202409049

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202409049 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：112126812 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 07 月 19 日

(51)Int. Cl.： *C07D498/22 (2006.01)* *A61K31/439 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/07/21 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/106998
2022/09/29 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/122422
2022/12/22 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/140964
2023/05/23 世界智慧財產權組織 PCT/CN2023/095846

(71)申請人：大陸商貝達藥業股份有限公司 (中國大陸) BETTA PHARMACEUTICALS CO., LTD (CN)
中國大陸

(72)發明人：劉湘永 LIU, XIANGYONG (CN) ；付邦 FU, BANG (CN) ；仇長勇 QIU, CHANGYONG (CN) ；宋曉東 SONG, XIAODONG (CN) ；任偉 REN, WEI (CN) ；王義乾 WANG, YIQIAN (CN) ；陳潔 CHEN, JIE (CN) ；白金龍 BAI, JINLONG (CN) ；孫雲 SUN, YUN (CN) ；張健 ZHANG, JIAN (CN) ；張春輝 ZHANG, CHUNHUI (CN) ；李因龍 LI, YINLONG (CN) ；劉莉嘉 LIU, LIJIA (CN) ；郭晶 GUO, JING (CN) ；蘭　宏 LAN, HONG (US) ；丁列明 DING, LIEMING (CN) ；王家炳 WANG, JIABING (US)

(74)代理人：張耀暉；莊志強

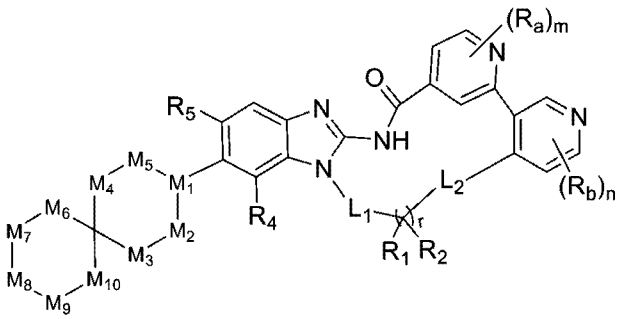
申請實體審查：無　申請專利範圍項數：34 項　圖式數：0　　共 125 頁

(54)名稱

大環化合物、其藥物組合物及其用途

(57)摘要

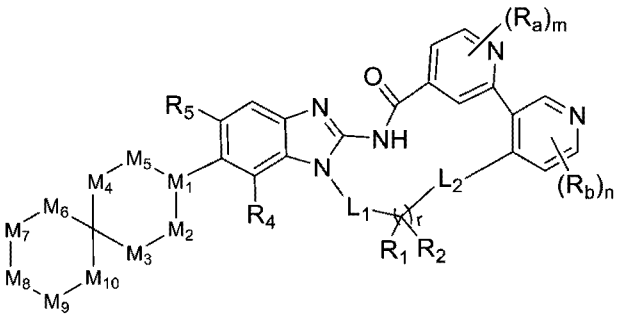
本發明涉及含大環類抑制劑、其藥物組合物及其用途。特別地，本發明涉及式（I）所示的化合物、含有本發明化合物的藥物組合物，及其作為 EGFR 抑制劑在治療癌症相關疾病中的用途。



式（I）

特徵化學式：

[式（I）]

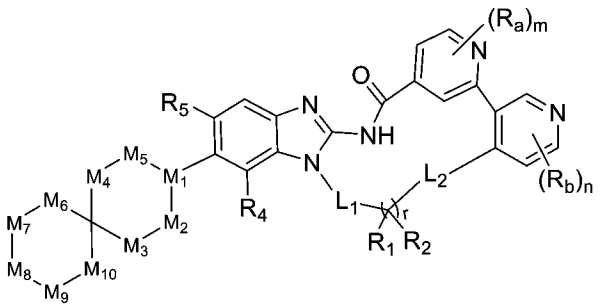


【發明摘要】

【中文發明名稱】大環化合物、其藥物組合物及其用途

【中文】

本發明涉及含大環類抑制劑、其藥物組合物及其用途。特別地，本發明涉及式（I）所示的化合物、含有本發明化合物的藥物組合物，及其作為EGFR抑制劑在治療癌症相關疾病中的用途。



式（I）

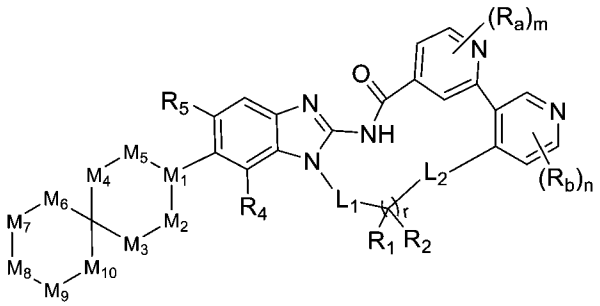
【指定代表圖】無。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】

[式（I）]



【發明說明書】

【中文發明名稱】大環化合物、其藥物組合物及其用途

【技術領域】

【0001】本發明屬於醫藥領域，具體官於一種大環化合物及其藥物組合物和用途。

【先前技術】

【0002】表皮生長因子受體（EGFR）是一種跨膜糖蛋白，屬於酪氨酸激酶受體的ErbB家族。EGFR的激活導致受體酪氨酸激酶的自磷酸化，其啟動參與調節細胞增殖、分化和存活的下游訊號傳導途徑的級聯反應。EGFR被各種機制異常激活，如受體過表達、突變，配體依賴性受體二聚化、配體非依賴性激活，並且與多種人類癌症的發展有關。

【0003】在癌症領域中，肺癌是發病率和死亡率增長最高，對人群健康和生命威脅最大的惡性腫瘤之一，因此針對肺癌的治療手段是抗腫瘤藥物的一大研究重點。其中，由於表皮生長因子受體（EGFR）為主要的肺癌驅動因子（突變占比超過20%，且更傾向於亞洲人群），開發EGFR抑制劑對肺癌患者進行靶向治療，受到藥物研究者的廣泛關注。

【0004】其中，在非小細胞肺癌（NSCLC）中，EGFR突變大約占12-47%，其中最為常見的兩種突變是19號外顯子的缺失突變（del19）和21號外顯子的點突變（主要是L858R）。由此導致的表皮生長因子受體（EGFR）不依賴配體的異常活化會促進腫瘤細胞的增殖，這也是EGFR抑制劑開發的科學依據。臨床上使用的一代（Gefitinib“易瑞沙®”、Erlotini“特羅凱®”，及icotinib“凱美納®”）、二代（Afatinib“Gilotrif®”、Dacomitinib“VIZIMPRO®”及Neratinib“Nerlynx®”）及三代（奧西替尼，AZD9291）EGFR抑制劑對這兩種突變的NSCLC腫瘤的客觀應答率大約在60-85%。但這種應答並不能持續終身，通常在服藥一代或二代EGFR抑制劑後第9.2到14.7個月時，患者會出現不同程度的耐藥性。在這些耐藥

突變中約有50-70%發生在EGFR上門控位置（gatekeeper）T790M。該突變可引起EGFR空間構像改變，增加EGFR對ATP的親和力從而削弱抑制劑與EGFR的結合能力。二代EGFR抑制劑Afatinib雖然在體外對EGFR-T790M突變有抑制活性，但在臨床應用中仍然未能克服T790M突變產生的耐藥性。且一代和二代EGFR抑制劑都很難排除對野生型EGFR的抑制，從而導致明顯的皮膚毒性（如痤瘡樣皮疹）。直到第三代抑制劑奧西替尼的出現，這種情況才得以解決。

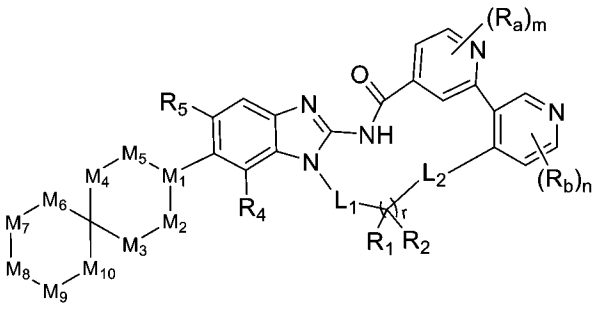
【0005】 奧西替尼雖然解決了T790M突變的問題，但臨床上已經觀察到在奧西替尼二線治療的EGFRT790M陽性NSCLC患者中，服藥10個月後出現耐藥現象，其中20-40%為C797S突變（即包含del19/T790M/C797S或L858R/T790M/C797S的順式或反式三突變）。同時奧西替尼對EGFR敏感突變（del19或L858R）也具有良好的效果，已經獲批一線適應症，但使用約19個月會產生耐藥突變，其中7%為C797S雙突變，即del19/C797S或L858R/C797S。

【0006】 目前，EGFR抑制劑已有三代藥物批准上市，隨著一線、二線適應症的獲批，在臨床上得到廣泛運用，但用藥一段時間後往往會產生耐藥性的問題，使患者的有效生存期未能得到明顯改善。因此，亟需開發下一代EGFR抑制劑滿足更多臨床需求。

【發明內容】

【0007】 為了解決上述問題，本發明提供一種大環化合物，其能夠作為EGFR各種不同突變的抑制劑，用於治療癌症。

【0008】 本發明提供的大環化合物為一種如式（I）所示化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物：



式（I）

其中，

L_1、L_2獨立地選自鍵、-CR_hR_i-、-NR_h-或-O-；

每個R_a、R_b相同或不同，分別獨立地選自 H、氘、鹵素、CN、NO_2、-OR_e、-SR_e、-S(O)R_e、-$S(O)_2R_e$、-NR_eR_f、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基；其中，所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、R_e和R_f任選地被一個或多個氘、鹵素、CN、氧代、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-OR_h或-NR_hR_i取代；

每個R_1和R_2相同或不同，獨立地選自R_h；或

R_1和R_2與它們所連接的原子一起形成 3-14 員雜環基或C_{3-14}碳環基；其中，所述 3-14 員雜環基或C_{3-14}碳環基任選地被一個或多個R_h取代；

M_1選自CR_c或 N；

M_3、M_4、M_7、M_8和M_9獨立地選自CR_cR_c或NR_c；

M_2、M_5、M_6和M_{10}獨立地選自不存在、CR_cR_c、-CR_cR_c-CR_cR_c-或NR_c；

R_4為 H、氘、鹵素、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}鹵代烯基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}鹵代炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵代烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}鹵代環烷基或氰基；

R_5為 H、氘、鹵素、-NH_2、-N=S(O)R_eR_f、-OH、-C(=O)OH、-$C(=O)NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、C_{3-8}環烷基、3-8 員雜環基、C_{6-10}芳基或 5-10 員雜芳基；其中，所述-NH_2、-N=S(O)R_eR_f、-OH、-C(=O)OH、-$C(=O)NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、C_{3-8}環烷基、3-8 員雜環基、C_{6-10}芳基和 5-10 員雜芳基任選地被一個或多個R_h取代；

每個R_c相同或不同，分別獨立地選自 H、氘、鹵素、CN、NO_2、氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C_{0-6}亞烷基-C_{6-14}芳基、-C_{0-6}亞烷基-5-14 員雜芳基、-C_{0-6}亞烷基-C_{3-14}碳環基、-C_{0-6}亞烷基-3-14 員雜環基、-OR_e、-NR_eR_f、-SR_e、-C(O)R_e、-N(R_e)C(O)R_f、-C(O)NR_eR_f、-N(R_e)C(O)OR_f、-OC(O)NR_eR_f、-N(R_e)C(O)NR_fR_g、

-S(O)R_e、-S(O)(=NR_e)R_f、-S(O)$_2$$R_e$、-S(O)N$R_e$$R_f$、-S(O)$_2NR_e$$R_f$、-N($R_e$)S(O)$R_f$、-N($R_e$)S(O)$_2$$R_f$、-C(O)O$R_e$、-OC(O)$R_f$或-OC(O)O$R_g$；其中，所述 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C_{0-6}亞烷基-C_{6-14}芳基、-C_{0-6}亞烷基-5-14 員雜芳基、-C_{0-6}亞烷基-C_{3-14}碳環基、-C_{0-6}亞烷基-3-14 員雜環基、R_e、R_f和 R_g任選地被一個或多個R_h、-OR_h、-N$R_h$$R_i$、-C(O)O$R_h$、-OC(O)$R_h$、-C$OR_h$或-C(O)N$R_h$$R_i$取代；

R_e、R_f、R_g、R_h、R_i分別獨立地選自氫、氘、鹵素、CN、OH、-NH_2、-COOH、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、氧代、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-O-C_{3-14}環烷基、-O-C_{3-14}雜環基、-S-C_{3-14}雜環基、-S-C_{3-14}環烷基、-S-C_{1-6}烷基、-CONH_2、-CONH(C_{1-6}烷基)、-CON(C_{1-6}烷基)$_2$、-CONH(C_{2-6}烯基)、-CON(C_{2-6}烯基)$_2$、-CONH(C_{2-6}炔基)、-CON(C_{2-6}炔基)$_2$、-S(O)-C_{1-6}烷基、-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基、-S(O)-C_{2-6}烯基、-S(O)$_2$-C_{2-6}烯基、-S(O)-C_{2-6}炔基、-S(O)$_2$-C_{2-6}炔基、-S(O)-C_{3-14}環烷基、-S(O)$_2$-C_{3-14}雜環基、-S(O)NH_2、-S(O)NHC_{1-6}烷基、-S(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-CHO、-C(O)-C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{2-6}烯基、-C_{0-6}亞烷基-C_{6-14}芳基、-C_{0-6}亞烷基-5-14 員雜芳基、-C_{0-6}亞烷基-C_{3-14}碳環基或-C_{0-6}亞烷基-3-14 員雜環基；其中，所述-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-O-C_{3-14}環烷基、-O-C_{3-14}雜環基、-S-C_{3-14}雜環基、-S-C_{3-14}環烷基、-S-C_{1-6}烷基、-CONH(C_{1-6}烷基)、-CON(C_{1-6}烷基)$_2$、-CONH(C_{2-6}烯基)、-CON(C_{2-6}烯基)$_2$、-CONH(C_{2-6}炔基)、-CON(C_{2-6}炔基)$_2$、-S(O)-C_{1-6}烷基、-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基、-S(O)-C_{2-6}烯基、-S(O)$_2$-C_{2-6}烯基、-S(O)-C_{2-6}炔基、-S(O)$_2$-C_{2-6}炔基、-S(O)-C_{3-14}環烷基、-S(O)$_2$-C_{3-14}雜環基、-S(O)NHC_{1-6}烷基、-S(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(O)-C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{2-6}烯基、-C_{0-6}亞烷基-C_{6-14}芳基、-C_{0-6}亞烷基-5-14 員雜芳基、-C_{0-6}亞烷基-C_{3-14}環烷基和-C_{0-6}亞烷基-3-14 員雜環基任選地被一個或多個氫、氘、鹵素、CN、OH、-NH_2、-COOH、氧代、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}鹵代烯基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}鹵代炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵代烷氧基、-NH(C_{1-6}烷基)、-NH(C_{1-6}鹵代烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-N(C_{1-6}鹵代烷基)$_2$、-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}鹵代烷基)、-S(O)-C_{1-6}烷基、

-$S(O)_2$-C_{1-6}烷基、-S(O)-C_{2-6}烯基、-$S(O)_2$-C_{2-6}烯基、-S(O)-C_{2-6}炔基、-$S(O)_2$-C_{2-6}炔基、-S(O)-C_{3-14}環烷基、-$S(O)_2$-C_{3-14}雜環基、-S(O)NHC_{1-6}烷基、-S(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-COO(C_{1-6}烷基)、-COO(C_{1-6}鹵代烷基)、-CONH(C_{1-6}烷基)、-CONH(C_{1-6}鹵代烷基)、-CON(C_{1-6}烷基)$_2$、-CON(C_{1-6}鹵代烷基)$_2$、-CON(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}鹵代烷基)、-C_{0-6}亞烷基-NHC(=O) C_{1-6}烷基、-C_{0-6}亞烷基-NHC(=O) C_{1-6}鹵代烷基、-C_{0-6}亞烷基-NHC(=O) C_{2-6}烯基、取代的或未被取代的-C_{0-6}亞烷基-C_{3-14}碳環基或取代的或被取代的-C_{0-6}亞烷基-3-14員雜環基取代；

m為0、1、2或3；

n為0、1、2或3；或

r為0、1、2、3、4或5。

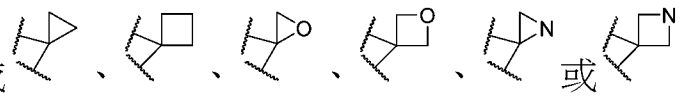
【0009】一些實施方式中，式（I）中的L_1選自-CR_hR_i-。

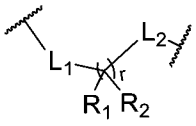
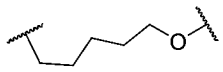
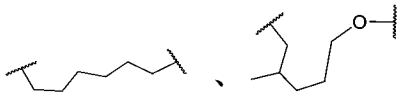
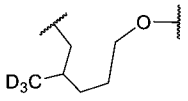
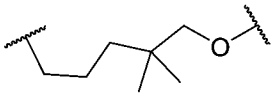
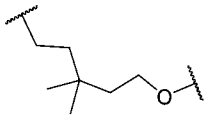
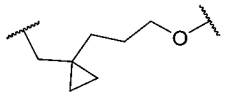
【0010】一些實施方式中，式（I）中的L_1選自-CH_2-。

【0011】一些實施方式中，式（I）中的L_2為鍵或-O-。

【0012】一些實施方式中，式（I）中的R_1或R_2獨立地選自H、C_{1-6}烷基、氘代的C_{1-6}烷基、羥基、C_{1-6}鹵代烷基、鹵素、-NH_2、C_{1-6}烷氧基或C_{1-6}鹵代烷氧基。

【0013】一些實施方式中，式（I）中的R_1或R_2為H或C_{1-3}烷基。

【0014】一些實施方式中，式（I）中的R_1和R_2與它們所連接的原子一起形成。

【0015】一些實施方式中，式（I）中的為、、、、、或。

【0016】一些實施方式中，式（I）中的R_a為H、氘、鹵素、CN、OH、-NH_2、

C_{1-6}烷基、氘代的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵代烷基、或-NH-C(O)-C_{1-6}烷基。

【0017】一些實施方式中，式（I）中的R_a為H、氘、F、Cl、CN、-NH_2、C_{1-3}烷基、氘代的C_{1-3}烷基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵代烷基。

【0018】一些實施方式中，式（I）中的R_a為H或CH_3。

【0019】一些實施方式中，式（I）中的R_b為H、氘、鹵素、CN、OH、-NH_2、C_{1-6}烷基、氘代的C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵代烷氧基、-S-C_{1-6}烷基、-S(=O)-CH_3、-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-S(=O)$_2$-C_{3-6}環烷基或-O-3-6員雜環基。

