯磺酰胺	576.3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.93-7.80 (m, 3H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 3H), 4.31 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.13 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.25 (q, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.81 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H)。
30		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)-4-氟苯磺酰胺	551.2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.96 (br, 1H), 9.38 (br, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.45 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.27-3.19 (m, 4H), 2.81 (s, 6H), 2.49 (q, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 2.17 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.85-1.72 (m, 6H)。
31		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-磺酰胺	562.3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.16-8.07 (m, 2H), 8.03 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.83-7.70 (m, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.42 (s, 3H) 4.29 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.92 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.62 (s, 6H), 2.40 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 2.01 (p, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 1.81 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H)。

35		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-甲基苯磺酰胺	571.8	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.77-7.66 (m, 3H), 7.60 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 3H), 4.28 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (q, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.82 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H)
36		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	626.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.71 (s, 1H), 8.21 - 8.09 (m, 3H), 7.97 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.69-7.56 (m, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.43 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.02 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.26-2.12 (m, 4H), 1.98 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H)。
37		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-2-氟苯磺酰胺	576.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.71 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 14.9, 2.2 Hz, 2H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.54-7.43 (m, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.17-7.07 (m, 1H), 4.43 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.93 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.26 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 2.14 (p, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.00 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H)。

38		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)苯磺酰胺	626.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 16.7, 8.5 Hz, 3H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 3H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.34 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.31-2.10 (m, 4H), 1.78 (q, <i>J</i> = 3.3, 2H)。
39		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-(3-(三甲基氨基)苯磺酰胺	525.2	¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.80 (s, 1H), 8.16-8.11 (m, 2H), 8.07 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.50 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.88 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.57 (s, 6H), 2.51-2.42 (m, 2H), 2.16 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.97 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H)。
40		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-(3-(三氟甲基)苯磺酰胺	601.2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.73 (s, 1H), 8.33-8.22 (m, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.75-7.58 (m, 2H), 7.40-7.29 (m, 2H), 4.53 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.32-3.17 (m, 2H), 3.07 (s, 6H), 2.32 (p, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.24 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H), 2.02 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H)。
41		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-(3-(三甲基氨基)苯磺酰胺	562.2	¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.80 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.89-7.80 (m, 3H), 7.67 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.46 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.27 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.98 (s, 1H)。

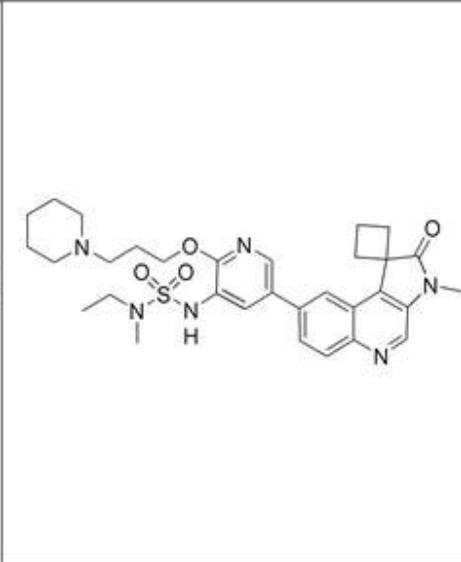
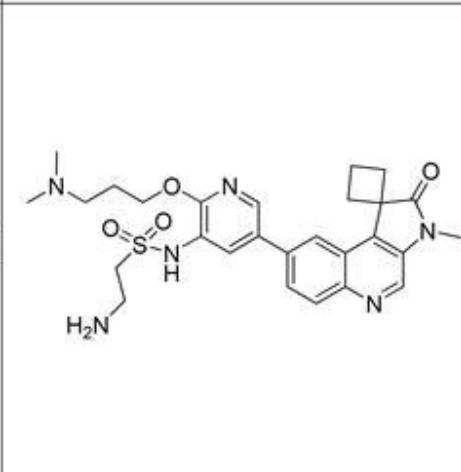
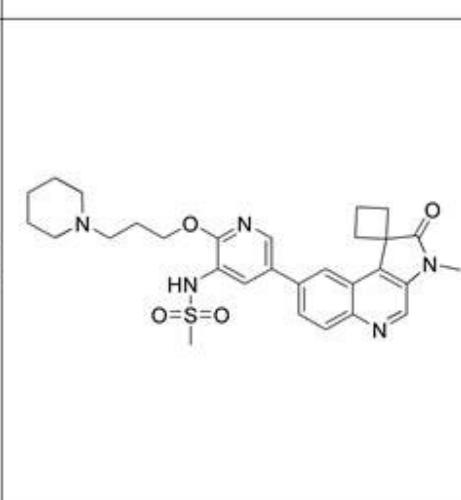
				= 4.4 Hz, 2H)。
48		<i>N</i> -(5-(7'-氟-3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐	602.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.92 (s, 1H), 7.98-7.84 (m, 2H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.58-7.44 (m, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.28 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.25-3.10 (m, 6H), 2.10-1.92 (m, 2H), 2.10-1.92 (m, 6H), 1.78 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H)。
49		3,5-二氯- <i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	626.1 628.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.79 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 2H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.36 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.37 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H) 2.95 (s, 6H), 2.24-2.16 (m, 4H), 1.78 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H)。
50		4-氯- <i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐	592.2, 594.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.02 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86-7.75 (m, 3H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 4.18 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.21 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.47-2.39 (m, 2H), 1.99 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.80 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H)。