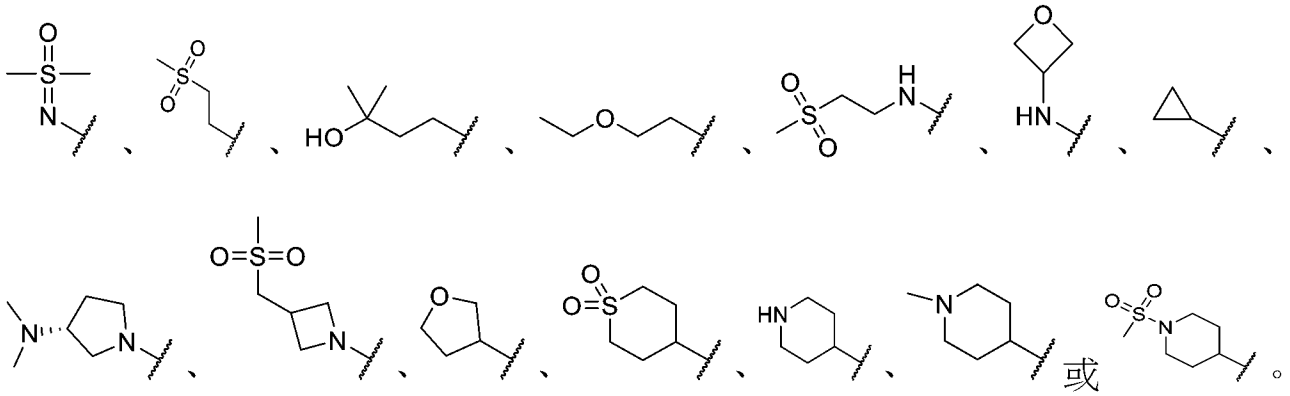
【0020】一些實施方式中，式（I）中的R_b為H、氘、F、Cl、-OCH_3、C_{1-3}烷基、CD_3、CF_3、CN、-NH_2、-S-CH_3、-S(=O)-CH_3、或。

【0021】一些實施方式中，式（I）中的R_b為H或C_{1-3}烷基；較佳地，R_b為H或CH_3。

【0022】一些實施方式中，式（I）中的R_4為H。

【0023】一些實施方式中，式（I）中的R_5為H、鹵素、C_{1-6}烷基、NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、C_{3-6}環烷基或4-6員雜環基；其中，所述C_{1-6}烷基、-NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、C_{3-6}環烷基和4-6員雜環基任選地被一個或多個OH、-NH_2、氧代、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基- S(O)$_2$-C_{1-6}烷基、-NH(C_{1-6}烷基)或-N(C_{1-6}烷基)$_2$取代。

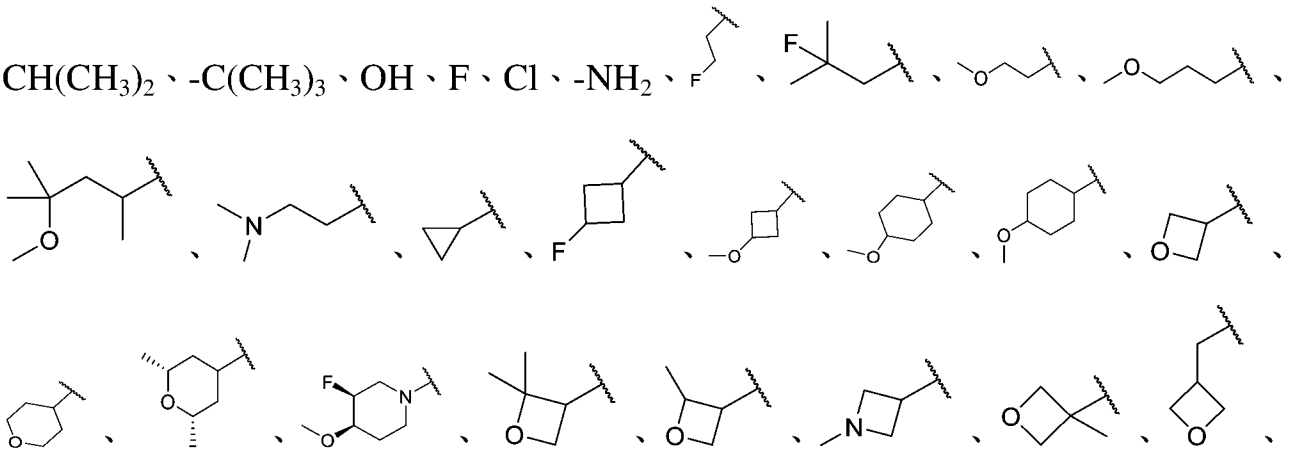
【0024】一些實施方式中，式（I）中的R_5為H、F、Cl、CH_3、-NH_2、、

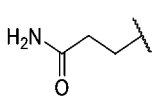
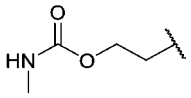
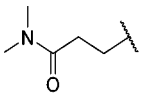
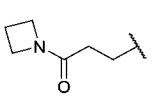
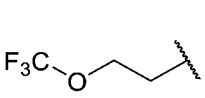
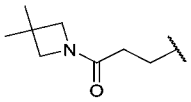
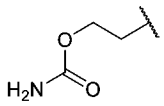


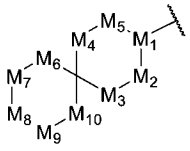
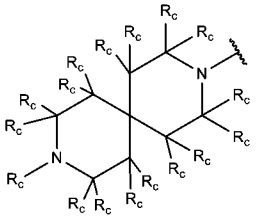
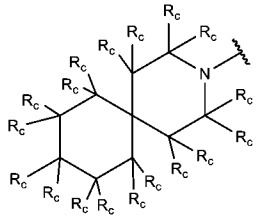
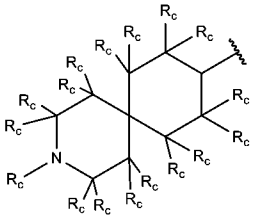
【0025】一些實施方式中，式（I）中的R_5為H。

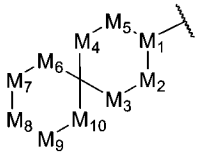
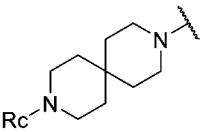
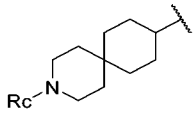
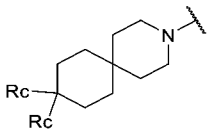
【0026】一些實施方式中，式（I）中的R_c為H、氘、鹵素、NO_2、CN、OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{3-6}環烷基或3-6員雜環基；其中，所述OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{3-6}環烷基和3-6員雜環基可任選地被一個或多個鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、$-NH_2$、-COOH、$-NH(C_{1-6}$烷基)、$-N(C_{1-6}$烷基$)_2$、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、$-CONH_2$、$-CONH(C_{1-6}$烷基)、$-CON(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-CONH(C_{2-6}$烯基)、$-CON(C_{2-6}$烯基$)_2$、$-CONH(C_{2-6}$炔基)、$-CON(C_{2-6}$炔基$)_2$、取代或未取代的-CO-3-6員雜環基、$-O-C_{1-6}$鹵代烷基、$-OC(=O)NH_2$、$-OCONH(C_{1-6}$烷基)或$-OCON(C_{1-6}$烷基$)_2$取代。

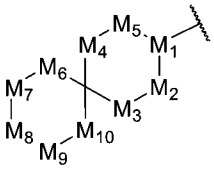
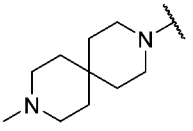
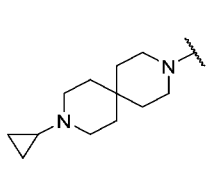
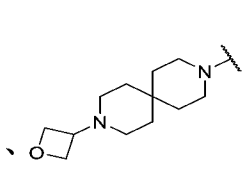
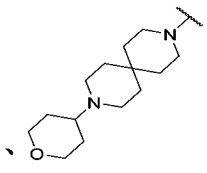
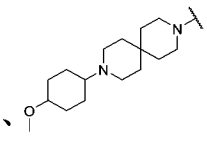
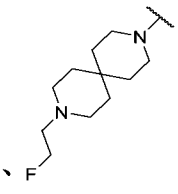
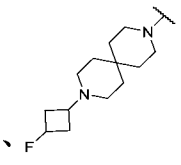
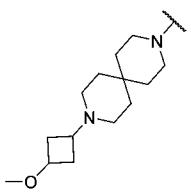
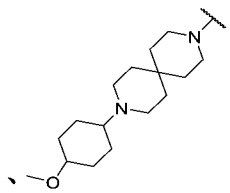
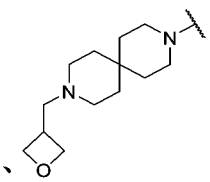
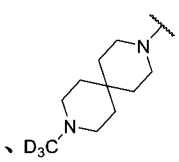
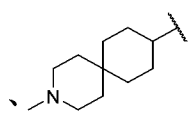
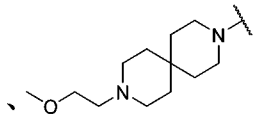
【0027】一些實施方式中，式（I）中的R_c為H、氘、CH_3、CD_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、OH、F、Cl、$-NH_2$、

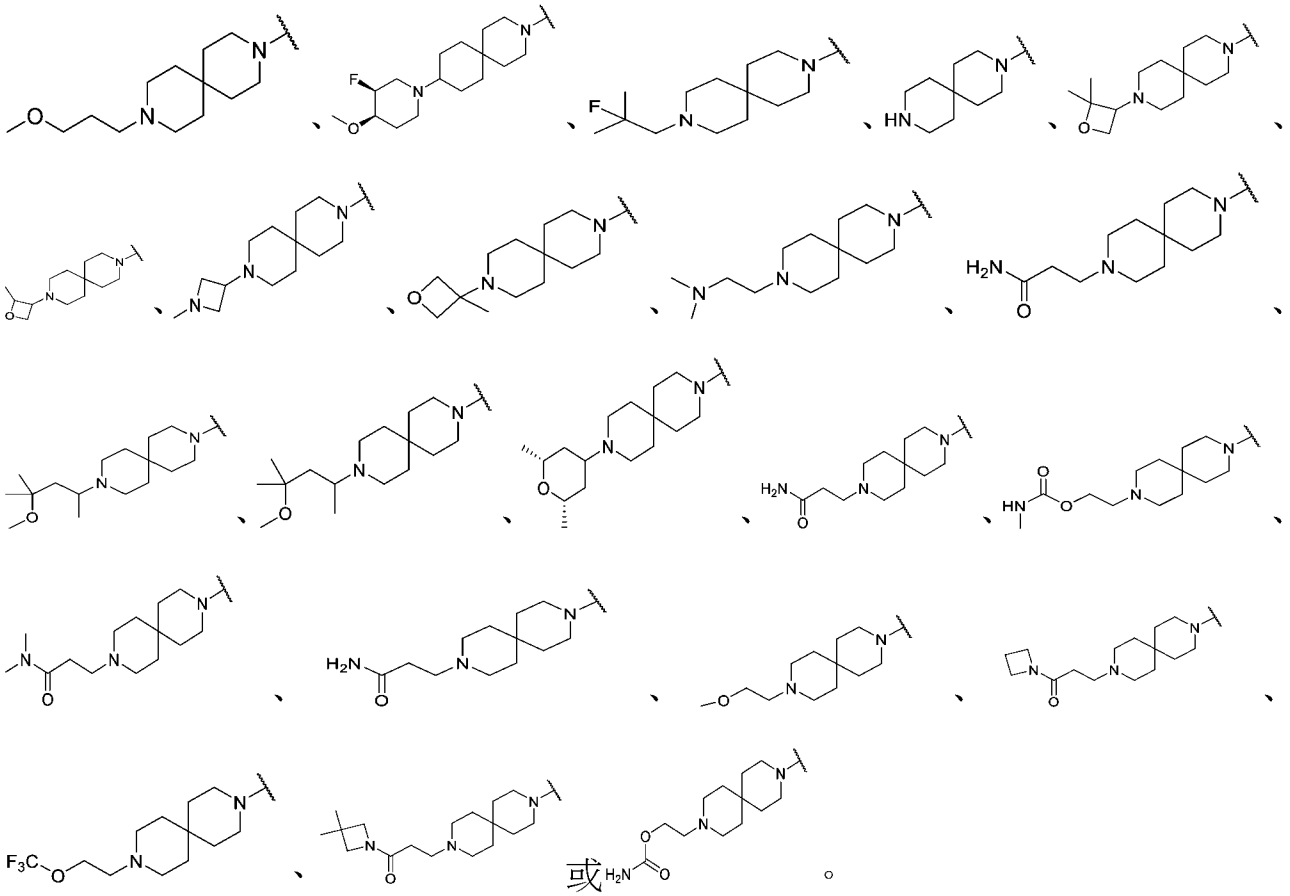


、、、、、或。

【0028】一些實施方式中，式（I）中的為、或。

【0029】一些實施方式中，式（I）中的為、或。

【0030】一些實施方式中，式（I）中的為、、、、、、、、、、、、、

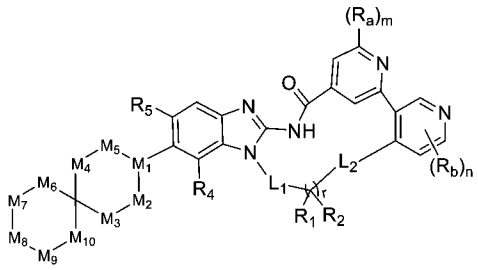


【0031】一些實施方式中，式（I）中的m為0、1或2。

【0032】一些實施方式中，式（I）中的n為0、1或2。

【0033】一些實施方式中，式（I）中的r為2、3或4。

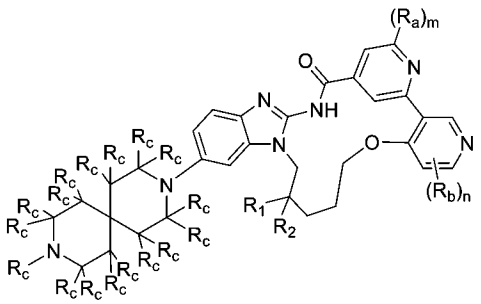
【0034】一些實施方式中，所述式（I）化合物選自如下所示的式（II）化合物：



式（II）

其中，式（II）化合物中的 L_1、L_2、R_a、R_b、R_1、R_2、R_4、R_5、M_1、M_2、M_3、M_4、M_5、M_6、M_7、M_8、M_9、M_{10}、m、n 和 r 的定義如前述式（I）中所定義。

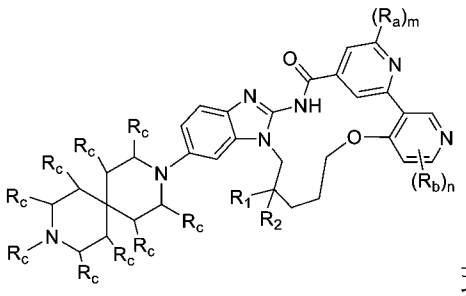
【0035】一些實施方式中，所述式（I）化合物選自如下所示的式（III）化合物：



式（III）

其中，式（III）化合物中的 R_a、R_b、R_c、R_1、R_2、m 和 n 的定義如前述式（I）中所定義。

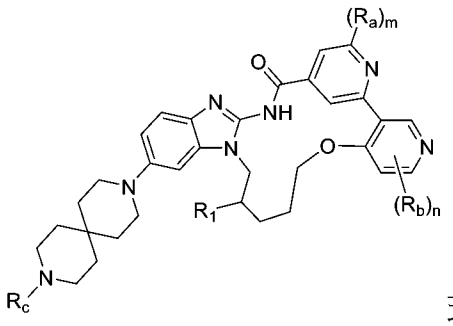
【0036】一些實施方式中，所述式（I）化合物選自如下所示的式（IV）化合物：



式（IV）

其中，式（IV）化合物中的 R_a、R_b、R_c、R_1、R_2、m 和 n 的定義如前述式（I）中所定義。

【0037】一些實施方式中，所述式（I）化合物選自如下所示的式（V）化合物：



式（V）

其中，式（V）化合物中的 R_a、R_b、R_c、R_1、m 和 n 的定義如前述式（I）

中所定義。

【0038】一些實施方式中，所述式（I）所示化合物選自以下化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物：

2^6-甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3，4)，2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

2^6-甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-2^6，7-二甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(氧雜環丁烷-3-基)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-2^6，7-二甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(氧雜環丁烷-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

2^6,9,9-三甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R） -5^5-（（二甲基（氧代）-l^6 磺胺亞基）氨基）-2^6,7-二甲基 5^6-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧代-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R） -1^6-氟-2^6,7-二甲基 5^6-（3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R）-1^6-氟-2^6,7-二甲基-5^6-(9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-

酮；

(R)-2^6，5^5,7-三甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-2^6，5^5，7-三甲基-5^6-(9-(氧雜環丁烷-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

2^6，5^5-二甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^5-氟-2^6-甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（（3S，4R）-3-氟-4-甲氧基呱啶-1-基）-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R）-1^6,5^5-二氟-5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^6-氟-5^6-(9-(3-甲氧基丙基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

3-（9-（2^6-甲基-3-氧代-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷-5^6-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）丙醯胺；

(R) -2^6,7-二甲基 5^6-(9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^5-((2-(甲基磺醯基)乙基)氨基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R) -2^6,7-二甲基 5^6-(9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^5-(甲基氨基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-

酮；

(R)-7-甲基-2^6-（甲基-d_3）5^6-(9-(氧雜環丁烷-3-基)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R）-1^6-氟-5^6-（9-（2-甲氧基乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^6,2^6-二甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^2,2^6-二甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基團）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^2-氟-2^6-甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基]-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^2-氟-1^5,2^6-二甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基]-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

2^6-甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基]-1^6-（三氟甲基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^5,2^6-二甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基團）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^6-氨基-2^6-甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-

基]-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^{6}-氟-2^{6}-甲基-5^{6}-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基]-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^{6}-氯-2^{6}-甲基-5^{6}-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基類）-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^{5}-氟-2^{6}-甲基-5^{6}-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^{6}-甲氧基-2^{6}-甲基-5^{6}-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基團）-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^{5}-甲氧基-2^{6}-甲基-5^{6}-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基團）-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

2^{6}-甲基-5^{6}-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-3-氧代-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-1^{2}-碳腈；

2^{6}-甲基-5^{6}-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-3-氧代-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-1^{6}-碳腈；

2^{6}-甲基-5^{6}-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-3-氧代-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-1^{5}-碳腈；

2^6-甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基爾）-1^5-（氧雜環丁烷-3-基氧基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^5-氟-1^6-甲氧基-2^6-甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基]-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^6-(9-(3-甲氧基環丁基)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮

(R)-5^6-(9-(2-氟乙基)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^6-(9-(3-氟環丁基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^6-(9-(4-甲氧基環己基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^6-(9-環丙基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-5^6-(9-(3-甲氧基環丁基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-5^6-(9-(2-氟乙基)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-5^6-(9-(4-甲氧基環己基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^6-(9-環丙基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^5-氟-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^6-(9-(3-甲氧基環丁基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5，7-三甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

2^6-甲基-5^6-(9-(氧雜四員環-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

2^6-甲基-5-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-10-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-聯吡啶環十烷基-3-酮；

5^6-(9-(3-甲氧基環丁基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-(9-(3-氟環丁基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-(9-環丙基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-(9-(3-甲氧基環丁基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

2^6，5^5-二甲基-5^6-(9-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-(9-(2-氟乙基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5-二甲基-5^1H-11-氧雜

-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（2-氟乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,5^5-二甲基-5^1H-12-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十二烷基-3-酮；

5^5-氟-5^6-(9-(2-氟乙基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^5-氟-2^6-甲基-5^6-(9-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^5-氟-2^6-甲基-5^6-(9-(氧雜環丁烷-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^5-氟-5^6-(9-(3-氟環丁基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-(9-環丙基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^5-氟-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-2^6,7-二(甲基-d_3)-5^6-(9-(甲基-d_3)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

2^6-甲基-5^6-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^5-氟-2^6-甲基-5^6-(9-(甲基-d_3)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

2^6,5^5-二甲基-5^6-(9-(甲基-d_3)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-

氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-2^6，5^5,7-三甲基-5^6-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

2^6-甲基-5^6-（3-甲基-3-氮雜螺[5.5]十一烷-9-基）-5^1H-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（2-甲氧基乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R） -5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶環十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（2-甲氧基乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R） -5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（2-氟-2-甲基丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R） -5^5-氨基-2^6,7-二甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R）-1^6-氟-5^6-（9-（2-氟乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲