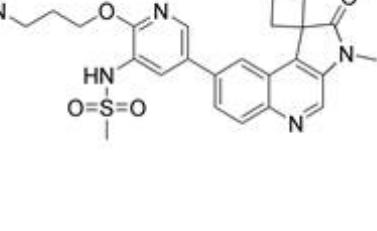
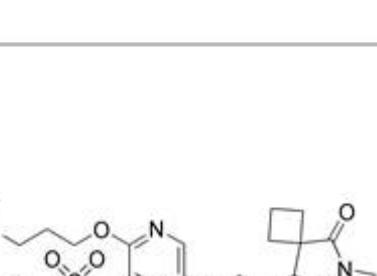
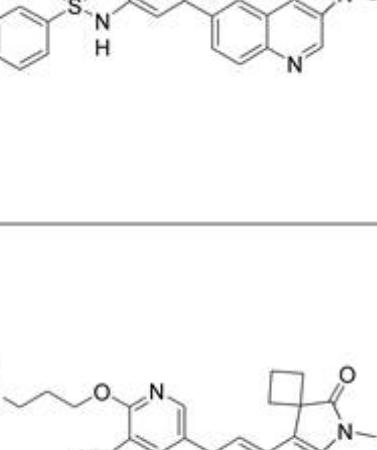
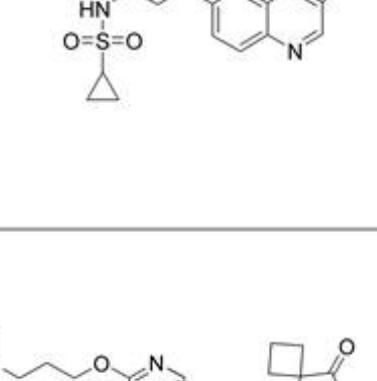
		并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺		¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.94 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2 Hz, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.77-3.66 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.92-2.82 (m, 4H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.54 (s, 6H), 2.09-2.01 (m, 4H)。
64		<i>N</i> -(2-(3-(2-(dimethylamino)ethyl)oxy-5-fluorophenyl)-5-(3-(dimethylamino)propoxy)-2'-methyl-2',3'-dihydro-1,1'-biphenyl-2-yl)-8-(dimethylamino)-2-fluorobenzene-1-sulfonamide盐酸盐	590.5	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.75 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.20-8.10 (m, 2H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.40-7.26 (m, 2H), 4.43 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.84-2.45 (m, 4H), 2.25-2.16 (m, 2H)。
69		<i>N</i> -(2-(3-(2-(dimethylamino)ethyl)oxy-5-(1-methyl-2,3-dihydro-1,1'-biphenyl-2-yl)-2'-methyl-2',3'-dihydro-1,1'-biphenyl-2-yl)-8-(dimethylamino)-2'-nitrobenzene-1-sulfonamide盐酸盐	579.35	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.82 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.26-8.21 (m, 2H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 4.65 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.63 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 3.45-3.40 (m, 5H), 3.06-3.97 (m, 4H), 2.89 (s, 6H), 2.82-2.63 (m, 4H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.93-1.74 (m, 3H), 1.64-1.52 (m, 1H)。
72		<i>N</i> -(2-(3-(2-(dimethylamino)ethyl)oxy-5-(3-(dimethylamino)propoxy)-2'-methyl-2',3'-dihydro-1,1'-biphenyl-2-yl)-8-(dimethylamino)-2-fluorobenzene-1-sulfonamide	510.20	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 4.40 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.67-2.53 (m, 6H), 2.34 (s, 6H),

			2H), 2.04 (d, $J = 14.9$ Hz, 2H), 1.95-1.76 (m, 3H), 1.66-1.53 (m, 1H)。
77		N-(5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)环丙碘酰胺盐酸盐 576.35	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.81 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.9$, 1.9 Hz, 1H), 4.62 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.61 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.44-3.37 (m, 5H), 3.06-2.94 (m, 4H), 2.80-2.70 (m, 3H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.38-2.29 (m, 2H), 1.99 (d, $J = 14.5$ Hz, 2H), 1.91-1.74 (m, 3H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.14-1.07 (m, 2H), 1.07-1.00 (m, 2H)。
79		N-(5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-5-基)碘酰胺盐酸盐 619.15	¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 9.22 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 8.32 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 9.0$, 1.9 Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.58 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.24-3.14 (m, 2H), 3.07-2.90 (m, 4H), 2.81-2.57 (m, 4H), 2.21-2.10 (m, 2H), 2.01 (d, $J = 14.6$ Hz, 2H), 1.93-1.70 (m, 3H), 1.64-1.50 (m, 1H)。
80		4-甲基-N-(5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(2-methylpropyl)丙氧基)吡啶-4-基)碘酰胺 634.30	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.20-8.12 (m, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.9$, 1.9 Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.12

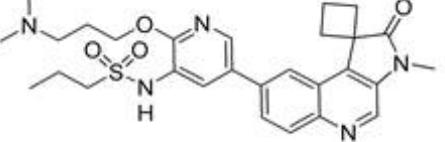
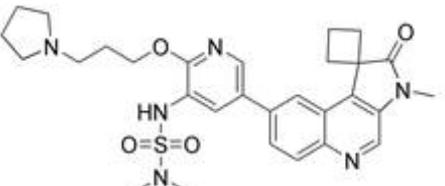
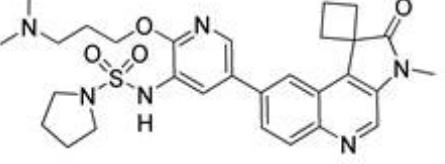
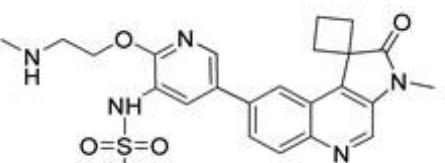
			2.63(s, 6H), 2.62-2.52 (m, 4H), 2.10-2.03 (m, 2H)。
89		613.35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14-8.07 (m, 3H), 7.84 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.95 (s, 6H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.64-2.52 (m, 4H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 4H), 1.54-1.46 (m, 2H)。
90		655.25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。
91		683.45	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.97-7.88 (m, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.64-2.52 (m, 9H), 1.77 (s, 2H), 1.60-1.40 (m, 6H), 1.11 (s, 12H)。