基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R）-1^{6}-氟-2^{6},7-二甲基 5^{6}-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（7R）-5^{6}-（9-（2,2-二甲基氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^{6},7-二甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（7R）-2^{6},7-二甲基 5^{6}-（9-（2-甲基氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮

（R） -2^{6},7-二甲基 5^{6}-（9-（1-甲基氮雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R） -2^{6},7-二甲基 5^{6}-（9-（3-甲基氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R）-5^{5}-氟-5^{6}-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^{6},7-二甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^{6}-（9-（2-（二甲基氨基）乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^{6}-甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（7R）-5^{6}-（9-（4-甲氧基-4-甲基戊-2-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^{6},7-二甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-（9-環丙基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（4-甲氧基-4-甲基戊烷-2-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（（2R，6S）-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^5-氯-2^6-甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R）-5^5-氯-2^6,7-二甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

6'-甲基-6'-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）螺[環丙烷-1,7'-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基]-3'-酮；

2^6,8,8-三甲基 5^6-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R） -3-（9-（2^6,7-二甲基-3-氧代-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷-5-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）丙醯胺；

（R） -2^6,7-二甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^5-（氧雜環丁烷-3-基氨基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R）-2-（9-（16-氟-2^6,7-二甲基-3-氧代-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷-5^6-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）乙基甲基氨基甲酸酯；

（R） -3-（9-（2^6,7-二甲基-3-氧代-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷-5^6-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-N，N-二甲基丙醯胺；

（R）-3-（9-（1^6,5^5-二氟-2^6,7-二甲基-3-氧代-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷-5^6-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）丙醯胺；

（R） -1^6,5^5-二氟-5^6-（9-（2-甲氧基乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R）-3-（9-（1^6-氟-2^6,7-二甲基-3-氧代-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷-5^6-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-N，N-二甲基丙醯胺；

（R） -2^6,7-二甲基 5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-3-氧代-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-1^6-腈；

（R） -5^6-（9-（3-（氮雜環丁烷-1-基）-3-氧代丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R） -5^6-（9-（3-（氮雜環丁烷-1-基）-3-氧代丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-1^6-氟-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R） -2^6,7-二甲基 5^6-（9-（2-（三氟甲氧基）乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R）-1^6-氟-2^6,7-二甲基 5^6-（9-（2-（三氟甲氧基）乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-

二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R）-5^{6}-（9-（3-（3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基）-3-氧代丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^{6},7-二甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；或

（R） -2-（9-（2^{6},7-二甲基-3-氧代-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷-5^{6}-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）氨基甲酸乙酯。

【0039】 本發明還提供了一種藥物組合物，所述藥物組合物包含治療有效量的至少一種所述式（I）所示化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物或藥學上可接受的鹽和至少一種藥學上可接受的輔料。

【0040】 本發明還提供了包含上述化合物和/或藥物組合物在製備抗腫瘤藥物中的用途。在某些實施方式中，所述抗腫瘤藥物應用於以下病症：頭頸部癌、黑色素瘤、膀胱癌、食道癌、間變性大細胞淋巴瘤、腎細胞癌、乳腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、宮頸癌、胰腺癌、膠質瘤、膠質母細胞瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝細胞癌、胃腸道基質瘤、甲狀腺癌、膽管癌、子宮內膜癌、多發性骨髓瘤或間皮瘤。

【0041】 在某些實施方式中，所述腫瘤為攜帶EGFR基因突變的惡性腫瘤；較佳地，EGFR基因突變選自：EGFR Del19基因突變、EGFR L858R基因突變、EGFR T790M基因突變和EGFR C797S基因突變中的一種或多種。

【0042】 本發明還提供了一種治療有需要的患者中腫瘤的方法，包括向所述患者給予治療有效量的上述化合物或藥物組合物，所述的患者較佳哺乳動物，所述哺乳動物較佳為人。

【0043】 在某些實施方式中，治療過程中的給藥方式包括口腔、黏膜、舌下、

眼部、局部、腸道外、直腸、腦池、陰道、腹膜、膀胱、鼻部給藥。

【0044】在某些實施方式中，所述腫瘤包括：頭頸部癌、黑色素瘤、膀胱癌、食道癌、間變性大細胞淋巴瘤、腎細胞癌、乳腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、宮頸癌、胰腺癌、膠質瘤、膠質母細胞瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝細胞癌、胃腸道基質瘤、甲狀腺癌、膽管癌、子宮內膜癌、多發性骨髓瘤或間皮瘤。

【0045】在某些實施方式中，所述腫瘤為攜帶EGFR基因突變的惡性腫瘤；較佳地，EGFR基因突變選自：EGFR Del19基因突變、EGFR L858R基因突變、EGFR T790M基因突變和EGFR C797S基因突變中的一種或多種。

【0046】定義和說明

【0047】上述結構通式中使用的一般化學術語具有通常的含義。

【0048】例如，除非另有說明，本發明所用的術語“鹵代”和“鹵素”是指氟、氯、溴或碘。較佳的鹵素基團包括氟、氯和溴。

【0049】在本發明中，除非另有說明，術語“烷基”包括直鏈或支鏈的一價飽和烴基。本文中使用的烷基基團可以任選地被一至多個取代基取代。烷基基團的非限制性實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、3-(2-甲基)丁基、2-戊基、2-甲基丁基、新戊基、正己基、2-己基、2-甲基戊基等。類似的，“C_{1-6}烷基”中的“C_{1-6}”是指包含有1、2、3、4、5或6個碳原子的直鏈、支鏈排列的基團。

【0050】術語“烯基”和“炔基”包括直鏈或支鏈的烯基和炔基。同樣地，“C_{2-6}烯基”和“C_{2-6}炔基”是指含有2、3、4、5、6個碳原子以直鏈或支鏈形式排列的烯基或炔基。

【0051】術語“烷氧基”是指前述的直鏈或支鏈烷基的氧醚形式。

【0052】術語“鹵代烷基”是指前述的“烷基”被1個或多個鹵素取代。

【0053】在本發明中，“一”、“一個”、“該”、“至少一個”和“一個或多個”可互換使用。因此，例如，包含“一種”藥學上可接受的賦形劑的組合物可以被解釋為表示該組合物包括“一種或多種”藥學上可接受的賦形劑。

【0054】術語“芳基”，在本發明中，除非另有說明，是指未取代或取代的包括碳原子的單環、并環或稠環芳香基團，所述芳基較佳為C_{6-14}芳基，所述C_{6-14}芳基進一步較佳為C_{6-10}芳基。這些芳香環的實例包括但不限於苯基、萘基。

【0055】術語“雜芳基”是指具有至少一個雜原子環成員（例如，1到4個雜原子，或較佳為1到3個雜原子）的單環或多環（例如稠合雙環）芳香族雜環，所述雜原子選自N、O和/或S。並且其中氮或硫雜原子可任選被氧化，並且氮雜原子可任選被季銨化。雜芳基可以連接在任何雜原子或碳原子上，產生穩定的結構。所述雜芳基較佳為5-14員雜芳基，所述5-14員雜芳基更進一步較佳為5-10員雜芳基或5-6員雜芳基。雜芳基的實例包括但不限於噻吩基、呋喃基、咪唑基、異惡唑基、惡唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、噠嗪基、吲哚基、氮雜吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并異惡唑基、苯并惡唑基、苯并吡唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基腺嘌呤基、喹啉基或異喹啉基。

【0056】術語“碳環基”指飽和的或不飽和的但不具有芳香性的環狀基團。根據其飽和度的不同，可包括“環烷基”、“環烯基”或“環炔基”。單環碳環基基團包括但不限於，環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷或環己烯等類似基團；多環碳環基包括螺環、稠環、橋環的碳環基。所述碳環基較佳為C_{3-14}碳環基，所述C_{3-14}

碳環基進一步較佳為C_{3-8}碳環基，所述C_{3-8}碳環基更進一步較佳為C_{3-6}碳環基，所述C_{3-8}碳環基更進一步較佳為C_{5-6}碳環基。

【0057】 術語“環烷基”，是指在環中僅含碳原子的飽和單環和多環系統，並且可以任選地被一至多個取代基取代。“環烷基”可具有包括橋環、稠環和螺環在內的環狀系統。環烷基的非限制性實例包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、螺[3.4]辛基、雙環[2.2.1]庚烷等。所述環烷基較佳為C_{3-14}環烷基，所述C_{3-14}環烷基進一步較佳為C_{3-8}環烷基，所述C_{3-8}環烷基更進一步較佳為C_{3-6}環烷基，所述C_{3-8}環烷基更進一步較佳為C_{5-6}環烷基。

【0058】 術語“雜環基”，在本發明中，除非另有說明，是指由碳原子和1-3個選自N、O或S的雜原子組成的未取代或取代的單環和多環系統，並且包括飽和的或不飽和的環狀系統以及具有不飽和部分和/或芳香部分的多環系統。其中氮或硫雜原子可以選擇性地被氧化，並且氮雜原子可以選擇性地被季銨化。該雜環基可以被連接到任何的雜原子或碳原子上以形成穩定的結構。應該理解，多環雜環烷基基團可具有包括稠環、橋環和螺環在內的環狀系統。所述雜環基較佳為3-14員雜環基，所述3-14員雜環基進一步較佳為3-8員雜環基或5-10員雜環基，所述3-8員雜環基更進一步較佳為3-6員雜環基，所述3-6員雜環基更進一步較佳為5-6員雜環基。本文中使用的雜環烷基基團可以任選地被一至多個取代基取代。這些雜環基的實例包括但不限於氮雜環丁烷基、吡咯烷基、呱啶基、呱嗪基、氧代呱嗪基、氧代呱啶基、氧雜環丁烷、四氫呋喃基、二氧戊環基、四氫咪唑基、四氫噻唑基、四氫惡唑基、四氫吡喃基、嗎啉基、硫代嗎啉基、硫代嗎啉基亞碸、硫代嗎啉基碸基和四氫惡二唑基。

【0059】 但是，在任何情況下，雜環基和碳環基都不會彼此交叉或相互包

含。因此，根據上述定義，如果至少一個全碳環與一個雜環基稠合形成一個二-、多-或螺-環，將仍然定義為雜環基。

【0060】另外，如果一個雜芳基與一個雜環基稠和形成一個二-、多-或螺-環，將定義為雜環基而不是雜芳基。

【0061】術語“取代的”是指基團中的一個或多個氫原子分別被相同的或者不同的取代基所取代。典型的取代基包括但不限於鹵素（F、Cl、Br或I）、C_{1-8}烷基、C_{3-12}環烷基、$-OR^1$、$-SR^1$、=O、=S、$-C(O)R^1$、$-C(S)R^1$、$=NR^1$、$-C(O)OR^1$、$-C(S)OR^1$、$-NR^1R^2$、$-C(O)NR^1R^2$、氰基、硝基、$-S(O)_2R^1$、$-O-S(O_2)OR^1$、$-O-S(O)_2R^1$、$-OP(O)(OR^1)(OR^2)$；其中R^1和R^2獨立地選自-H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基。在一些實施例中，取代基獨立地選自包含-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、-OH、三氟甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、叔丁氧基、$-SCH_3$、$-SC_2H_5$、甲醛基、$-C(OCH_3)$、氰基、硝基、$-CF_3$、$-OCF_3$、氨基、二甲基氨基、甲硫基、磺醯基和乙醯基的基團。

【0062】術語“藥學上可接受的鹽”是指從藥學上可接受的鹼或酸製備的鹽。當本發明提供的化合物是酸時，可以從藥學上可接受的鹼，包括無機鹼和有機鹼，方便地制得其相應的鹽。

【0063】本文所述的“氘代物”是指化合物或化學基團結構中的氫原子被其同位素氘部分或者全部替換時，所生成的化合物或基團。任何特別指定為“D”或“氘”的位置被理解為氘的富集度為50%、80%、90%、95%、98%或99%。“氘富集”是一種摩爾百分比，通過將所示位置處含氘化合物的數量除以所有化合物的總數來確定。當一個位置被指定為“H”或“氫”時，該位置具有天然豐度的氫。當一個位置對氫或氘的存在保持沉默時，該位置的氫處於其自然豐度。一個具體

的替代實施方案涉及本公開的化合物，其在一個或多個未具體指定為“D”或“氘”的位置處具有至少5%、10%、25%、50%、80%、90%、95%、98%或99%的氘富集度。在一些實施方式中，本文所述的任何化合物的一個或多個氫原子可以被氘取代以提供相應的經過標記或富集的化合物。

【0064】 本發明所述的“氘代的C_{1-6}烷基”是指"C_{1-6}烷基”結構中的氫原子被其同位素氘部分或者全部替換所得到的基團；“氘代甲基”是指甲基結構中的氫原子被其同位素氘部分或者全部替換所得到的基團。CD_3為甲基結構中的氫原子被其同位素氘全部替換所得到的基團。所述氘代的C_{1-6}烷基較佳為氘代的C_{1-3}烷基；所述氘代的C_{1-3}烷基較佳為氘代的甲基。

【0065】 由於式（I）所示化合物將作為藥物用途，較優地，使用一定純度，例如，至少為60%純度，比較合適的純度為至少75%，特別合適地純度為至少98%（%是重量比）。

【0066】 本發明化合物的藥物前體包含在本發明的保護範圍內。通常，所述藥物前體是指很容易在體內轉化成所需化合物的功能性衍生物。例如，本申請化合物的任何藥學上可接受的鹽、酯、酯的鹽或其它衍生物，其在向受體施用後能夠直接或間接地提供本申請的化合物或其具有藥學活性的代謝物或殘基。特別較佳的衍生物或前藥是在施用於患者時可以提高本申請化合物生物利用度的那些化合物(例如，可以使口服的化合物更易於被吸收到血液中)，或者促進母體化合物向生物器官或作用位點(例如腦部或淋巴系統)遞送的那些化合物。因此，本發明提供的治療方法中的術語“給藥”是指施用能治療不同疾病的本發明公開的化合物，或雖未明確公開但對受試者給藥後能夠在體內轉化為本發明公開的化合物。有關選擇和製備合適藥物前體衍生物的常規方法，已記載在例如《藥

物前體設計》（Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985）這類書中。

【0067】顯然的，一個分子中任何取代基或特定位置的變量的定義是獨立於分子中其他位置的。很容易理解，本領域技術人員可以通過現有技術手段及本發明中所述的方法來選擇本發明中的化合物的取代基或取代形式，以獲得化學上穩定且易於合成的化合物。

【0068】本發明所述化合物可能含有一個或多個不對稱中心，並可能由此產生非對映異構體和光學異構體。本發明包括所有可能的非對映異構體及其外消旋混合物、其基本上純的拆分對映異構體、所有可能的幾何異構體及其藥學上可接受的鹽。

【0069】上述式（I）沒有確切定義該化合物某一位置的立體結構。本發明包括式（I）所示化合物的所有立體異構體及其藥學上可接受的鹽。進一步地，立體異構體的混合物及分離出的特定的立體異構體也包括在本發明中。製備此類化合物的合成過程中，或使用本領域技術人員公知的外消旋化或差向異構化的過程中，制得的產品可以是立體異構體的混合物。

【0070】當式（I）所示化合物存在互變異構體時，除非特別聲明，本發明包括任何可能的互變異構體和其藥學上可接受的鹽，及它們的混合物。

【0071】當式（I）所示化合物及其藥學上可接受的鹽存在溶劑化物或多晶型時，本發明包括任何可能的溶劑化物和多晶型。形成溶劑化物的溶劑類型沒有特別的限定，只要該溶劑是藥學上可以接受的。

【0072】術語“組合物”，在本發明中，是指包括包含指定量的各指定成分的產品，以及直接或間接地由指定量的各指定成分的組合生產的任何產品。因此，含有本發明的化合物作為活性成分的藥物組合物以及製備本發明化合物的方法

也是本發明的一部分。

【0073】 此外，化合物的一些結晶形式可以多晶型存在，並且此多晶型包括在本發明中。另外，一些化合物可以與水（即水合物）或常見的有機溶劑形成溶劑化物，並且此類溶劑化物也落入本發明的範圍內。

【0074】 本發明提供的藥物組合物包括作為活性組分的式（I）所示化合物（或其藥學上可接受的鹽）、一種藥學上可接受的賦形劑及其他可選的治療組分或輔料。儘管任何給定的情況下，最適合的活性組分給藥方式取決於接受給藥的特定的主體、主體性質和病情嚴重程度，但是本發明的藥物組合物包括適於口腔、直腸、局部和不經腸道（包括皮下給藥、肌肉注射、靜脈給藥）給藥的藥物組合物。本發明的藥物組合物可以方便地以本領域公知的單位劑型存在和藥學領域公知的任何製備方法製備。

【0075】 本發明的藥物組合物可以採用任何製藥學上的方法製備。一般情況下，這種方法包括使活性組分和組成一個或多個必要成分的載體締合的步驟。一般情況下，所述藥物組合物經由活性組分與液體載體或精細分割的固體載體或兩者的混合物經過統一的密切的混合制得。另外，該產品可以方便地製備成所需要的外觀。

【0076】 因此，本發明的藥物組合物包括藥學上可接受的載體和式（I）所示化合物或其立體異構體、互變異構體，多晶型物、溶劑化物、其藥學上可接受的鹽、其藥物前體。式（I）所示化合物或其藥學上可接受的鹽，與其他一種或多種具有治療活性的化合物的聯合用藥也包括在本發明的藥物組合物中。

【0077】 本發明採用的藥物載體可以是，例如，固體載體、液體載體或氣體載體。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

【0078】為使上述內容更清楚、明確，本發明將用以下實施例來進一步闡述本發明的技術方案。以下實施例僅用於說明本發明的具體實施方式，以使本領域的技術人員能夠理解本發明，但不用於限制本發明的保護範圍。本發明的具體實施方式中，未作特別說明的技術手段或方法等為本領域的常規技術手段或方法等。

【0079】除非另有說明，本發明所有的一部分和百分比均按重量計算，所有溫度均指攝氏度。

【0080】實施例中使用了下列縮略語：

AcOH：冰醋酸；

$(Boc)_2O$：二碳酸二叔丁酯；

CNBr：溴化氰；

CMBP：氰基亞甲基三正丁基膦；

DCM：二氯甲烷；

DIEA/DIPEA：N,N-二異丙基乙胺；

Dioxane：二氧六環；

DMAP：4-二甲氨基吡啶；

DMF：N,N-二甲基甲醯胺；

EA/EtOAc：乙酸乙酯；

EtOH：乙醇；

Fe：鐵粉；

HATU：O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽；

LC-MS或LCMS：液相色譜-質譜；

Ruphos：2-雙環已基膦-2 ',6'-二異丙氧基聯苯；

STAB：三乙醯氧基硼氫化鈉；

t-BuONa：叔丁醇鈉；

TBAF：四丁基氟化銨；

TEA：三乙胺；

TFA：三氟乙酸；

THF：四氫呋喃；

TLC：薄層色譜；

Na_2CO_3：碳酸鈉；

K_2CO_3：碳酸鉀；

$Pd(Amphos)Cl_2$：雙(二-叔丁基(4-二甲氨基苯基)膦)二氯化鈀 (II)；

$Pd_2(dba)_3$：三(二亞苄基丙酮)二鈀；

Pd/C：鈀炭；

PE：石油醚；

Prep-HPLC：高效液相色譜；

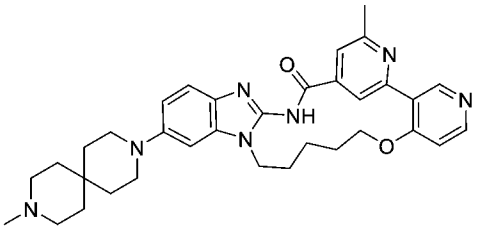
PLC：製備液相色譜；

Xphos：2-雙環已基膦-2',4',6'-三異丙基聯苯。

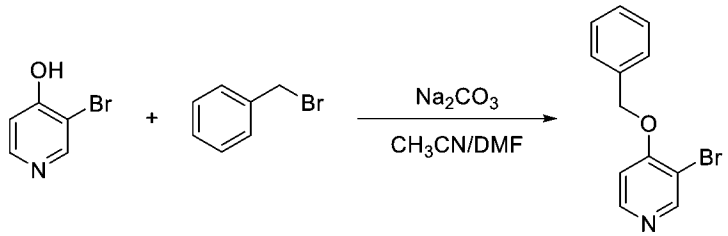
【0081】 實施例中所用的原料、試劑均可以從商業來源獲得或通過本領域的常規方法製備得到。

【0082】 實施例1 化合物1的合成

【0083】 *2^6-甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3，4)，2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮*



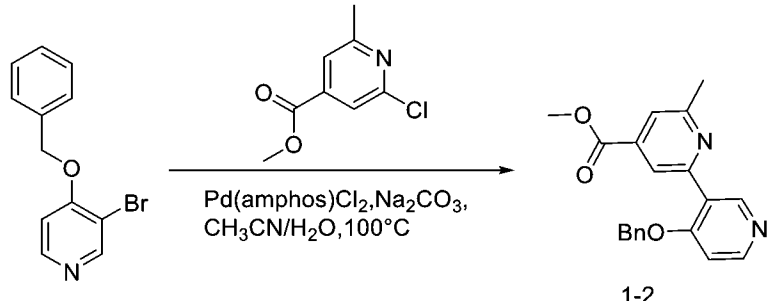
【0084】 步驟一：化合物1-1的合成



1-1

【0085】 將3-溴-4-羥基吡啶（1g，5.75mmol）和溴化苄（1.03g，6.03mmol）溶於乙腈（20mL）和DMF（5mL）中，加入碳酸鈉（1.22g，11.49mmol）。油浴加熱至80°C反應3小時。LCMS監測，反應完畢。降至室溫。加入100mL乙酸乙酯，用4×30mL飽和食鹽水洗滌。有機相乾燥，過濾，濃縮。柱層析純化（DCM/MeOH=15/1）。得產品化合物1-1（1.20g，收率79.05%）。MS:263.99$[M+H]^+$。

【0086】 步驟二：化合物1-2的合成

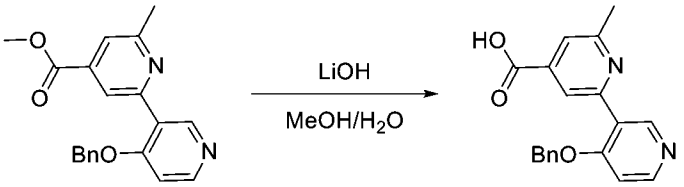


1-1

1-2

【0087】將化合物1-1（500mg，1.89mmol），2-氯-6-甲基異煙酸甲酯（1.05g，5.68mmol），聯硼酸頻那醇酯（1.45g，5.68mmol），Pd(Amphos)Cl_2（135mg，0.19mmol）和碳酸鈉（502mg，4.73mmol）分散於乙腈（15mL）和水（3mL）中。氮氣保護，油浴加熱至100℃反應2小時。LCMS監測，反應完畢。降至室溫。加入30mL水，用50mL乙酸乙酯萃取。有機相乾燥，過濾，濃縮。柱層析純化（DCM/MeOH=20/1）。得產品化合物1-2（200mg，收率31.60%）。MS:335.13$[M+H]^+$。

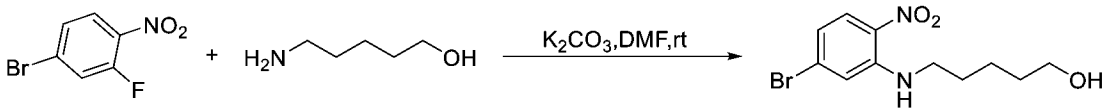
【0088】步驟三：化合物1-3的合成



1-2　　1-3

【0089】將化合物1-2（200mg，0.6mmol）溶於甲醇（6mL）中，加入氫氧化鋰（51mg，1.2mmol）和水（2mL）。室溫反應1小時。LCMS監測，反應完畢。加入6mL水，濃縮除去甲醇。用2mol/L 稀鹽酸調pH至6。體系濃縮。反相柱層析純化。（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈; 乙腈由10-40%，15mins）。得產品1-3（110mg，收率：57.41%）。MS:321.12$[M+H]^+$。

【0090】步驟四：化合物1-4的合成

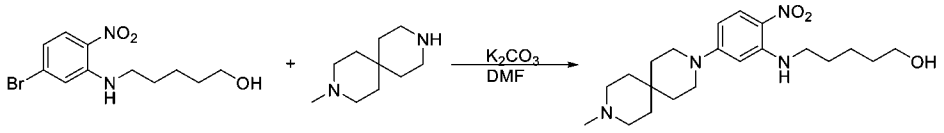


1-4

【0091】在反應瓶中，將4-溴-2-氟-1-硝基苯（1.00 g，4.55 mmol），5-氨基戊烷-1-醇（0.52 g，5.00 mmol），碳酸鉀（1.88 g，13.64 mmol），DMF（10mL）混合均勻，室溫攪拌過夜，將反應液倒入到50 mL冰水中，過濾，濾餅用3 x15 mL

水淋洗，真空乾燥得到產品化合物1-4(1.2 g，產率：87.01%)。MS:303.03,305.03 $[M+H]^+$

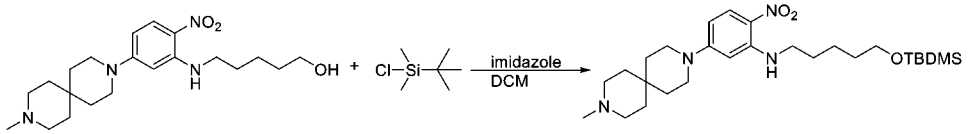
【0092】步驟五：化合物1-5的合成



1-4　　1-5

【0093】在反應瓶中，將化合物1-4（24.00 g，90.91 mmol）、2-甲基-2,7-二氮螺環[3.5]壬烷（15.61 g，92.78 mmol）、無水碳酸鉀（25.64 g，185.55 mmol）溶於DMF(200 mL)中，加熱至120°C攪拌6.5h。LCMS監控，原料反應完全，停止攪拌。將反應液降至室溫，倒入1 L水中，室溫攪拌1h，過濾，收集濾餅，將濾液用乙酸乙酯萃取兩次，合併有機相，水洗三次，飽和食鹽水洗一次，乾燥，過濾，濃縮，殘餘物和濾餅合併，加入200 mL乙酸乙酯打漿，過濾，濾餅用乙酸乙酯淋洗，收集濾餅，烘乾得到化合物1-5 (24.15 g，產率：75.35 %)，黃色固體。MS: 391.26 $[M+H]^+$

【0094】步驟六：化合物1-6的合成

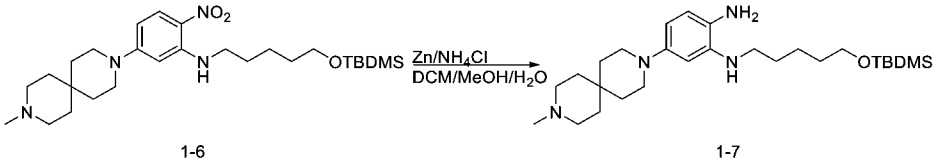


1-5　　1-6

【0095】於500 mL單口瓶中將化合物1-5(16.00 g，40.97 mmol)，咪唑(5.58 g，61.46 mmol)，溶於二氯甲烷(240 mL)中，冰浴下滴加化合物TBDMSCl（9.26 g，61.46 mmol），加畢，升至室溫攪拌12h。LCMS監控，反應完全，停止攪拌。將反應液中加入300 mL水淬滅，攪拌分層，收集DCM相，再水洗一次，飽和食鹽水洗一次，乾燥，過濾，濃縮。殘餘物拌矽膠過Flash矽膠柱純化（A：DCM，B：MeOH, 相由0-20%，15mins）。得到化合物1-6 (19.64 g，產率：94.96 %)黃

色油狀。MS: 505.35 $[M+H]^+$

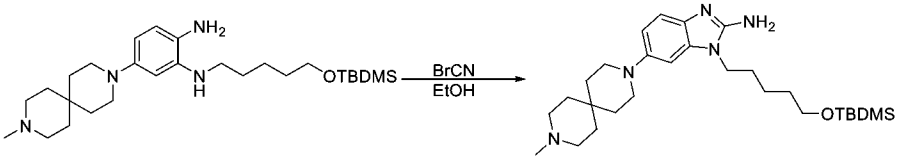
【0096】步驟七：化合物1-7的合成



1-6　　1-7

【0097】於1000 mL單口瓶中，將化合物1-6（15.00 g，29.72 mmol)溶於DCM/MeOH/H_2O(100 mL/100 mL/150 mL)，冰浴下加入鋅粉（10.00 g，297.16 mmol）、氯化銨（15.89 g，297.16 mmol），加完室溫反應3h。LCMS監控，原料反應完畢，停止反應。墊矽藻土抽濾，濾餅用二氯甲烷淋洗，收集濾液，分層，收集二氯甲烷相，水洗兩次，飽和食鹽水洗一次，乾燥，過濾，濃縮得到化合物1-7 (13.26 g，收率：94.00%)。MS:475.38 $[M+H]^+$

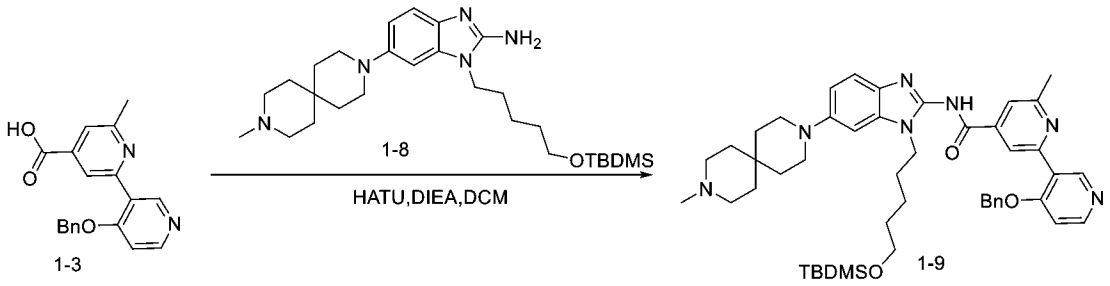
【0098】步驟八：化合物1-8的合成



1-7　　1-8

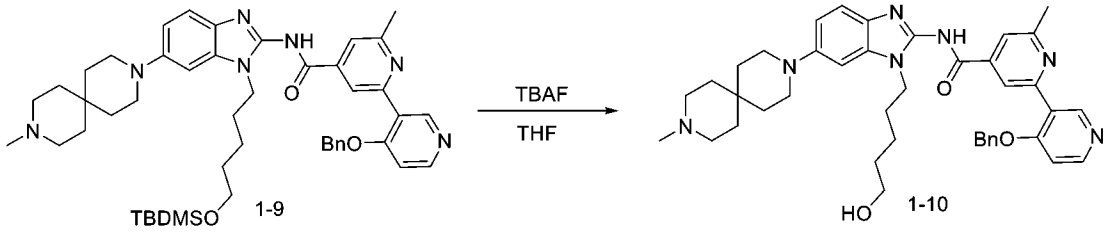
【0099】於250mL單口瓶中，將化合物1-7 (8.00 g，16.85 mmol)溶於無水乙醇(100 mL)中，冰浴下加入溴化氰(3.14 g，20.22 mmol)固體，加畢繼續冰浴攪拌2h。LCMS監控原料反應完全。在反應液中加入碳酸鉀水溶液（0.5 N）和DCM，攪拌分層，收集二氯甲烷相，水洗兩次，飽和食鹽水洗一次，乾燥，過濾，濃縮。殘餘物過Flash C18反相柱純化（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈; 乙腈由0-50%，15mins）得到化合物1-8 (3.80 g，收率：45.12%)。MS:500.37 $[M+H]^+$

【0100】步驟九：化合物1-9的合成



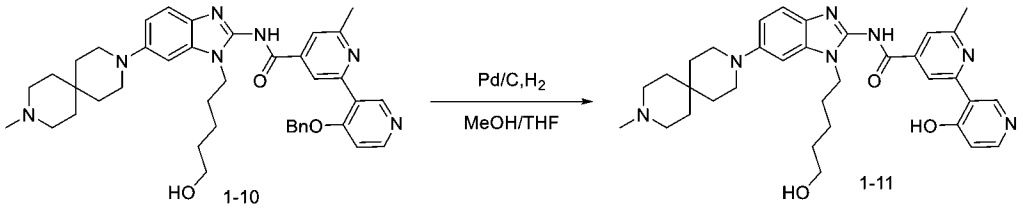
【0101】將化合物1-3（90mg，0.28mmol），化合物1-8（141mg，0.28mmol）和HATU（118mg，0.31mmol）溶於DCM（3mL）中。攪拌，降溫。0℃下加入DIEA（91mg，0.70mmol）。加料完畢後，自然升至室溫反應2小時。LCMS監測，反應完畢。加入30mL DCM，用20mL飽和食鹽水洗滌。有機相乾燥，過濾，濃縮。得粗品化合物1-9（300mg）。MS:802.48[M+H]$^+$。

【0102】步驟十：化合物1-10的合成



【0103】將化合物1-9（300mg，0.37mmol）溶於THF（8mL）中，加入TBAF（1mL）。油浴加熱至60℃反應6小時。LCMS監測，反應完畢。體系直接濃縮。通過Flash C18反相柱純化（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈; 乙腈由0-100%，20mins）。得產品1-10（200mg，收率77.74%）。MS:688.39[M+H]$^+$。

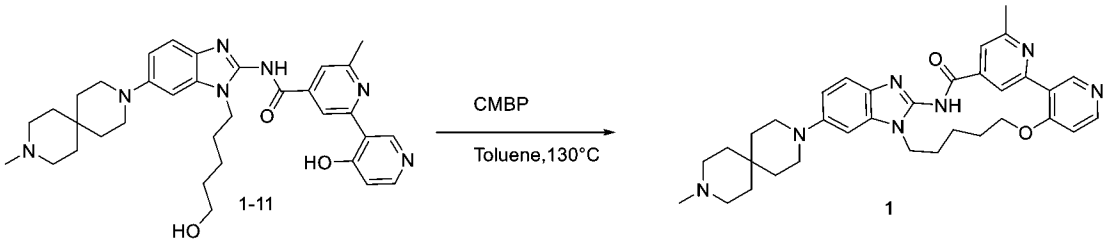
【0104】步驟十一：化合物1-11的合成



【0105】將化合物1-10（170mg，0.25mmol）溶於甲醇（6mL）和THF（2mL）中，加入鈀碳（132mg）。置換氫氣。室溫反應12小時。LCMS監測，反應完畢。

體系墊矽藻土過濾。濾液濃縮。通過Flash C18反相柱純化（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈; 乙腈由0-80%，15mins），得產品化合物1-11（100mg，收率：67.70%）。MS:598.34[M+H]$^+$。

【0106】步驟十二：化合物1的合成

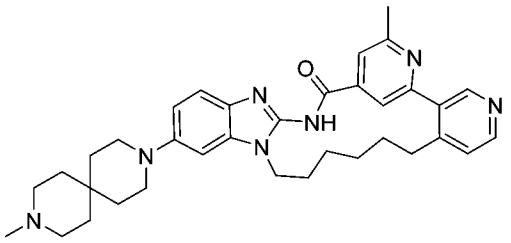


【0107】將化合物1-11（100mg，0.17mmol）溶於甲苯（2mL）中，加入CMBP（130mg，0.54mmol）。油浴加熱至130°C反應1小時。LCMS監測，反應完畢。降至室溫。體系直接濃縮。通過Prep-HPLC純化，色譜柱 luna C18，30*250 mm，流動相（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈; 乙腈由17-50%，20mins）。得產品化合物1（15mg，收率：16%）。MS:580.33[M+H]$^+$。

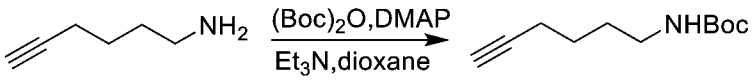
【0108】^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.23 (dt, J = 44.5, 5.3 Hz, 4H), 3.16 (dd, J = 11.4, 5.7 Hz, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.57 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.01 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 1.91 (dp, J = 19.3, 6.8, 5.6 Hz, 4H), 1.61 (d, J = 6.1 Hz, 9H).

【0109】實施例2 化合物2的合成

【0110】*2^6-甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮*



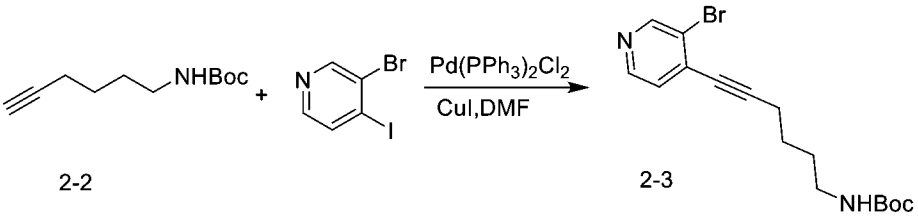
【0111】步驟一：化合物2-2的合成



2-1　　2-2

【0112】於250mL單口瓶中將化合物2-1(5.0g，51.46mmol)，$(Boc)_2O$ (13.48g，61.7的5mmol)，TEA(15.62g，154mmol)， DMAP(1.26g，10.29mmol)加入1,4-二氧六環(80mL)中，室溫攪拌5h。TLC監控反應完全，濃縮，柱層析純化（二氯甲烷：甲醇=40：1）。得到化合物2-2 (9.83g，產率：96.85%)。MS:198.14$[M+H]^+$

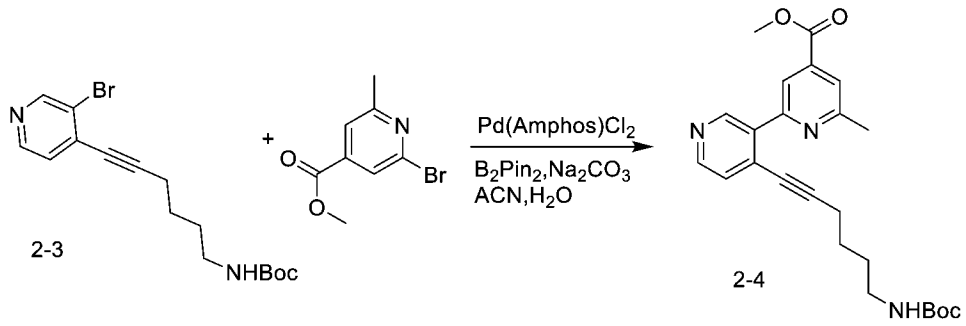
【0113】步驟二：化合物2-3的合成



2-2　　2-3

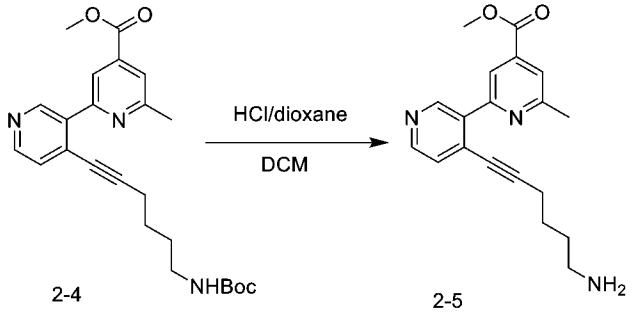
【0114】於250mL反應瓶中，將化合物2-2（9.83 g，49.84 mmol），3-溴-4-碘吡啶（16.98 g，59.81 mmol），雙(三苯基膦)二氯化鈀（7.00 g，9.97 mmol），CuI(4.75g,24.92mmol)，DMF（80mL）混合均勻，氮氣保護下，加熱至100°C反應4h，冷卻，將反應液中加入200 mL EA， 200 mL水萃取，分液，有機層用飽和食鹽水（200mL*3）洗滌，有機層乾燥，過濾，濾液濃縮，殘餘物柱層析分離純化，洗脫劑為PE:EA=2:1，洗脫液濃縮即得產品化合物2-3 (13.81 g，產率：78.42%)。MS:353.08,355.08 $[M+H]^+$