95		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-氟-3'-甲基-2'-氧化代-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-甲基苯磺酰胺	590.30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.28 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.19-2.14 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H)。
97		<i>N</i> -(5-(3'-氟-3'-甲基-2'-氧化代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)-6-甲基吡啶-3-基)-4-甲基苯磺酰胺盐酸盐	645.20	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.86 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.39 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.60 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.27 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 3.04-2.90 (m, 4H), 2.78-2.62 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 2H), 2.01 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 2H), 1.93-1.73 (m, 3H), 1.63-1.51 (m, 1H)。
100		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-羟基苯磺酰胺盐酸盐	588.30	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.79 (s, 1H), 8.46-8.41 (m, 2H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 4.44 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.96 (s, 8H), 2.79-2.69 (m, 2H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 2H)。

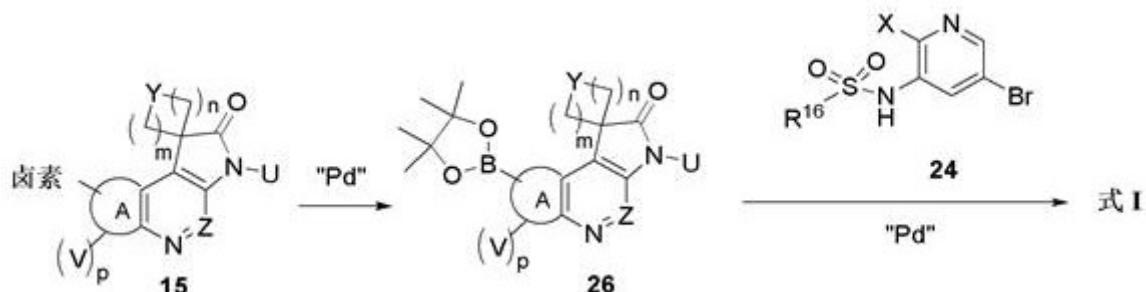
102		$8'-(5-[(2\text{-methylpropyl})\text{amino}]\text{sulfonyl})-6-[3-(\text{azidomethyl})-3'\text{-methyl}-2',3'\text{-dihydro}-1,1'\text{-bicyclo}[2.3.1]\text{oct}-1\text{-yl}]\text{imidazo}[2,1\text{-c}]quino\text{l}-2'\text{-one}$	593.55	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.74 (s, 1H), 8.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.25 (q, J = 7.1 Hz, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.78-2.54 (m, 10H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 4H), 1.57-1.49 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。
103		$2\text{-amino}-N\text{-}(\text{2-}(\text{3-(dimethylamino)propoxy})\text{-5-(3'\text{-methyl-2'\text{-oxido-2',3'\text{-dihydro-1,1'\text{-bicyclo[2.3.1]oct-1-yl}}})imidazo[2,1\text{-c}]quinolin-8'\text{-yl})ethane-1\text{-sulfonyl amide}$	539.25	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.31 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 3.11-3.06 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.64-2.52 (m, 4H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.98-1.89 (m, 2H)。
105		$N\text{-}(\text{5-(3'\text{-methyl-2'\text{-oxido-2',3'\text{-dihydro-1,1'\text{-bicyclo[2.3.1]oct-1-yl}}})imidazo[2,1\text{-c}]quinolin-8'\text{-yl})-2-(3-(\text{piperidin-1-yl})\text{propoxy})\text{pyridin-3'-yl}\text{methanesulfonamide}$	550.25	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.24-8.20 (m, 2H), 7.84 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.98-2.87 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 2H), 2.73-2.50 (m, 8H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 4H), 1.55-1.47 (m, 2H)。

111		<i>N</i> -(2-(3-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)丙氧基)-5(3'-甲基-2'-氧化代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺	578.20	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.57 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.09 (s, 5H), 2.99-2.98 (m, 2H), 2.85-2.76 (m, 4H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.09-2.02 (m, 2H)。
112		<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)-2-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	598.15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 4H), 7.44 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 4.31 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.17-3.06 (m, 6H), 2.87-2.76 (m, 2H), 2.63-2.51 (m, 4H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 4H)。
115		<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)-2-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺	562.25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 3H), 2.62-2.51 (m, 8H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.74 (s, 4H), 0.93 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 4H)。
116		<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)-2-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)甲磺酰胺	536.15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 4.43 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.96-2.94 (m, 2H)。

		酰胺		
117		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(二甲基硫酰基)吡啶-2-基)-5-(2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺	496.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.40 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.64 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.02-1.95 (m, 2H).
118		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)乙磺酰胺	524.25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 4.41 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.14 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.96-2.86 (m, 2H), 2.63-2.51 (m, 5H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).
120		<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)-2-(3-(甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)甲磺酰胺甲酸盐	496.25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 4.36 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.12 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.63-2.51 (m, 4H), 2.11-2.04 (m, 2H).

121		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)丙烷-1-磺酰胺	538.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.39 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.1 Hz, 2H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 4.41 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.63-2.51 (m, 6H), 2.30 (s, 6H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 2H), 0.97 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)。
122		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-2'-基)吡啶-3-基)丙烷-1-磺酰胺	565.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.42 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.82 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.75-2.70 (m, 4H), 2.69 (s, 6H), 2.64-2.51 (m, 4H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 4H)。
124		<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)丙烷-1-磺酰胺	565.35	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.73 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.52 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.30-3.26 (m, 4H), 2.04-2.94 (m, 2H), 2.80 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.77-2.62 (m, 4H), 2.51 (s, 6H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 4H)。
101		<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉-8'-基)-2-	482.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H),

		(2-(甲基氨基) 乙氧基)吡啶- 3-基)甲磺酰 胺		4.45 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.04 (t, $J =$ 4.9 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.61-2.52 (m, 4H), 2.48 (s, 3H)。
99		N-(5-(3'-甲基 -2'-氧代-2',3'- 二氢螺[环丁 烷-1,1'-吡咯 并[2,3-c]喹 啉]-8'-基)-2- (甲基氨基) 乙氧基)吡啶- 3-基)苯磺酰 胺	544.15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14- 8.05 (m, 2H), 7.86-7.78 (m, 4H), 7.48-7.44 (m, 3 H), 4.38 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.12 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.88- 2.79 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.60-2.52 (m, 4 H)。



[0132] 一般工序E: 向中间体15 (1.0当量) 和4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (2.0当量) 于1,4-二噁烷 (20 mL) 中的溶液中添加Pd (dppf) Cl₂ (0.1当量) 和K0Ac (4当量)。将所得混合物在90℃和氮气气氛下搅拌2小时, 然后冷却至环境温度。在氮气气氛下向反应混合物中添加水 (5 mL)、中间体24 (0.7当量)、K₂CO₃ (2.0当量) 和Pd (PPh₃)₄ (0.1当量)。将所得混合物在80℃和氮气气氛下搅拌2小时。在冷却至环境温度之后, 将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用1%~10%甲醇/具有0.1%氨的二氯甲烷洗脱。将期望的级分收集并在减压下浓缩, 以得到期望的化合物。

[0133] 根据上述工序E制备以下实施例化合物:

实施例	结构	名称	MS: [(M +1)] ⁺	¹ H NMR
13		<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	555.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.75 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.30 - 2.35 (br, 11H), 2.28 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 2.03 (q, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H).
14		<i>N</i> -(2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	569.3	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.72 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.00-7.87 (m, 3H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.62-7.46 (m, 3H), 7.38 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 3.49 (s, 4H), 3.45-3.38 (m, 3H), 3.14-2.85 (m, 6H), 2.72 (s, 3H), 2.24 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 2.00 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H).
42		<i>N</i> -(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺	547.25	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.75 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.27-8.10 (m, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 3.01 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.70-2.62 (m, 7H), 2.34-2.24 (m, 4H), 2.06-1.96 (m, 5H), 1.35 (s, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H).
43		<i>N</i> -(2-(4-(二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺	561.3	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ 8.74 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d,

		烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺		$J = 2.1$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 2.98 (t, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.31 (q, $J = 4.5$ Hz, 2H), 2.23-1.98 (m, 4H), 1.36-1.30 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 2H), 0.93-0.69 (m, 4H)。
45		N -(5-(7'-氟-3'-甲基-2'-氧化代-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐	573.3	1 H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.17 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.47 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.75-7.56 (m, 4H), 7.41 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.41 (q, $J = 4.5$ Hz, 2H), 1.79 (q, $J = 4.3$ Hz, 2H)。
55		N -(2-((1,4'-联哌啶)-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐	637.3	1 H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.75 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 3.80 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 3.56 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.34 (s, 4H), 3.07 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.98-2.87 (m, 4H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.14-1.94 (m, 6H), 2.66-2.52 (m, 3H), 1.62-1.50 (m, 1H)。
63		N -(2-((1,4'-联哌啶)-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐	653.3	1 H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.76 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.84-7.72 (m, 4H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.96(br, 4H), 3.85 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 3.41 (s, 8H), 3.00-

		基)吡啶-3-基) 苯磺酰胺盐 酸盐		2.88 (m, 4H), 2.80-2.53 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.19 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.08- 1.92 (m, 2H)
67		<i>N</i> -(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺盐酸盐	561.35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.44 (br, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.98-2.84 (m, 5H), 2.77 (d, $J = 4.7$ Hz, 6H), 2.62-2.51 (m, 5H), 2.12 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 4H)。
68		<i>N</i> -(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-甲基苯磺酰胺2,2,2-三氟乙酸盐	611.35	¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.83 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.95-7.80 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 3.47-3.34 (m, 4H), 3.01-2.85 (m, 10H), 2.83-2.52 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.13-1.89 (m, 4H)。
70		<i>N</i> -(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-6-甲基吡啶-3-磺酰胺盐酸盐	612.35	¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.40 (s, 4H), 3.03-2.87 (m, 10H), 2.82-2.62 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.14-2.05 (m, 2H), 2.01-1.90 (m, 2H)。

74	<p><i>N</i>-(2-((1,4'-联哌啶)-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-甲基苯磺酰胺盐酸盐</p>	651.35	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.83 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 3.56 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 3.40 (s, 4H), 3.08 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 3.00-2.87 (m, 3H), 2.80-2.52 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.15-1.95 (m, 6H), 1.92-1.74 (m, 3H), 1.63-1.48 (m, 1H)。
78	<p><i>N</i>-(2-((1,4'-联哌啶)-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-6-甲基吡啶-3-磺酰胺盐酸盐</p>	652.40	¹ H NMR (300 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.84 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 3.84 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 3.56 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 4H), 3.07 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.01-2.86 (m, 4H), 2.81-2.59 (m, 3H), 2.57 (s, 4H), 2.18-1.72 (m, 9H), 1.64-1.50 (m, 1H)。
81	<p>6-甲基-<i>N</i>-(5-(3'-甲基-2'-氧化代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶-3-磺酰胺</p>	584.20	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.73 (s, 1H), 8.40 (dd, <i>J</i> = 11.0, 1.6 Hz, 2H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 3.49-3.42 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.99-2.87 (m, 6H), 2.77-2.67 (m, 2H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)。