【0115】步驟三：化合物2-4的合成



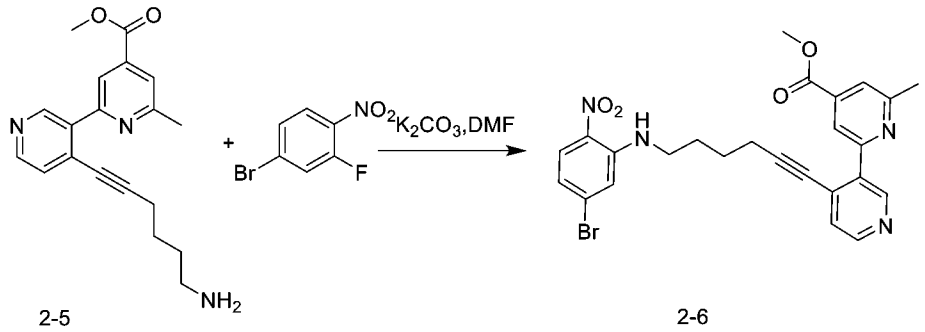
【0116】於250mL反應瓶中，將化合物2-3（10.0 g，28.31 mmol），2-溴-6-甲基異煙酸甲酯（14.32 g，62.27 mmol），$Pd(Amphos)_2Cl_2$（1.60 g，2.26 mmol），B_2Pin_2(14.38g, 56.62mmol)，碳酸鈉（9.00g，84.93mmol），乙腈（100mL）,水（20mL）混合均勻，氮氣保護下，加熱至100°C反應2h，冷卻，減壓蒸出溶劑，殘餘物用200mL DCM溶解，依次用水（200 mL）和飽和食鹽水（200mL）洗滌，有機層乾燥，過濾，濾液濃縮，殘餘物柱層析分離純化，洗脫劑為DCM:MeOH=25:1，洗脫液濃縮即得產品化合物2-4 (5.18 g，產率：43.22%)。MS:424.22 $[M+H]^+$

【0117】步驟四：化合物2-5的合成



【0118】將化合物2-4（5.00g，11.81mmol）加入DCM（20mL）中，攪拌溶解。滴加氯化氫的1，4-二氧六環溶液（4M，30mL）。加入完畢，室溫攪拌反應1小時。LCMS監控至反應完全，濃縮，所得粗品化合物2-5（4.10g），直接用於下一步反應。MS：324.16$[M+H]^+$

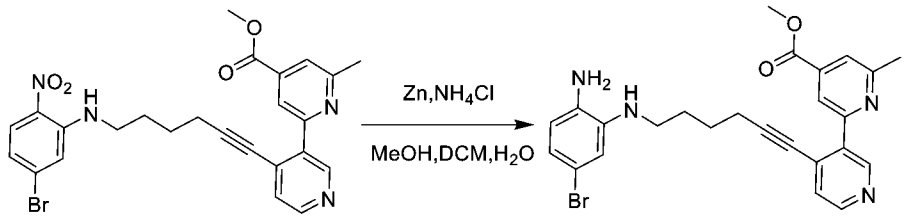
【0119】步驟五：化合物2-6的合成



2-5　　2-6

【0120】於100mL反應瓶中，將化合物2-5（4.10 g，11.81 mmol），4-溴-2-氟-1-硝基苯（3.12 g，14.17 mmol），碳酸鉀（4.90 g，35.43 mmol），DMF（20mL）混合均勻，加熱至50°C反應過夜，冷卻，將反應液中加入100 mL EA， 100 mL水萃取，分液，有機層用飽和食鹽水（100mL*3）洗滌，有機層乾燥，過濾，濾液濃縮，殘餘物柱層析分離純化，洗脫劑為DCM:MeOH=18:1，洗脫液濃縮即得產品化合物2-6 (5.45 g，產率：88.2%)。MS:523.09,525.09 $[M+H]^+$

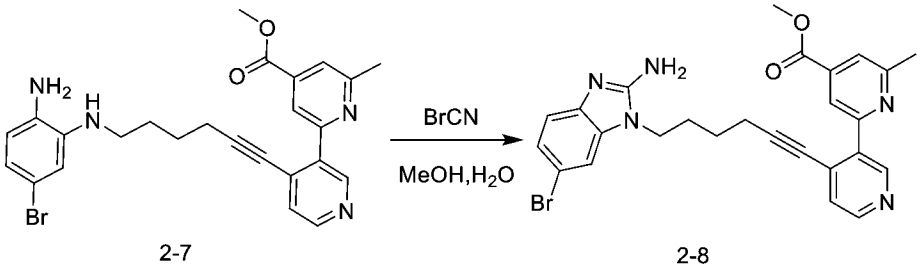
【0121】步驟六：化合物2-7的合成



2-6　　2-7

【0122】於100 mL單口瓶中，將化合物2-6（2.48 g，4.73 mmol)溶於DCM/MeOH/H_2O(20 mL/10 mL/20 mL)，冰浴下加入鋅粉（2.47 g，37.84 mmol）、氯化銨（5.06 g，94.6 mmol），加完升至室溫反應4h。LCMS監控，原料反應完畢，停止反應。後處理：抽濾，濾餅用二氯甲烷和甲醇淋洗，收集濾液，分層，收集有機相，水洗兩次，飽和食鹽水洗一次，乾燥，過濾，濃縮得到化合物2-7 (2.22 g，收率：95.20%)。MS:493.12,495.12 $[M+H]^+$

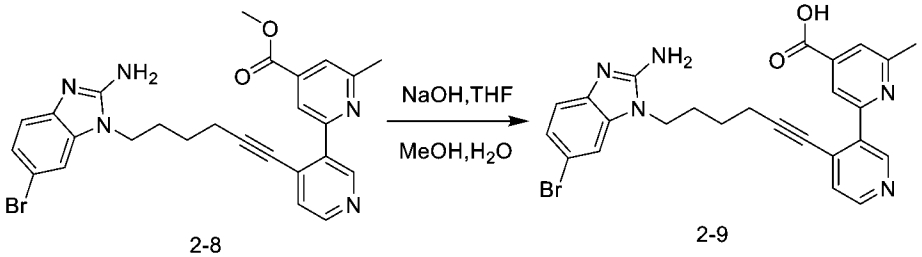
【0123】步驟七：化合物2-8的合成



2-7　　2-8

【0124】於100mL單口瓶中，將化合物2-7 (2.22 g，4.50 mmol)溶於無水甲醇(30 mL)和水（6mL）中，20°C下加入溴化氰(0.52 g，4.95 mmol)固體，加畢後此溫度下攪拌4h。LCMS監控原料反應完全。在反應液中加入碳酸氫鈉水溶液（0.5 N）和DCM，攪拌分層，收集有機相，水洗兩次，飽和食鹽水洗一次，乾燥，過濾，濃縮。殘餘物拌矽膠過Flash 柱層析（洗脫劑為DCM:MeOH=12:1）得到化合物2-8 (1.99 g，收率：85.4%)。MS:518.11,520.11$[M+H]^+$

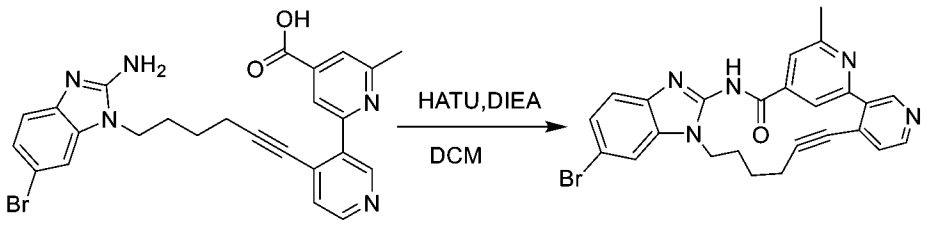
【0125】步驟八：化合物2-9的合成



2-8　　2-9

【0126】將化合物2-8（1.99 g，3.84mmol）溶於甲醇（8mL）和四氫呋喃（8mL）中，加入氫氧化鈉（0.31 g，7.68mmol）和水（8mL）。室溫反應2小時。LCMS監測，反應完畢。濃縮除去甲醇和四氫呋喃。用2N稀鹽酸調pH至7。體系濃縮。通過Flash C18反相柱純化（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈; 乙腈由10-100%，20mins）。得產品化合物2-9（1.89g，收率：97.8%）MS:504.10，506.10$[M+H]^+$。

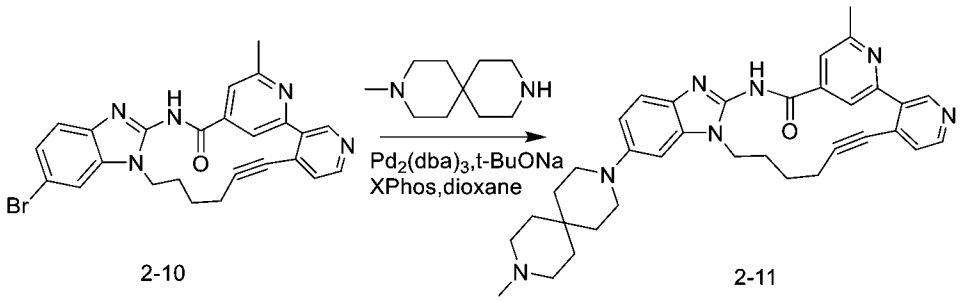
【0127】步驟九：化合物2-10的合成



2-9　　2-10

【0128】將化合物2-9（1.89g，3.75mmol）溶於DCM（30mL）中。攪拌，降溫。0℃下加入HATU（1.43g，3.75 mmol）、DIEA（3.1mL，18.75mmol）。加料完畢後，此溫度下繼續攪拌2小時。LCMS監測，反應完畢。加入30mL DCM，依次用50mL水和50mL飽和食鹽水洗滌。有機相乾燥，過濾，濃縮。殘餘物拌矽膠過Flash 柱層析（洗脫劑為DCM:MeOH=15:1）得到化合物2-10(0.99 g，收率：54.32%)。MS:486.09，488.09 $[M+H]^+$

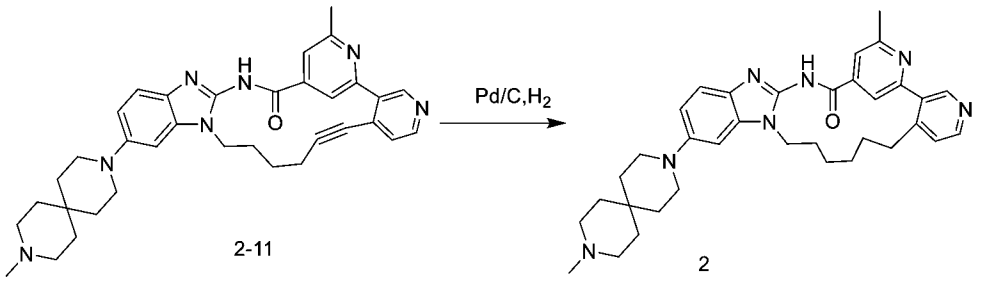
【0129】步驟十：化合物2-11的合成



2-10　　2-11

【0130】將化合物2-10（0.99 g，2.03mmol）加入到反應瓶中，加入無水二氧六環（20 mL）作為溶劑，再依次加入叔丁醇鈉（0.39g，4.06 mmol），Xphos（195 mg，0.41 mmol），Pd_2（dba）$_3$（183 mg，0.2 mmol），3-甲基-3,9-二氮雜螺[5,5]十一烷（0.68 g，4.06 mmol），通氮氣置換，100℃反應3小時。送LCMS監控反應，停止加熱，減壓蒸出溶劑，殘餘物拌矽膠過Flash 柱層析（洗脫劑為DCM:MeOH=12:1）得到化合物2-11(0.81 g，收率：69.45%)。MS:574.32 $[M+H]^+$

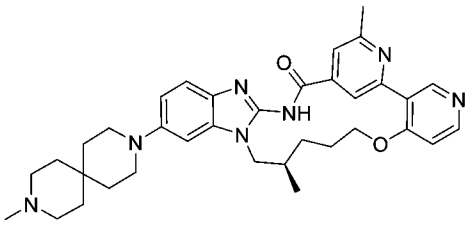
【0131】步驟十一：化合物2的合成



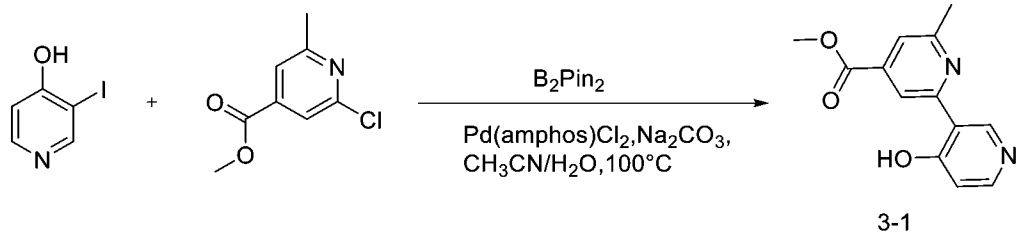
【0132】將化合物2-11（100mg , 0.174mmol）加入MeOH（8mL）中，然後加入15% Pd/C（15mg）。加入完畢，氫氣置換3次，室溫攪拌反應2小時。LCMS監控至反應完全。停止反應，過濾，濾餅用甲醇淋洗，濾液濃縮，通過Prep-HPLC製備，色譜柱 luna C18，30*250 mm，流動相（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈; 乙腈由17-50%，20mins）得產品化合物2（53mg，52.34%），MS:578.35$[M+H]^+$

【0133】實施例3 化合物3的合成

【0134】*(R)-2^6,7-二甲基-5^6-(9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮*



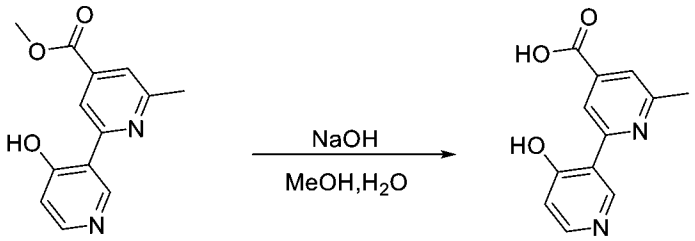
【0135】步驟一：化合物3-1的合成



【0136】將 4-羥基-3-碘吡啶（15 g，67.87mmol），2-氯-6-甲基異煙酸甲酯（25 g，135.74mmol），聯硼酸頻那醇酯（52g，203.61mmol），Pd(amphos)Cl_2（4.7 g，6.8mmol）和碳酸鈉（28 g，203mmol）分散於乙腈（900 mL）和水（90

mL）中。氮氣保護，油浴加熱至100°C反應2小時。LCMS監測，反應完畢。降至室溫。加入1 L水，用1N稀鹽酸調pH值至中性，用500mL乙酸乙酯萃取3遍。合併有機相，乾燥，濃縮。柱層析純化（DCM/MeOH=10/1）。得產品3-1（10g，收率62%）。MS:245.08[M+H]$^+$。

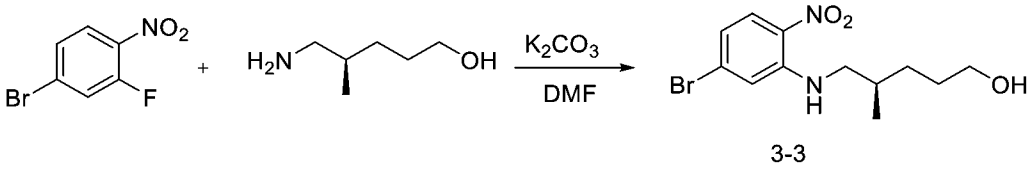
【0137】步驟二：化合物3-2的合成



3-1　　3-2

【0138】將化合物3-1（10 g，40.98 mmol）加入甲醇（100 mL）中，滴加NaOH（3.28 g，81.97 mmol，溶於20 mL 水）水溶液，加畢室溫反應1h，LCMS監控反應完全，1 N HCl調節pH為4，有大量固體析出，過濾，烘乾得到產品化合物3-2(7.22 g，產率：76%)。MS:231.07[M+H]$^+$

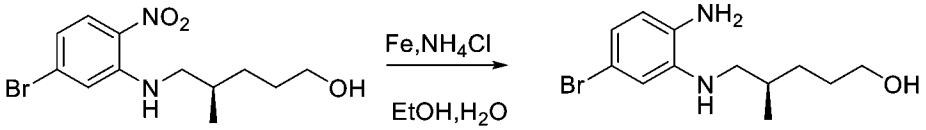
【0139】步驟三：化合物3-3的合成



3-3

【0140】化合物3-3的合成方法和化合物1-4的合成方法相同，只是將5-氨基戊烷-1-醇替換為（R）-5-氨基-4-甲基戊烷-1-醇。化合物3-3的MS:317.04,319.04[M+H]$^+$

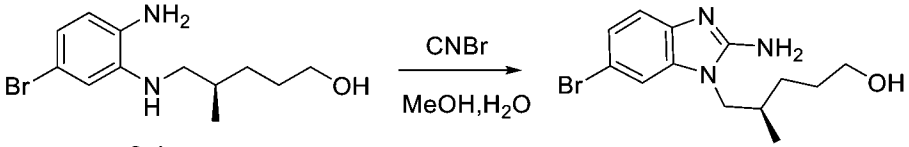
【0141】步驟四：化合物3-4的合成



3-3 3-4

【0142】將化合物3-3（2.90 g，9.14 mmol），鐵粉（2.55 g，45.72 mmol），氯化銨（2.45 g，45.72 mmol），乙醇（30 mL），H_2O（10 mL）混合均勻，60℃反應1h，LCMS監控反應完全，過濾，旋乾，柱層析DCM/MeOH=10/1得到產品化合物3-4（2.60 g，產率：99%）。MS:287.07,289.07$[M+H]^+$

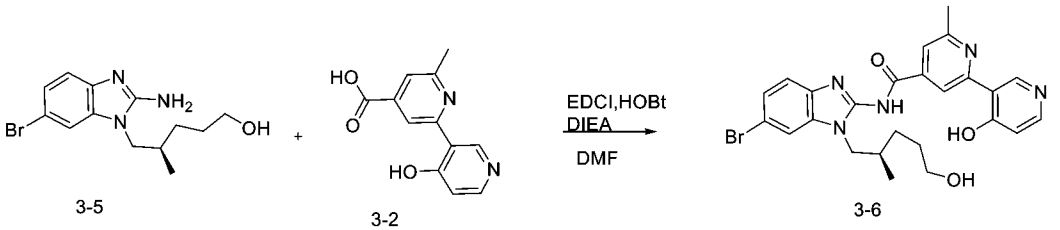
【0143】步驟五：化合物3-5的合成



3-4 3-5

【0144】將化合物3-4（2.60 g，9.05 mmol），溴化氰（1.15 mg，10.86 mmol），甲醇（30 mL），水（6 mL）混合均勻，60℃反應0.5h，LCMS監控反應完全，調節pH為8，3 x 50 mL DCM萃取，旋乾的到產品化合物3-5(2.70 mg，產率：95%)。MS:312.06,314.06$[M+H]^+$