83		<i>N</i> -(2-((1,4'-联哌啶-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-2-氟苯磺酰胺	655.25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.26-7.14 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.30 (s, 5H), 3.17-2.90 (br, 3H) 2.85-2.75 (m, 2H), 2.69-2.53 (m, 5H), 2.49-2.42 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.52 (s, 2H)。
86		<i>N</i> -(2-((1,4'-联哌啶-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺盐酸盐	673.35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.93 - 7.78 (m, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.90 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.01-2.89 (m, 2H), 2.89 - 2.73 (m, 4H), 2.63-2.52 (m, 6H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.06 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 1.86 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 2H), 1.82-1.66 (m, 5H), 1.50-1.38 (m, 1H)。
87		<i>N</i> -(2-((1,4'-联哌啶-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-环丙磺酰胺盐酸盐	601.30	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.84 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 3.57 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 3.40 (s, 4H), 3.15-2.98 (m, 6 H), 2.86-2.81 (m, 1 H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.70-2.61 (m, 2H), 2.19 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 2.12-1.98 (m, 4H), 1.92-1.74 (m, 3H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H)。

88		$8'-(6-[(1,4'-\text{联哌啶}]-1'\text{-基})-\text{5-}[(\text{二甲基氨基磺酰})\text{氨基}]\text{吡啶-3-基})-\text{3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮}$	604.35	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.74 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.21-8.16 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.04-2.89 (m, 4H), 2.87 (s, 9H), 2.79-2.62 (m, 6H), 2.06 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 4H), 1.62-1.53 (m, 2H)。
92		$8'-(6-[(1,4'-\text{联哌啶}]-1'\text{-基})-\text{5-}[(\text{乙基}(\text{甲基氨基磺酰})\text{氨基})]\text{吡啶-3-基})-\text{3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮}$	618.35	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 5H), 2.62-2.52 (m, 9H), 1.85-1.67 (m, 4H), 1.57-1.49 (m, 4H), 1.45-1.38 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。
93		$N-(2-[(1,4'-\text{联哌啶}]-1'\text{-基})-\text{5-}(\text{3'-甲基-2'-羟代-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基})\text{吡啶-3-基})\text{苯磺酰胺甲磺酸盐}$	623.30	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.82 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.64-7.55 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 3.84 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.07 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.37 (q, J = 4.6 Hz, 2H), 2.14-1.93 (m, 8H), 1.92-1.72 (m, 3H), 1.63-1.51 (m, 1H)。

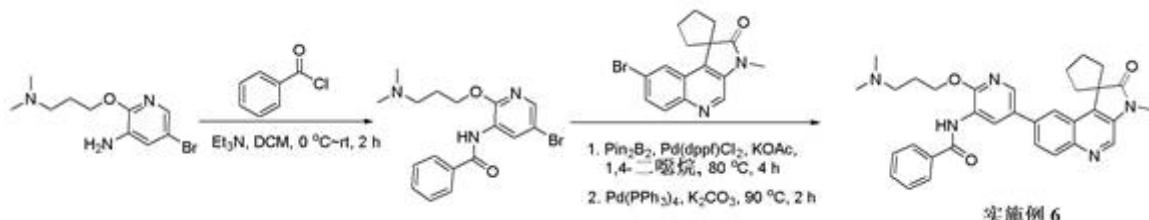
94		<p>8'-({[1,4'-联哌啶]-1'-基}-5-{[乙基(甲基)氨基]磺酰}氨基)-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮</p>	604.35	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 3.85 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.20 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.61-2.52 (m, 5H), 2.47-2.43 (m, 2H), 1.84-1.66 (m, 6H), 1.57-1.49 (m, 4H), 1.41 (s, 2H), 1.07 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)。</p>
98		<p><i>N</i>-(2-({[1,4'-联哌啶]-1'-基}-5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-6-甲基吡啶-3-磺酰胺</p>	638.35	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.15-2.74 (br, 5H), 2.63 (t, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.34-2.28 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.79 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H), 1.75-1.56 (m, 6H), 1.51 (s, 2H)。</p>
104		<p><i>N</i>-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺</p>	535.25	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 3.89 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.79 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.59-2.51 (m, 4H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.86 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H)。</p>

106		N -{6-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-5-[二甲基氨基磺酰]氨基}吡啶-3-基-3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮	564.20	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.75 (s, 8H), 2.65-2.54 (m, 4H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 1.87 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.73-1.61 (m, 2H)。
107		N -(5-(3'-甲基-2'-氧化代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺盐酸盐	533.25	^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.79 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.42 (s, 7H), 3.02 (s, 5H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.79-2.60 (m, 4H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.15-1.07 (m, 2H)。
108		N -(2-(1,4'-联哌啶-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺	575.25	^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.74 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.20-8.16 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.95-2.82 (m, 6H), 2.77-2.61 (m, 5H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 4H), 1.61-1.54 (m, 2H)。
109		N -(5-(3'-甲基-2'-氧化代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺	507.25	^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.75 (s, 1H), 8.53 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 8.24-8.15 (m, 2H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.40 (s, 7H), 3.19 (s, 3H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.78 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.74-2.59 (m, 4H), 2.45 (s, 3H)。

		基)甲磺酰胺	
110		8'-(5-[(2-methylpropyl)amino]methyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3'-[2-methyl-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮]基]6-甲基-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮	536.25 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.35 (s, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.57 (s, 8H), 2.28 (s, 3H)。
113		<i>N</i> -(2-(4-(2-methylpropyl)amino)phenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基-5-甲基异噻唑-5-磺酰胺	618.15 ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.70 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.26 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.81-2.59 (m, 7H), 2.39 (s, 3H), 2.06 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 1.91 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H)。
123		<i>N</i> -(5-(4-methylpiperazin-1-yl)-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	569.25 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.66 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 3H), 7.63 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.60-7.50 (m, 3H), 3.34 (s, 4H), 3.30 (s, 3H) 2.88-2.76 (m, 2H), 2.62-2.51 (m, 8H), 2.32 (s, 3H)。
126		3-甲基- <i>N</i> -(5-(4-methylpiperazin-1-yl)-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)异-5-甲基-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮	590.15 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13-8.07 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.30 (s, 3 H), 3.06 (br, 4H), 2.89-2.80 (m, 2H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.62-2.51 (m, 9H), 2.32 (s, 3H)。