【0145】步驟六：化合物3-6的合成

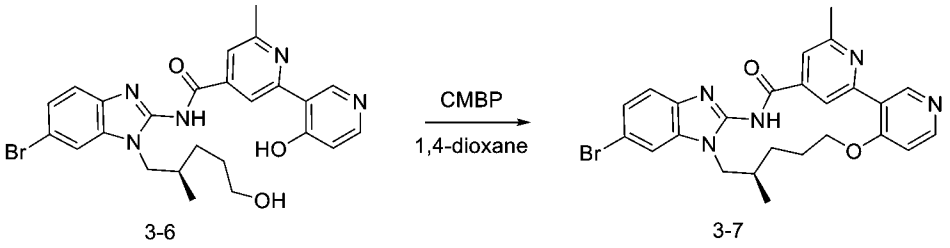


3-5 3-2 3-6

【0146】將化合物3-5（0.40 g，1.28 mmol），化合物3-2（0.35 g，1.54 mmol），DIEA（1.06 mL，6.41 mmol）加入DMF（8 mL）中，加入HOBt（0.26 mg，1.92 mmol）和EDCI（0.37 g，1.92 mmol），60℃反應1h，LCMS監控反應完全，加入200 mL水萃滅反應，3 x 10 mL DCM萃取，無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾，PTLC

純化（DCM/MeOH=15/1），得到產品化合物3-6 (0.16 g，產率：23.8%)。MS:524.12,526.12[M+H]$^+$

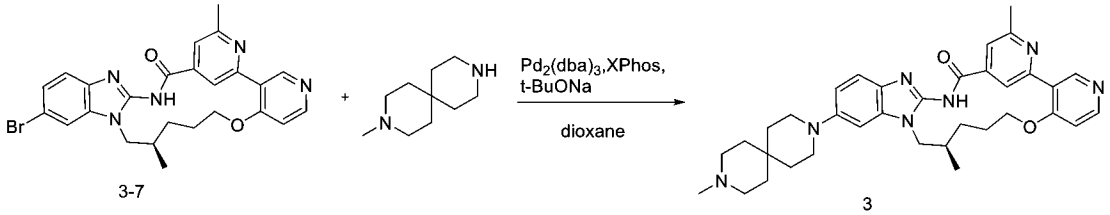
【0147】步驟七：化合物3-7的合成



3-6　　3-7

【0148】將化合物3-6（150 mg，0.29 mmol）加入二氧六環（4 mL）中，加入CMBP（1380 mg，5.72 mmol）。油浴加熱至110℃反應2小時。LCMS監測，反應完畢。降至室溫。體系直接濃縮。通過PTLC純化（DCM/MeOH=15/1）。得產品化合物3-7（70 mg，收率：48%）。MS:506.11,508.11[M+H]$^+$

【0149】步驟八：化合物3的合成

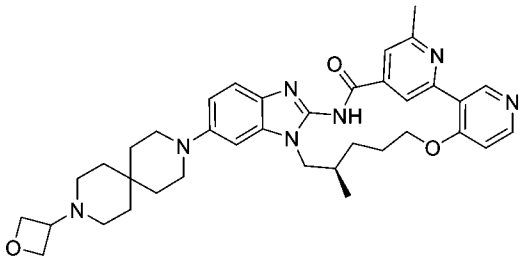


3-7　　3

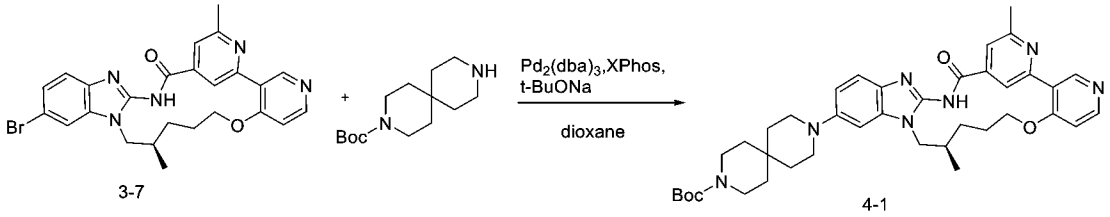
【0150】化合物3的合成方法和化合物2-11 的合成方法相同，只是將化合物2-10替換為化合物3-7，得到的粗品經prep-HPLC純化，色譜柱 luna C18，30*250 mm，流動相（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈; 乙腈由17-50%，20mins），得到化合物3。MS:594.35[M+H]$^+$

【0151】實施例4 化合物4的合成

【0152】*(R)-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(氧雜環丁烷-3-基)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮*

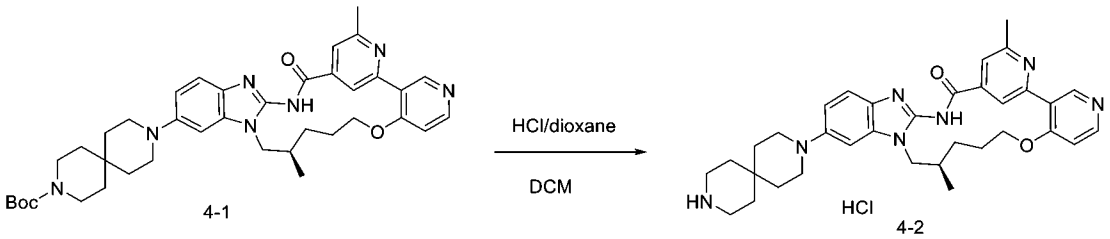


【0153】步驟一：化合物4-1的合成



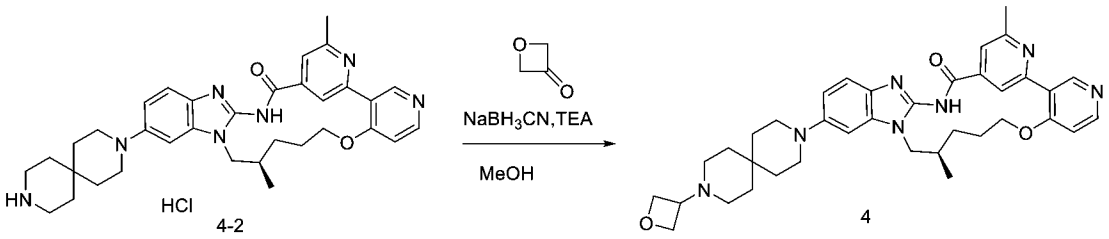
【0154】化合物4-1的合成方法和化合物3 的合成方法相同，只是將3-甲基-3,9-二氮雜螺[5,5]十一烷替換為3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸叔丁酯，得到化合物4-1。MS: 636.36 $[M+H]^+$

【0155】步驟二：化合物4-2的合成



【0156】於100 mL反應瓶中，加入化合物4-1 (7.2 g，10.59 mmol)，DCM（70 mL），室溫下滴加鹽酸二氧六環溶液（26.48 mL，105.91 mmol，4M），室溫反應2h，LCMS監控：原料反應完全，停止攪拌。將反應液直接過濾，濾餅用二氯甲烷淋洗兩次，再用正己烷淋洗一次，收集濾餅，乾燥，得到產物化合物4-2（6.50 g，產率：99.6%）。MS:580 $[M+H]^+$

【0157】步驟三：化合物4的合成

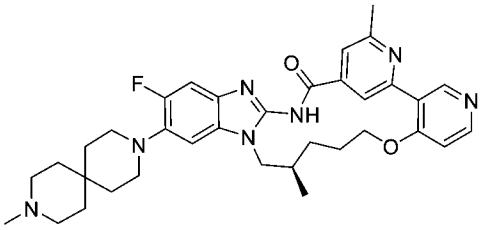


【0158】 於100 mL單口瓶中，將化合物4-2 (3.50 g，5.68 mmol)溶於無水甲醇（30 mL）中，然後依次加入三乙胺（1.72 g，17.04 mmol），3-氧雜環丁酮（4.09 g，56.80 mmol），氰基硼氫化鈉（7.14 g，113.60 mmol），攪拌混合均勻，升溫至60℃反應1h，LCMS監控原料反應完全，停止攪拌。將反應液降至室溫，加入二氯甲烷（150mL），,飽和碳酸鈉水溶液洗兩次，水一次，飽和食鹽水洗一次，乾燥，過濾，濾液濃縮，濃縮過程中加入乙腈套蒸兩次，過濾，濾餅用少量乙腈淋洗，收集濾餅，乾燥，得到產物化合物4(1.91g，產率：47.84%)。MS:636 $[M+H]^+$

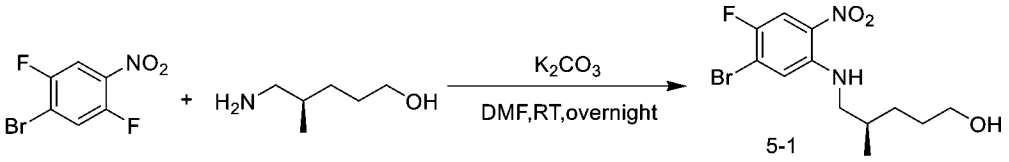
【0159】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.40 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.23 (td, J = 10.8, 6.8 Hz, 2H), 4.08 (dd, J = 14.0, 2.8 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 13.8, 6.6 Hz, 1H), 3.38 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.12 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.30 – 2.22 (m, 2H), 2.19 (q, J = 8.3, 5.7 Hz, 4H), 2.03 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 4.4 Hz, 0H), 1.70 (s, 1H), 1.56 (t, J = 5.7 Hz, 5H), 1.48 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

【0160】 實施例5 化合物5的合成

【0161】 *(R)-5^5-氟-2^6，7-二甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮*

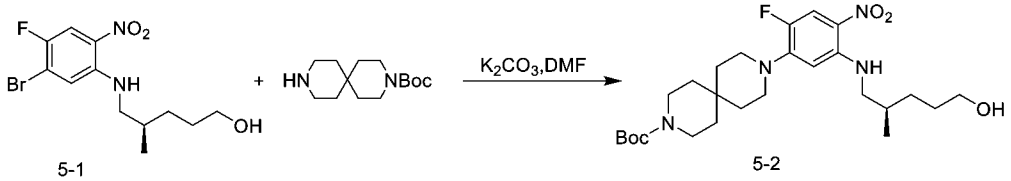


【0162】步驟一：化合物5-1的合成



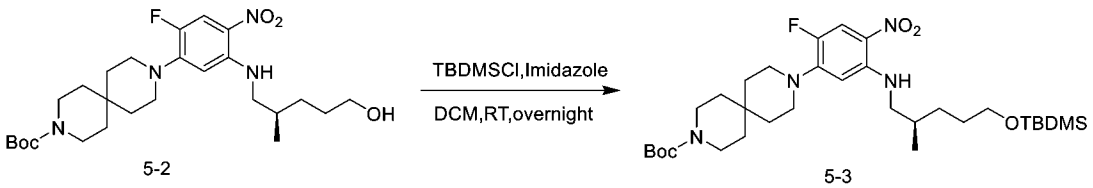
【0163】化合物5-1的合成方法與化合物3-3相同，只是將4-溴-2-氟-1-硝基苯替換為4-溴-2,5-二氟硝基苯，化合物5-1的MS:335.03，337.03 $[M+H]^+$

【0164】步驟二：化合物5-2的合成



【0165】於500 mL單口瓶中，將化合物5-1（10.25 g，30.58 mmol）、3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸叔丁酯（11.67 g，45.87 mmol）、無水碳酸鉀（10.57 g，76.45 mmol）溶於DMF(200 mL)中，加熱至100°C攪拌8h。LCMS監控，原料反應完全，停止攪拌。將反應液降至室溫，倒入600 mL水中，室溫攪拌1h，過濾，收集濾餅，濾餅柱層析純化DCM：MeOH=50:1-15:1，得到化合物5-2 (13.00 g，產率：83.58 %)，黃色固體。MS: 509.31 $[M+H]^+$

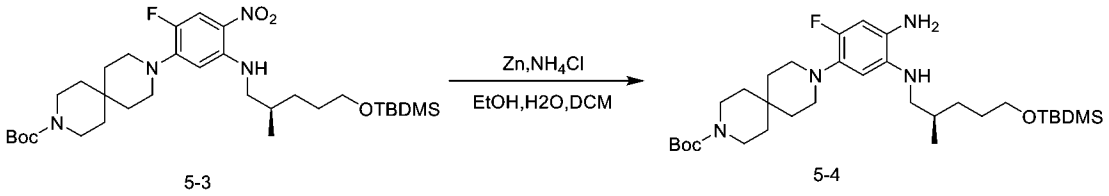
【0166】步驟三：化合物5-3的合成



【0167】於100 mL單口瓶中將化合物5-2(2.00 g，3.93 mmol)，咪唑(0.54 g，

7.86 mmol)，溶於二氯甲烷(50 mL)中，冰浴下加入化合物TBDMSCl（0.71 g，4.72 mmol），加畢，升至室溫攪拌過夜。LCMS監控，反應完全，停止攪拌。將反應液倒入100 mL水中淬滅，攪拌分層，收集DCM相，水洗一次，飽和食鹽水洗一次，乾燥，過濾，濃縮。殘餘物拌矽膠過Flash矽膠柱純化（A：PE，B：EtOAc, B相由0-30%，15mins）。得到化合物5-3 (2.10 g，產率：85.74 %)。MS: 623.39 $[M+H]^+$

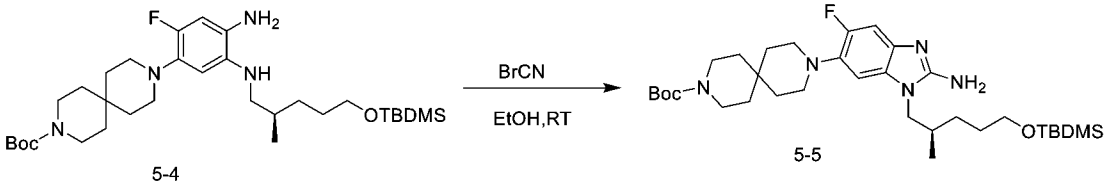
【0168】步驟四：化合物5-4的合成



5-3　　5-4

【0169】化合物5-4的合成方法與化合物1-7相同，只是將化合物1-6換為化合物5-3，化合物5-4的MS:593.42 $[M+H]^+$

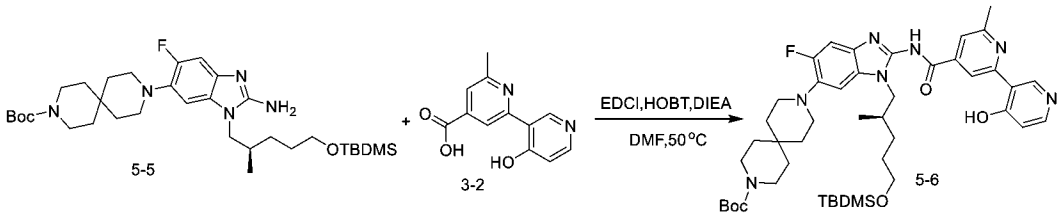
【0170】步驟五：化合物5-5的合成



5-4　　5-5

化合物5-5的合成方法與化合物1-8相同，只是將化合物1-7換為化合物5-4，化合物5-5的MS:618.41 $[M+H]^+$

【0171】步驟六：化合物5-6的合成

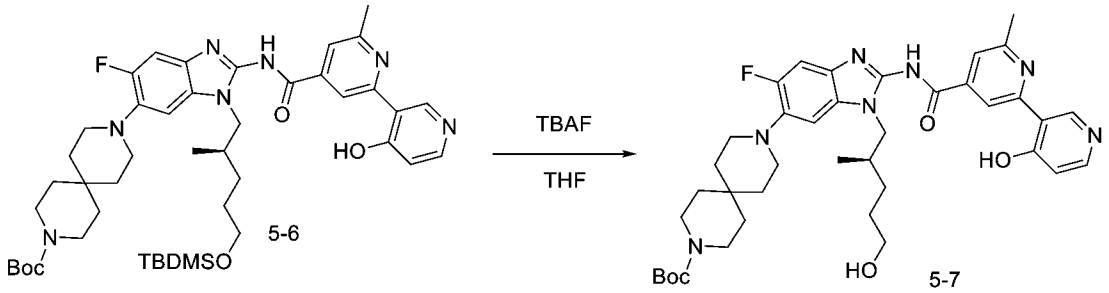


5-5　　3-2　　5-6

【0172】將化合物5-5（1.70 g，2.75 mmol），化合物3-2（0.63g，2.75 mmol），EDCI（1.58 g，8.25 mmol），HOBt（1.12 g，8.25 mmol），DIEA（1.78 g，13.76

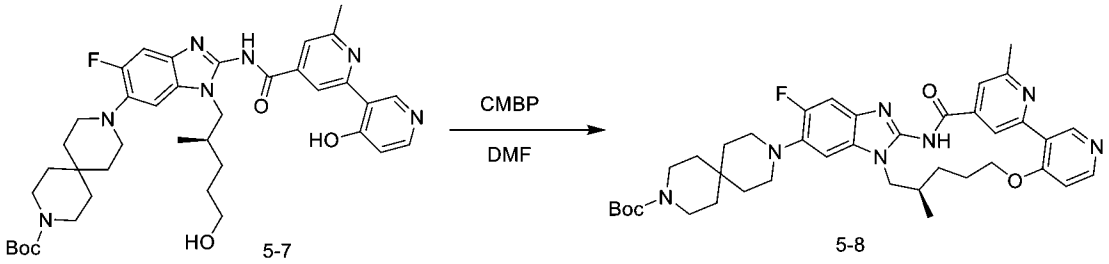
mmol），DMF（15 mL）混合均勻，40°C反應2h，LCMS監控反應完全，將反應體系倒入100 mL冰水中，3 x 50 mL DCM萃取，旋乾柱層析DCM/MeOH=30/1得到產品化合物5-6(1.70 g，產率：74.44%)。MS:830.47[M+H] $^+$

【0173】步驟七：化合物5-7的合成



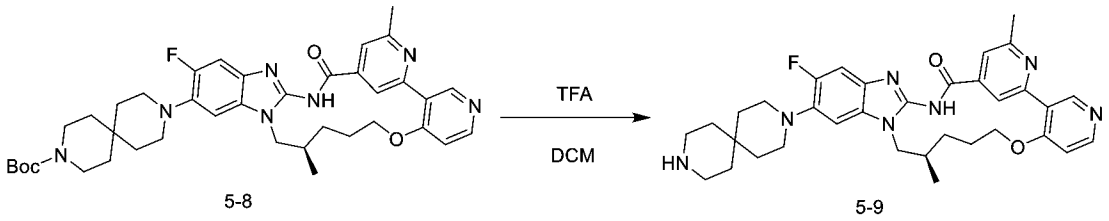
【0174】將化合物5-6（1.60 g，1.93 mmol），TBAF（5.78 mL，1 mol/L），THF(10 mL)混合均勻，70°C反應4h，LCMS監控反應完全，旋乾，用50 mL的水打漿3次，過濾，濾餅3 x15 mL水淋洗，真空乾燥濾餅得到產品化合物5-7 (1.15 g，產率：83.35%)。MS:716.39[M+H] $^+$

【0175】步驟八：化合物5-8的合成



【0176】將化合物5-7（300 mg，0.42 mmol）溶於DMF（3 mL）中，加入CMBP（1011 mg，4.19 mmol）。油浴加熱至110°C反應2小時。LCMS監測，反應完畢。降至室溫。體系直接濃縮。通過Prep-HPLC純化，色譜柱 luna C18，30*250 mm，流動相（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈; 乙腈由17-40%，20mins），得產品化合物5-8。MS:698.38[M+H]$^+$。