		噻唑-5-磺酰胺	
114		<p><i>N</i>-(2-(3-(二甲基氨基)丙基)氮杂环丁烷-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-<i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺</p> <p>507.20</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 4.28-4.21 (m, 2H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.14 (s, 4H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 4H), 2.13 (s, 6H)。
96		<p><i>N</i>-(2-(3,3-二氟-1,4'-联哌啶-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-<i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺</p> <p>611.20</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.81 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 4H), 2.62-2.52 (m, 10H) 1.95-1.60 (m, 8H)。

[0134] 实施例6的合成



I-(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)苯甲酰胺: 在0°C下向5-溴-2-[3-(二甲基氨基)丙氧基]吡啶-3-胺(500 mg, 1.82 mmol)于DCM (10 mL)中的溶液中添加苯甲酰氯(512 mg, 3.66 mmol)和三乙胺(370 mg, 3.66 mmol)。将所得溶液在室温下搅拌2小时。然后将反应物通过水(20 mL)淬灭并用EtOAc (3 x 100 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3 x 100 mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用0%~4%甲醇/二氯甲烷洗脱, 以得到作为无色固体的N-[5-溴-2-[3-(二甲基氨基)丙氧基]吡啶-3-基]苯甲酰胺(300 mg, 43%) :¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.66 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.66-7.47 (m, 3H), 4.35 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.90 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H); MS: [(M + 1)]⁺ = 378.3, 380.3。

[0135] N-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环戊烷-1,1'-吡咯并[2,3-*c*]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯甲酰胺(实施例6): 在环境温度下向N-[5-溴-2-[3-(二甲基氨基)丙氧基]吡啶-3-基]苯甲酰胺(100 mg, 0.26 mmol)于1,4-二噁烷

(10 mL) 中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(134 mg, 0.53 mmol)、乙酸钾(78 mg, 0.79 mmol) 和PdCl₂(dppf)(9.7 mg, 0.01 mmol)。将所得混合物在85°C和氮气气氛下搅拌1小时。然后将反应混合物冷却至环境温度,随后添加8-溴-3-甲基-2,3-二氢螺[环戊烷-1,1-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2-酮(89 mg, 0.27 mmol)、K₂CO₃(75 mg, 0.54 mmol)/H₂O(3 mL) 和 Pd(PPh₃)₄(62 mg, 0.054 mmol)。将所得混合物在90°C下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用0%~10%甲醇/二氯甲烷洗脱,以得到作为灰白色固体的N-{2-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-5-[3-甲基-2-氧代-2,3-二氢螺[环戊烷-1,1-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8-基]吡啶-3-基}苯甲酰胺(27.1 mg, 18%):¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.80 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.00 (m, 4H), 7.68-7.56 (m, 3H), 4.50 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 2.70 (s, 6H), 2.41-2.23 (m, 2H), 2.22-1.91 (m, 8H); MS: [(M + 1)]⁺ = 550.4。

[0136] 化合物ATM和DNA-PK抑制的测定。

[0137] 细胞中的ATM的Western测定:

在早上将MCF-7乳腺癌细胞以10,000个细胞/孔的密度铺板于384孔板(Corning, #356663)中,每孔25 μL细胞。第二天,用针工具(Echo 550)添加相应浓度的化合物,最终最高浓度为1 μM,3倍系列稀释,总共10个剂量。然后添加依托泊苷(Sigma, #E1383)至100 μM的最终浓度。在37°C下孵育1小时。在室温下通过添加25 μL固定溶液(8%多聚甲醛)来固定细胞20分钟。透化细胞,用含有0.1% Triton X-100的1X PBS(磷酸盐缓冲液)洗涤5次;每次洗涤5分钟。然后通过在室温下在摇动下在384孔板中添加50 μL Odyssey封闭缓冲液(LI-COR, #927-40000) 1.5小时来封闭细胞。去除封闭缓冲液,将20 μL抗pKAP1抗体(Bethyl Laboratories, #A300-767A) (1/2000)溶液添加至384孔板的每个孔中,然后在4°C下孵育过夜。第二天,将板用1X PBST(含有0.1% Tween-20的1X PBS)洗涤5次。然后将20 μL含有DNA染料DRAQ5 (CST, #4084L) (1/5,000)的二抗(IRDye 800CW山羊抗兔IgG, LI-COR, #926-32211) (1/5,000)溶液添加至384板的每个孔中,在黑暗中在温和摇动下孵育1小时。在室温下在黑暗中使用温和摇动用1X PBST(含有0.1% Tween-20的1X PBS)洗涤细胞5次。最后一次洗涤之后,去除洗涤溶液,将板颠倒置于薄纸巾上,并以1000 rpm离心1分钟以吸收所有洗涤缓冲液。用潮湿的无绒纸清洁板的底部。为了最好结果,立即使用ODYSSEY CLx (LI-COR)对板进行扫描。

[0138] DNA-PK酶联免疫吸附测定:

在第一天,通过用0.1 M Na₂CO₃/NaHCO₃, pH 9.6稀释每孔3 μg GST-p53来用GST-p53(1-101)肽(由Pharmaron, BCS部门纯化)包被96孔板(ThermoFisher, 目录号:442404)。在4°C下将该板孵育过夜。第二天,去除包被缓冲液,用PBST(含有0.1% Tween-20的1X PBS)洗涤2次。然后将DNA-PK酶溶液(Invitrogen, #PR9107A; 最终DNA-PK浓度为0.1 μg/mL)、系列稀释化合物(最终最高浓度为100 nM,3倍系列稀释,总共10个剂量)和ATP溶液(最终ATP浓度为20 μM)添加至96孔板中。在25°C下将该板孵育1小时。然后用PBST(含有0.1% Tween-20的1X PBS)洗涤3次。将板用PBST+ 1% BSA在4°C下封闭过夜。第三天,用PBST(含有0.1% Tween-20的1X PBS)洗涤4次。然后将磷酸化-p53一抗(cell signaling Technology, #

9286, 磷酸化-p53 (Ser15) (16G8) 小鼠mAb) (1/1000) 添加至每个孔中。用板密封并将板在37℃下孵育1小时。用PBST (含有0.1% Tween-20的1X PBS) 洗涤4次, 将100μL HRP连接的二抗 (Cell signaling Technology, #7076, 抗小鼠IgG, HRP-连接的抗体) (1/1000) 添加至每个孔中。用胶带密封并将板在37℃下孵育30分钟。用PBST (含有0.1% Tween-20的1X PBS) 洗涤4次, 将100 μL TMB (Cell signaling Technology, #7004) 底物添加至每个孔中。用胶带密封并将板在37℃下孵育10分钟。然后将100 μL终止溶液 (Cell signaling Technology, #7002) 添加至每个孔中。在450 nm处读板以检测吸收。

[0139] 在一些实施方案中, 本发明的化合物选自下表中列出的化合物。

[0140] 测定结果

测定效力范围:

* $IC_{50} < 0.5 \text{ nM}$		** $0.5 \text{ nM} < IC_{50} < 1 \text{ nM}$	*** $IC_{50} > 1 \text{ nM}$
实施例 编号	命名	ATM (细胞)	DNA-PK $IC50 (\text{nM})$
实施例 1	N -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺 环戊烷-1,1'-吡咯并[2,3-1]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	***	***
实施例 2	N -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺 环己烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	***	***
实施例 3	N -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺 环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	*	*
实施例 4	N -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺 环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	***	*
实施例 5	N -(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺 环戊烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	***	**
实施例 6	N -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺 环戊烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)苯甲酰胺	***	
实施例 7	N -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺 环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺	***	**
实施例 8	N -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺 氧杂环丁烷-3,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	***	***
实施例 9	N -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',2',3',5,6-六氢螺 吡喃-4,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	***	***
实施例 10	N -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-乙基-2'-氧化-2',3'-二氢螺 环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	***	**
实施例 11	N -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺 环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉-8'-基)-2-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	***	**
实施例 12	3-(1-氯基乙基)- N -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺 环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	***	*
实施例 13	N -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺 环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉-8'-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	**	*
实施例 14	N -(2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺 环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	***	***
实施例 15	N -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺 环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉-8'-基)-2-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	**	*
实施例 16	N -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺 环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉-8'-基)-2-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺	***	*
实施例 17	N -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺 环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉-8'-基)吡啶-3-基)乙磺酰胺盐酸盐	***	*

实施例 18	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺	***	*
实施例 19	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(7'-氟-3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐	*	***
实施例 20	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(7'-氟-3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺	***	***
实施例 21	<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐	**	*
实施例 22	<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺	***	*
实施例 23	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)环丁磺酰胺	***	***
实施例 24	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)氧杂环丁烷-3-磺酰胺	***	***
实施例 25	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)丙烷-1-磺酰胺	***	***
实施例 26	<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	***	***
实施例 27	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-2-甲氧基乙烷-1-磺酰胺	*	***
实施例 28	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)吡啶-3-磺酰胺	***	*
实施例 29	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-氟苯磺酰胺	**	*
实施例 30	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-磺酰胺	***	***
实施例 31	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺	***	*
实施例 32	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)噻吩-3-磺酰胺	**	*
实施例 33	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-甲氧基苯磺酰胺盐酸盐	***	*
实施例 34	3-氨基- <i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	**	*

实施例 35	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-甲基苯磺酰胺	***	*
实施例 36	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	***	*
实施例 37	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-2-氟苯磺酰胺	**	*
实施例 38	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)苯磺酰胺	***	*
实施例 39	8'-{6-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-5-[(二甲基氨基磺酰)氨基]吡啶-3-基}-3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮	***	*
实施例 40	3-氯基- <i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-氟苯磺酰胺	***	*
实施例 41	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺	***	*
实施例 42	<i>N</i> -(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺	*	*
实施例 43	<i>N</i> -(2-(4-((二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺	**	***
实施例 44	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺	**	**
实施例 45	<i>N</i> -(5-(7'-氟-3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐	***	***
实施例 46	<i>N</i> -(5-(7'-氟-3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐	***	***
实施例 47	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)噻吩-2-磺酰胺	**	*
实施例 48	<i>N</i> -(5-(7'-氟-3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐	***	***
实施例 49	3,5-二氯- <i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	***	*
实施例 50	4-氯- <i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐	***	*

实施例 51	6-甲基- <i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)吡啶-3-磺酰胺盐酸盐	***	*
实施例 52	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-甲基苯磺酰胺盐酸盐	***	**
实施例 53	8'-{6-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-5-[(二甲基氨基磺酰)氨基]吡啶-3-基}-3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-2'-酮盐酸盐	*	**
实施例 54	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-3,5-二氟苯磺酰胺盐酸盐	***	**
实施例 55	<i>N</i> -(2-(1,4'-联哌啶-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐	***	**
实施例 57	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-氟苯磺酰胺盐酸盐	**	**
实施例 59	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-甲基哌嗪-1-磺酰胺盐酸盐	***	**
实施例 61	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺	***	**
实施例 63	4-甲基- <i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐	***	***
实施例 64	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-2-氟苯磺酰胺盐酸盐	**	*
实施例 67	<i>N</i> -(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺盐酸盐	*	*
实施例 68	<i>N</i> -(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-甲基苯磺酰胺 2,2,2-三氟乙酸盐	***	*
实施例 69	8'-{5-[(二甲基氨基磺酰)氨基]-6-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]吡啶-3-基}-3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-2'-酮盐酸盐	***	*
实施例 70	<i>N</i> -(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-6-甲基吡啶-3-磺酰胺盐酸盐	***	**