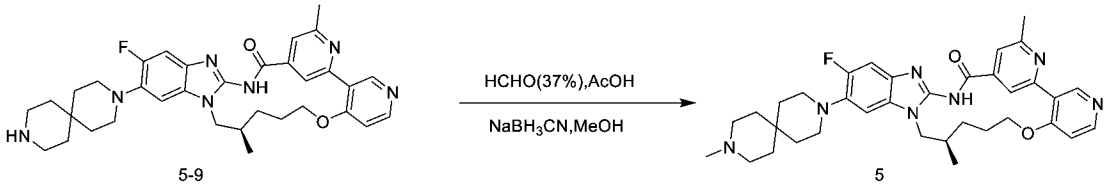
【0177】步驟九：化合物5-9的合成



5-8　　5-9

【0178】將化合物5-8（220 mg，0.31 mmol）溶於DCM（4 mL）中，加入TFA（2 mL）。加畢室溫反應1小時。LCMS監測，反應完畢。體系直接濃縮，濃縮物溶於20 mL DCM，飽和碳酸鉀水溶液調pH為鹼性，分液，水相DCM萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得產品化合物5-9 (156 mg，產率：85.37%)。MS:598.32$[M+H]^+$。

【0179】步驟十：化合物5的合成

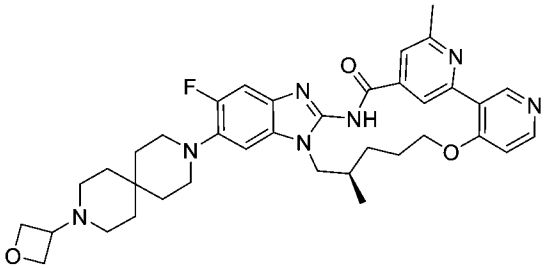


5-9　　5

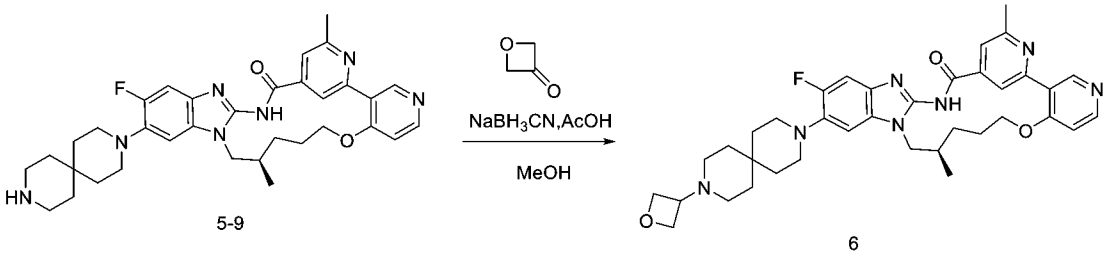
【0180】將化合物5-9（50 mg，0.08 mmol），甲醛的水溶液0.5 mL，1滴HOAc，MeOH（3 mL），混合均勻，室溫下加入$NaBH_3CN$（52.60 mg，0.84 mmol），室溫反應1h。反應液直接Prep-HPLC製備，色譜柱 luna C18，30*250 mm，流動相（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈; 乙腈由17-50%，20mins），得到產品化合物5 (11.20 mg，產率：21.87%)。MS:612.34$[M+H]^+$

【0181】實施例6 化合物6的合成

【0182】*(R)-5^5-氟-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(氧雜環丁烷-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮*



【0183】步驟一：化合物6的合成



5-9　　6

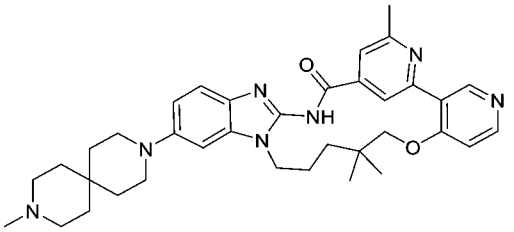
【0184】將化合物5-9 (100 mg，0.17 mmol)溶於無水甲醇（4 mL）中，然後加入冰醋酸（100 mg，1.67 mmol），3-氧雜環丁酮（121 mg，1.67 mmol），氰基硼氫化鈉（105 mg，1.67 mmol），攪拌混合均勻，室溫反應2h，LCMS監控原料反應完全，停止攪拌。將反應液加入二氯甲烷（15mL），飽和碳酸鈉水溶液洗兩次，水一次，飽和食鹽水洗一次，乾燥，過濾，濃縮，Prep-HPLC製備，色譜柱 luna C18，30*250 mm，流動相（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈; 乙腈由17-50%，20mins），得到產品化合物6(22.90 mg，產率：19.56%)。MS:654.35$[M+H]^+$

【0185】^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.67 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.20 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.41 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.15 – 4.00 (m, 2H), 3.39 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 2.96 (dt, J = 17.3, 6.7 Hz, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.24 (d, J = 32.8 Hz, 6H), 2.03 (s, 1H), 1.76 – 1.70 (m, 1H), 1.60 (t, J = 5.9 Hz, 5H), 1.53 (d, J = 5.8 Hz, 4H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

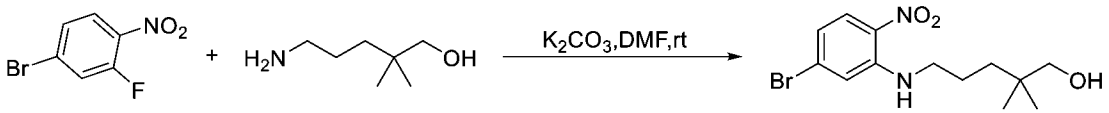
【0186】實施例7 化合物7的合成

【0187】*2^6,9,9-三甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-*

酮



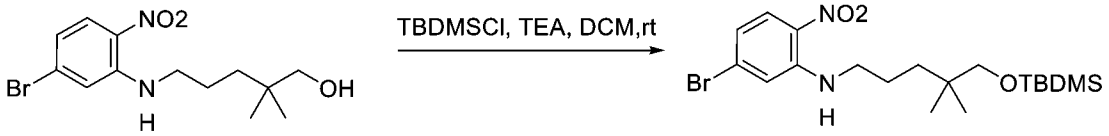
【0188】步驟一：化合物7-1的合成



7-1

【0189】將4-溴-2-氟-1-硝基苯（2.00 g，9.09 mmol），5-氨基-2,2-二甲基-戊烷-1-醇（1.31 g，10.00 mmol），碳酸鉀（3.77 g，27.27 mmol），DMF（20 mL）混合均勻，室溫攪拌過夜，加入60 mL乙酸乙酯，3 x 40 mL飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾旋乾，得到產品化合物7-1 (3.00 g，產率：99.6%)。MS:331.06 $[M+H]^+$

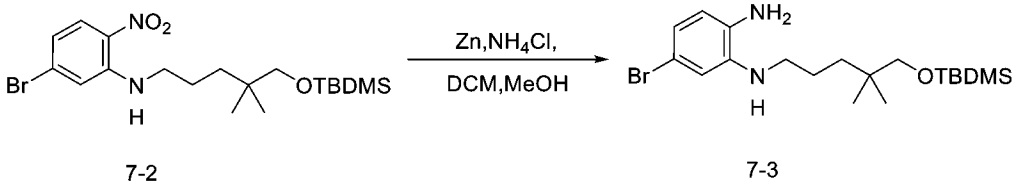
【0190】步驟二：化合物7-2的合成



7-1　　7-2

【0191】將化合物7-1（2.10 g，6.97 mmol），三乙胺（2.91 mL，20.91 mmol），DCM（20mL）混合均勻，室溫下加入TBDMSCl（1.58 g，10.46 mmol），保溫反應2h。將反應液旋乾，柱層析 PE/EA=10/1得到產品化合物7-2 (3.00 g，產率：96.6%)。MS:445.14 $[M+H]^+$

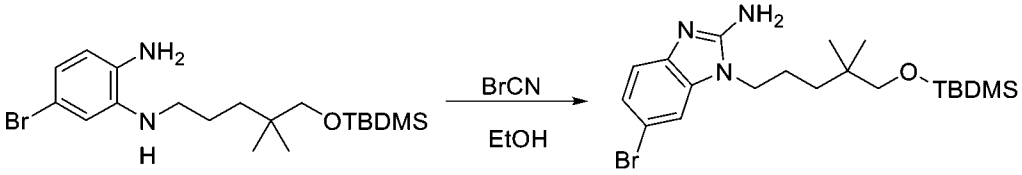
【0192】步驟三：化合物7-3的合成



7-2 7-3

【0193】於反應瓶中加入化合物7-2 (1.50 g，3.37 mmol)，Zn (2.20 g，33.67mmol)，氯化銨（1.80 g，33.67 mmol），DCM（10 mL），H_2O（10 mL），MeOH（10 mL），40°C反應1h。LCMS監控反應完全，過濾，分液，無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾得到產品化合物7-3（0.90 g，產率：64%）。MS:415.17$[M+H]^+$

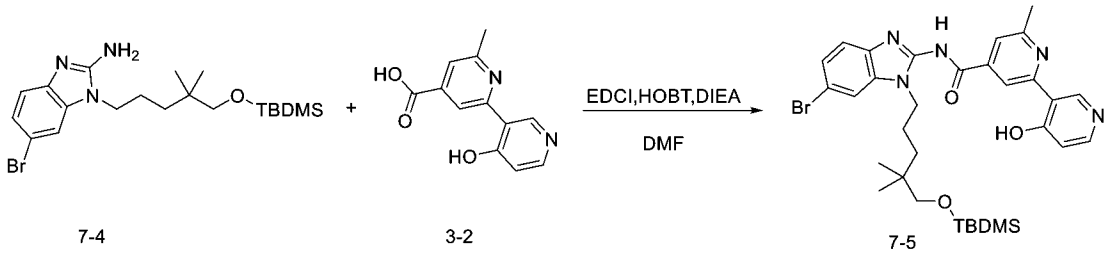
【0194】步驟四：化合物7-4的合成



7-3 7-4

【0195】將化合物7-3 (0.90 g，2.17 mmol)，無水乙醇（20 mL），溴化氰（0.25 g，2.38 mmol），混合均勻，室溫反應1h。LCMS監控反應完全，直接旋乾，用於下一步反應。化合物7-4 (0.60 g，產率：95%)。MS:440.17 $[M+H]^+$

【0196】步驟五：化合物7-5的合成

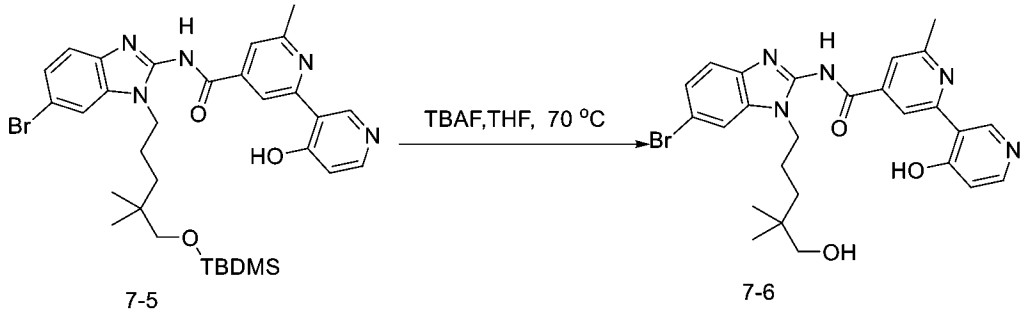


7-4 3-2 7-5

【0197】將化合物7-4（0.90 g，2.04 mmol），化合物3-2 (0.56 g, 2.45 mmol)，EDCI (0.78 g, 4.09 mmol), HOBT(0.55 g, 4.09 mmol), DIEA(1.69 mmL, 10.22 mmol)，DMF（10 mL）混合均勻，70°C反應30 min。LCMS監控反應完全，加入30 mL乙酸乙酯，3 x 20 mL飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾得到

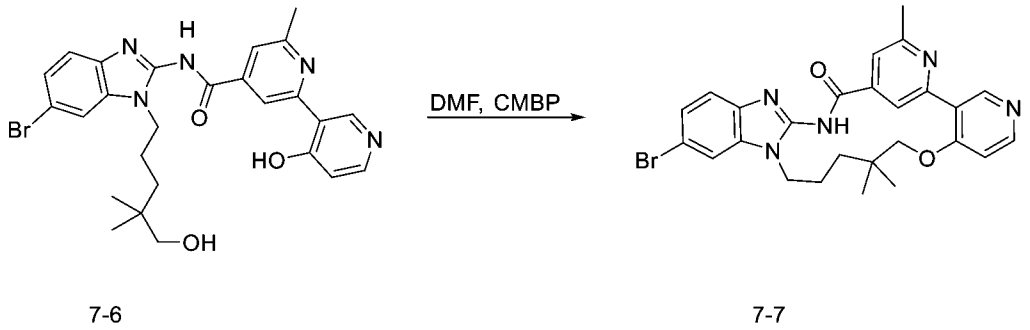
產品化合物7-5（1.20 g，產率：90%）。MS:652.22[M+H]$^+$

【0198】步驟六：化合物7-6的合成



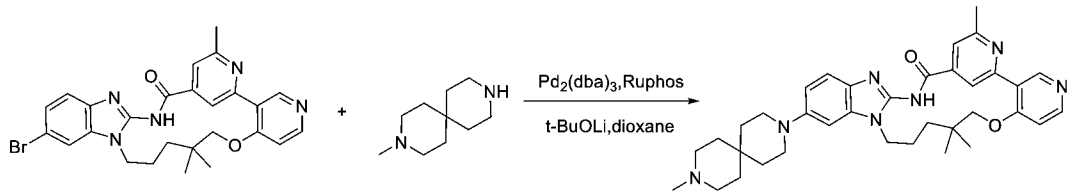
【0199】將化合物7-5（900 mg，1.38 mmol），TBAF（10 mL，1M），混合均勻，70°C反應1h，LCMS監控反應完全，直接Flash C18反向純化，流動相A 0.05%甲酸水溶液；B，MeOH；梯度60-100% B；20 min。旋乾得到產品化合物7-6 (560 mg，產率：95%)。MS:538.14[M+H]$^+$

【0200】步驟七：化合物7-7的合成



【0201】將化合物7-6（560 mg，1.04 mmol），CMBP（2.51 g，10.40 mmol），DMF（10mL），混合均勻，130°C反應4h，LCMS監控反應完全，直接過反相純化，流動相A 0.05%甲酸水溶液；B，MeOH；梯度60-100% B；20 min。旋乾得到產品化合物7-7 (120 mg，產率：22%)。MS:520.13[M+H]$^+$

【0202】步驟八：化合物7的合成



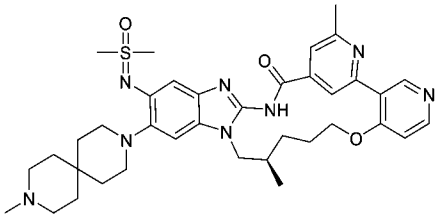
7-7　　7

【0203】將化合物7-7（35 mg，0.07 mmol），2-甲基-2,7-二氮螺環[3.5]壬烷（45.30 mg，0.27 mmol），Pd_2（dba）$_3$（25 mg，0.03 mmol），dioxane（2 mL），Ruphos（19mg，0.04 mmol），叔丁醇鋰(32 mg, 0.40 mmol), 混合均勻，氮氣保護，100℃反應1 h。直接Prep-HPLC製備，色譜柱 luna C18，30*250 mm，流動相（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈; 乙腈由17-50%，20mins），得到產品化合物7 (26 mg，0.02 mmol，60 %)。MS:608.36$[M+H]^+$

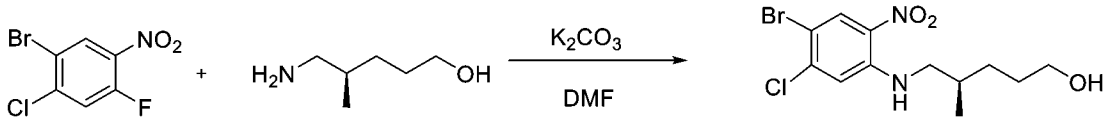
【0204】^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 4.21 – 4.15 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.15 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (s, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (dd, *J* = 11.2, 6.2 Hz, 2H), 1.83 (s, 2H), 1.58 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 1.53 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H), 1.23 (s, 2H), 0.90 (s, 6H).

【0205】實施例8 化合物8的合成

【0206】*（R）-5^5-（（二甲基（氧代）-l^{6}磺胺亞基）氨基）-2^6,7-二甲基5^6-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧代-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮*



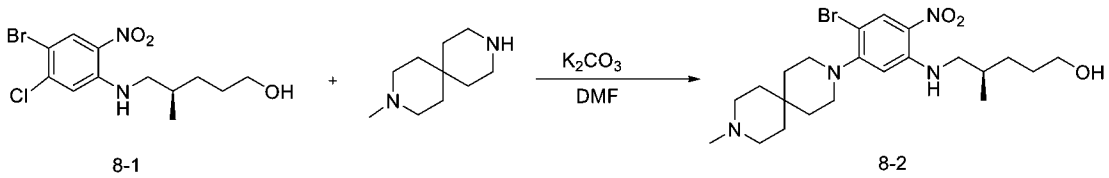
【0207】步驟一：化合物8-1的合成



8-1

【0208】 將1-溴-2-氯-4-氟-5-硝基苯 (0.60g，2.36mmol)，（R）-5-氨基-4-甲基戊-1-醇(0.33 g，2.83 mmol)，碳酸鉀（1.30 g，9.43 mmol）和DMF（6 mL）混合均勻，氮氣保護，60°C下反應1h。LCMS監控反應完全，冷卻反應到室溫，倒入50 mL冰水中，過濾，3 x15 mL水淋洗，真空乾燥濾餅得到產品化合物8-1 (0.8 g，2.27mmol，產率：96.48%)。MS:351.00, 353.00[M+H]$^+$

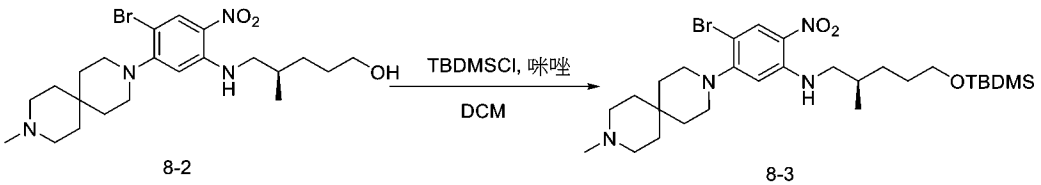
【0209】 步驟二：化合物8-2的合成



8-1　　8-2

【0210】 將化合物8-1 (0.8 g，2.27mmol)，3-甲基-3,9-二氮雜螺[5,5]十一烷(0.50 g，2.96 mmol)，碳酸鉀（1.26 g，9.10 mmol）和DMF（8 mL）混合均勻，氮氣保護，100°C下反應18h。LCMS監控反應完全，冷卻反應到室溫，倒入50 mL冰水中，過濾，3 x15 mL水淋洗，真空乾燥濾餅得到產品化合物8-2 (1.0 g，2.07mmol，產率：96.48%)。MS:483.19, 485.19[M+H]$^+$