实施例 72	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺	***	*
实施例 73	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺	***	***
实施例 74	<i>N</i> -(2-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-甲基苯磺酰胺盐酸盐	***	***
实施例 75	3-甲基- <i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)异噻唑-5-磺酰胺盐酸盐	***	*
实施例 76	2-氟- <i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺盐酸盐	***	**
实施例 77	<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺盐酸盐	***	**
实施例 78	<i>N</i> -(2-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-6-甲基吡啶-3-磺酰胺盐酸盐	***	*
实施例 79	<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)噻唑-5-磺酰胺盐酸盐	***	*
实施例 80	4-甲基- <i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)哌嗪-1-磺酰胺	**	*
实施例 81	6-甲基- <i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶-3-磺酰胺	***	*
实施例 82	<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)哌嗪-1-磺酰胺	***	*
实施例 83	<i>N</i> -(2-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-2-氟苯磺酰胺	***	**
实施例 84	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(9'-氟-3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-甲基苯磺酰胺	***	**
实施例 85	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)氧杂环丁烷-3-磺酰胺	***	*
实施例 86	<i>N</i> -(2-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺盐酸盐	***	*
实施例 87	<i>N</i> -(2-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)环丙磺酰胺盐酸盐	***	*

实施例 88	8'-(6-{{1,4'-联哌啶}-1'-基}-5-[(二甲基氨基磺酰)氨基]吡啶-3-基)-3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮	***	*
实施例 89	<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)吡啶-3-磺酰胺	***	***
实施例 90	<i>N</i> -(2-(3-(2,6-二甲基哌啶-1-基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-6-甲基吡啶-3-磺酰胺	***	
实施例 91	6-甲基- <i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)吡啶-3-磺酰胺	***	
实施例 92	8'-(6-{{1,4'-联哌啶}-1'-基}-5-{{[乙基(甲基)氨基磺酰]氨基}吡啶-3-基}-3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮	***	***
实施例 93	<i>N</i> -(2-{{1,4'-联哌啶}-1'-基}-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺甲磺酸盐	**	*
实施例 94	8'-(6-{{1,4'-联哌啶}-1'-基}-5-{{[乙基(甲基)氨基磺酰]氨基}吡啶-3-基}-3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮	**	**
实施例 95	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(9'-氟-3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-甲基苯磺酰胺	**	*
实施例 96	<i>N</i> -(2-(3,3-二氟-{{1,4'-联哌啶}-1'-基}-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺	***	**
实施例 97	<i>N</i> -(5-(7'-氟-3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-6-甲基吡啶-3-磺酰胺盐酸盐	***	***
实施例 98	<i>N</i> -(2-{{1,4'-联哌啶}-1'-基}-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-6-甲基吡啶-3-磺酰胺	***	*
实施例 99	<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	***	*
实施例 100	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)-4-羟基苯磺酰胺盐酸盐	***	*
实施例 101	<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)-2-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲磺酰胺	***	*
实施例 102	8'-(5-{{[乙基(甲基)氨基磺酰]氨基}6-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]吡啶-3-基}-3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-2'-酮	***	***
实施例 103	2-氨基- <i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3-c]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)乙烷-1-磺酰胺	***	*

实施例 104	<i>N</i> -(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)哌啶-3-基)甲磺酰胺	***	*
实施例 105	<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)-2-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)哌啶-3-基)甲磺酰胺	***	*
实施例 106	8'-{6-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-5-[(二甲基氨基磺酰)氨基]吡啶-3-基}-3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-2'-酮	**	*
实施例 107	<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-3-基)环丙磺酰胺盐酸盐	**	*
实施例 108	<i>N</i> -(2-([1,4'-联哌啶]-1'-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)哌啶-3-基)甲磺酰胺	**	*
实施例 109	<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-3-基)甲磺酰胺	**	*
实施例 110	8'-{5-[(二甲基氨基磺酰)氨基]-6-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-3-基}-3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-2'-酮	***	*
实施例 111	<i>N</i> -(2-(3-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)哌啶-3-基)甲磺酰胺	***	
实施例 112	<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)-2-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)哌啶-3-基)苯磺酰胺	***	**
实施例 113	<i>N</i> -(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)哌啶-3-基)-3-甲基异噻唑-5-磺酰胺	***	*
实施例 114	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)哌啶-3-基)甲磺酰胺	***	*
实施例 115	<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)-2-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)哌啶-3-基)环丙磺酰胺	***	***
实施例 116	<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)-2-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)哌啶-3-基)甲磺酰胺	***	**
实施例 117	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)哌啶-3-基)甲磺酰胺	***	***
实施例 118	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)哌啶-3-基)乙磺酰胺	***	***
实施例 120	<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)-2-(3-(甲基氨基)丙氧基)哌啶-3-基)甲磺酰胺甲酸盐	***	*
实施例 121	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧化-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)哌啶-3-基)丙烷-1-磺酰胺	***	***
实施例 122	8'-{5-[(二甲基氨基磺酰)氨基]-6-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]哌啶-3-基}-3'-甲基-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-2'-酮	**	***

实施例 123	<i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺	***	***
实施例 124	<i>N</i> -(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-磺酰胺	***	***
实施例 126	3-甲基- <i>N</i> -(5-(3'-甲基-2'-氧代-2',3'-二氢螺[环丁烷-1,1'-吡咯并[2,3- <i>c</i>]喹啉]-8'-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)异噻唑-5-磺酰胺	***	*

[0141] 应该理解的是,本发明不限于上面描述的本发明的具体实施方案,因为可以进行具体实施方案的变化并且其仍落入所附权利要求的范围内。