【0211】 步驟三：化合物8-3的合成

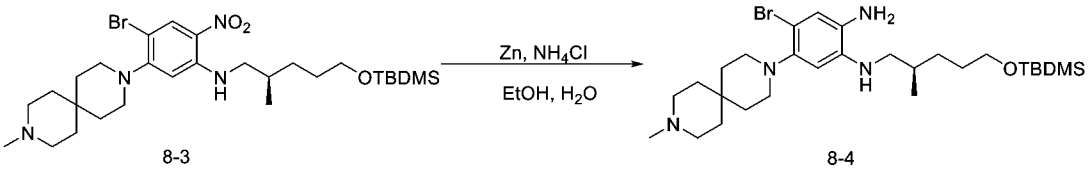


8-2　　8-3

【0212】 於反應瓶中加入化合物8-2 (1.0 g，2.07mmol)，咪唑(0.51g，7.45mmol)，DCM（20 mL），0°C下加入TBDMSCl（0.56 g，3.72 mmol），繼

續反應1h，LCMS監控反應完全，旋乾，柱層析，PE/EA=1/1得到產品化合物8-3（1.20 g，2.00 mmol產率：80.88%）。MS:597.28,599.28 $[M+H]^+$

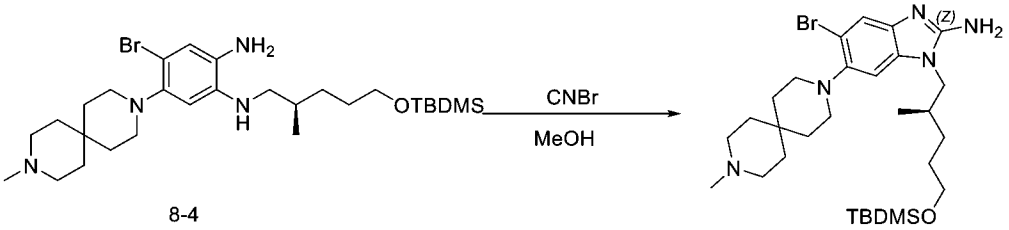
【0213】步驟四：化合物8-4的合成



8-3　　8-4

【0214】將化合物8-3（1.90 g，4.40 mmol），鋅粉（1.09 g，16.73 mmol），氯化銨（0.89 g，16.73 mmol），乙醇（20 mL），H_2O（10 mL）混合均勻，55℃反應1h，LCMS監控反應完全，過濾，冷卻旋乾，柱層析DCM/MeOH=10/1得到產品化合物8-4（0.95 g，1.69 mmol，產率：99%）。MS:567.30,569.30$[M+H]^+$

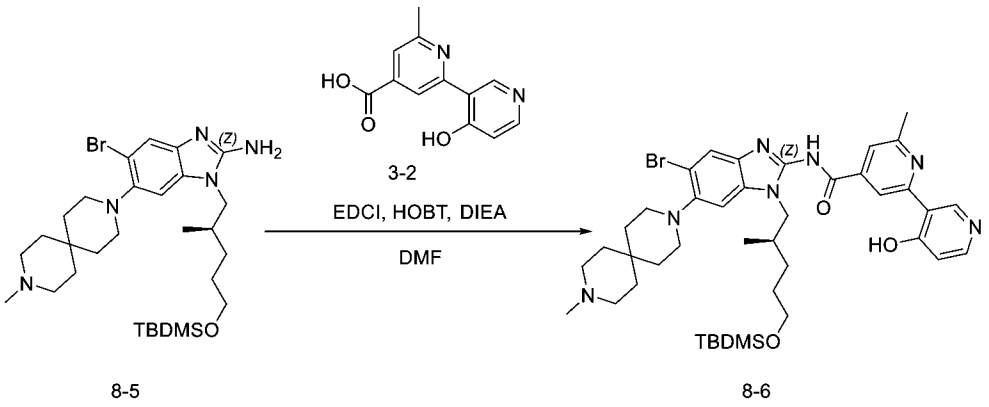
【0215】步驟五：化合物8-5的合成



8-4　　8-5

【0216】將化合物8-4（0.95 g，1.69 mmol），溴化氰（0.21mg，2.03 mmol），甲醇（5 mL），水（1 mL）混合均勻，15℃反應1h，LCMS監控反應完全，調節pH為8，3 x 50 mL DCM萃取，旋乾的到產品化合物8-5 (0.90 g，1.52 mmol，產率：89.79%)。MS:592.30,594.29$[M+H]^+$

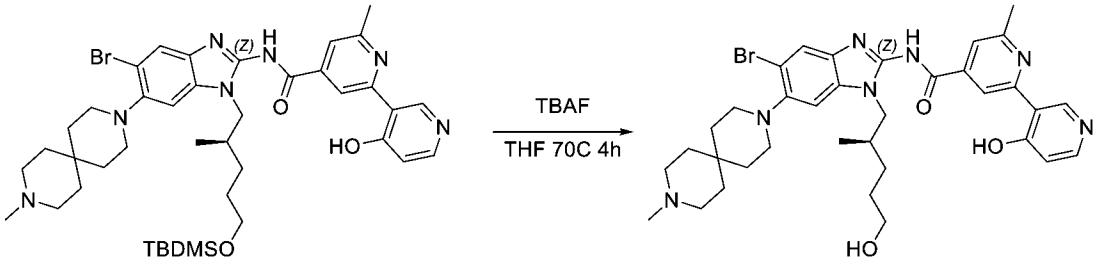
【0217】步驟六：化合物8-6的合成



8-5　　8-6

【0218】將化合物8-5（0.90 g，1.52 mmol），4'-羥基-6-甲基-[2,3'-聯吡啶]-4-羧酸（0.30g，1.29 mmol），EDCI（0.58 g，3.04 mmol）HOBt（0.41 g，3.04 mmol）DIEA（0.79 g，6.07 mmol）DMF（10 mL）混合均勻，60℃反應12h，LCMS監控反應完全，將反應體系倒入500 mL冰水中3 x 50 mL DCM萃取，旋乾柱層析DCM/MeOH=10/1得到產品化合物8-6 (0.8 g，0.93 mmol，產率：65.46%)。MS:804.36,806.35[M+H] $^+$

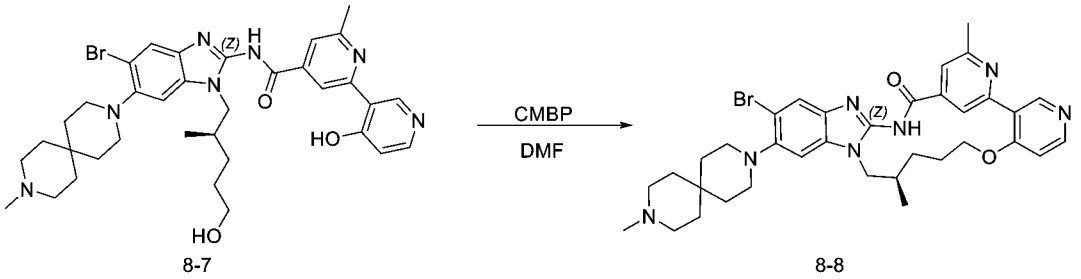
【0219】步驟七：化合物8-7的合成



8-6　　8-7

【0220】將化合物8-6（0.8 g，0.93 mmol），TBAF（1.57 mL，3.98mmol），THF(5 mL)混合均勻，70℃反應4h，LCMS監控反應完全，旋乾，用5 mL的水打漿3次，過濾3 x5 mL水淋洗，真空乾燥濾餅得到產品化合物8-7 (0.5 g，0.72 mmol，產率：72.83%)。MS:690.27,692.27[M+H] $^+$

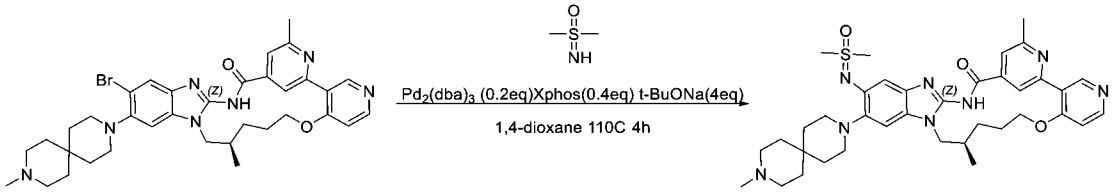
【0221】步驟八：化合物8-8的合成



8-7　　8-8

【0222】將化合物8-7（0.5 g，0.72 mmol），CMBP（2.62 g，10.86 mmol），DMF (10 mL)混合均勻，100℃反應4h，LCMS監控反應完全，旋乾，柱層析DCM/MeOH=10/1得到產品化合物8-8（300 mg，4.46 mmol，產率：61.61%）。MS:672.26,674.26[M+H]$^+$

【0223】步驟九：化合物8的合成

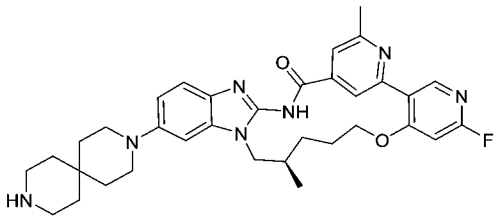


8-8　　8

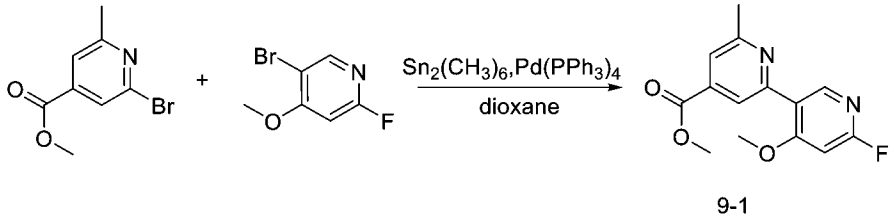
【0224】將化合物8-8（300 mg，4.46 mmol），二甲基亞磺醯亞胺（82.95 mg，0.90 mmol）$Pd_2(dba)_3$（108.5 mg，0.12 mmol），Xphos（112.98 mg，0.24 mmol），t-BuONa（170.8 mg，1.76 mmol），1,4-dioxane (5 mL)混合均勻，110℃反應4h，LCMS監控反應完全，旋乾，Prep-HPLC製備，色譜柱 luna C18，30*250 mm，流動相（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈; 乙腈由17-40%，20mins），得到產品化合物8（30 mg，0.59 mmol，產率：6.09%）。MS:685.36,686.36[M+H]$^+$

【0225】實施例9 化合物9的合成

【0226】*（R）-1^6-氟-2^6,7-二甲基5^6-(3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮*



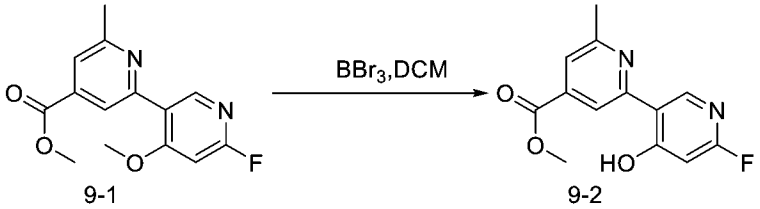
【0227】步驟一：化合物9-1的合成



9-1

【0228】將2-溴-6-甲基異煙酸甲酯（3.50 g，15.21 mmol），六甲基二錫（5.48 g，16.73 mg），四三苯基膦鈀（1.76 g，1.52 mmol），二氧六環（20 mL），混合均勻，氮氣保護，100℃反應40 min，加入5-溴-2-氟-4-甲氧基吡啶（2.82 g，13.69 mmol），保溫反應過夜，LCMS監控反應完全。冷卻到室溫，旋乾，柱層析PE/EA=2/1得到產品化合物9-1（1.70 g，產率：40%）。MS:277.09$[M+H]^+$

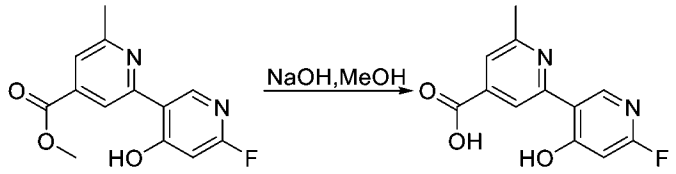
【0229】步驟二：化合物9-2的合成



9-1　　9-2

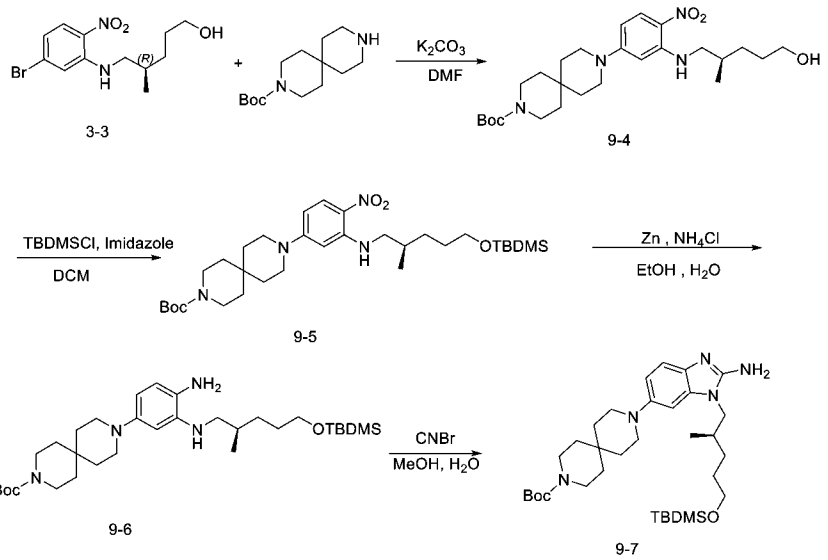
【0230】將化合物9-1（1.70 g，6.15 mmol），加入到的BBr_3的DCM溶液裡（30 mL，1M）冰浴下反應10 min，加入30 mL水，3 x 20 mL DCM萃取，無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾，得到粗產品化合物9-2（2.0 g）。化合物9-2的MS:263.08$[M+H]^+$

【0231】步驟三：化合物9-3的合成



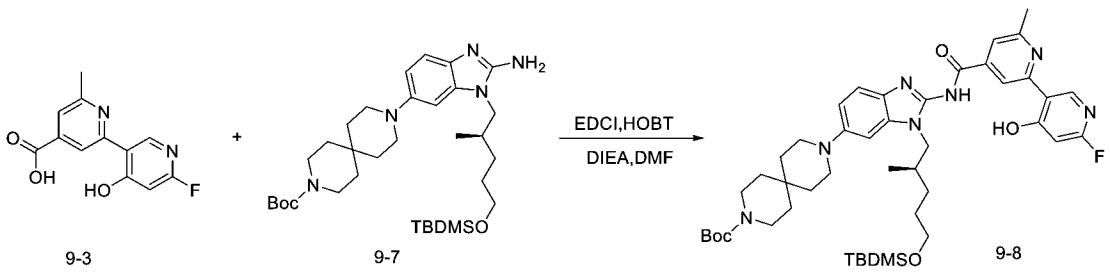
【0232】將化合物9-2（1.60 g，6.10 mmol）溶於MeOH（30 mL）中，室溫下加入NaOH（1.22 g，30.51 mmol）的水（20 mL）溶液，保溫反應30min，LCMS監控反應完全，旋乾有機溶劑，20 mL DCM萃取水相，調節水相pH為4，過濾，真空乾燥得到產品化合物9-3（1.00 g，66%）。化合物9-3的MS:249.06[M+H]$^+$

【0233】步驟四：化合物9-7的合成



【0234】化合物9-7的製備採用與化合物8-5相同的合成方法。化合物9-7的MS: 600.42 [M+H]$^+$

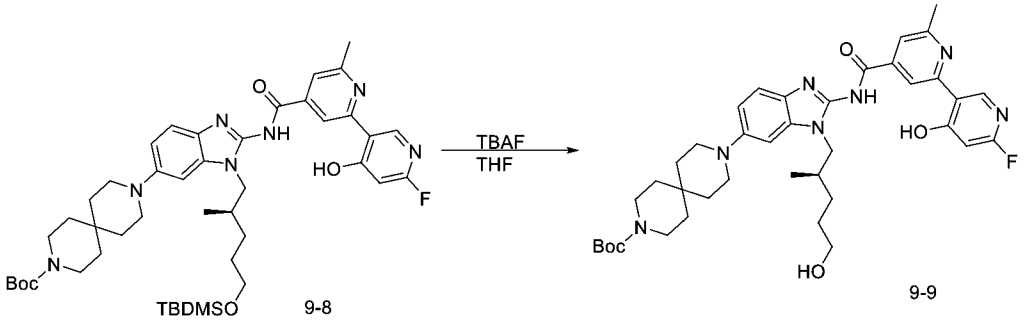
【0235】步驟五：化合物9-8的合成



【0236】將化合物9-3（0.52 g，2.10 mmol），化合物9-7（1.20 g，2.00 mmol），

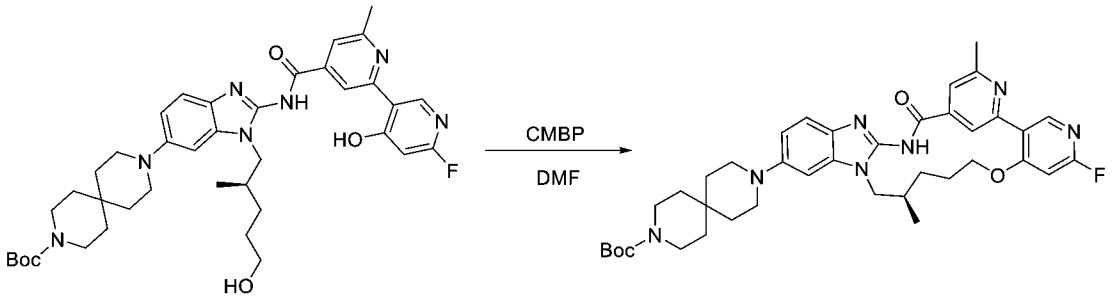
EDCI（0.96 g，5.00 mmol），HOBT（0.68 g，5.00 mmol），DIEA（1.29 g，10.00 mmol），DMF（15 mL）混合均勻，70 ℃反應30min。LCMS監控反應完全，加入30 mL乙酸乙酯，飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾得到粗產品化合物9-8。化合物9-8的MS:830.47[M+H]$^+$

【0237】步驟六：化合物9-9的合成



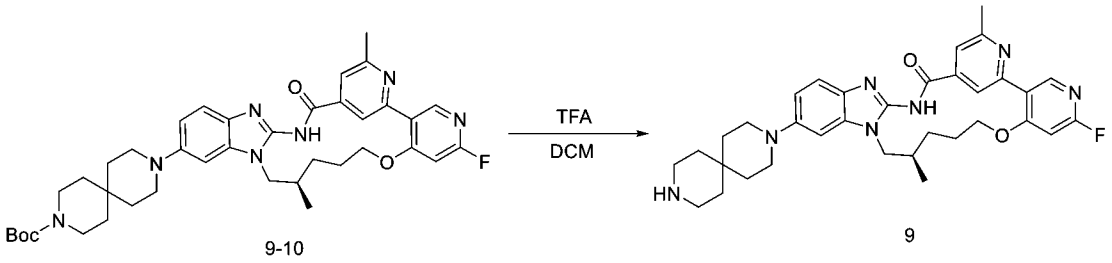
【0238】化合物9-9的製備採用與化合物5-7相同的合成方法，只是將原料化合物5-6替換為化合物9-8。化合物9-9的MS：716.39[M+H]$^+$

【0239】步驟七：化合物9-10的合成



【0240】化合物9-10的製備採用與化合物5-8相同的合成方法，只是將原料化合物5-7替換為化合物9-9。 化合物9-10的MS：698.38[M+H]$^+$

【0241】步驟八：化合物9的合成

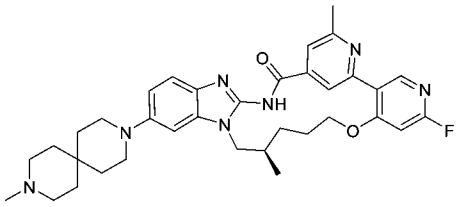


9-10　　9

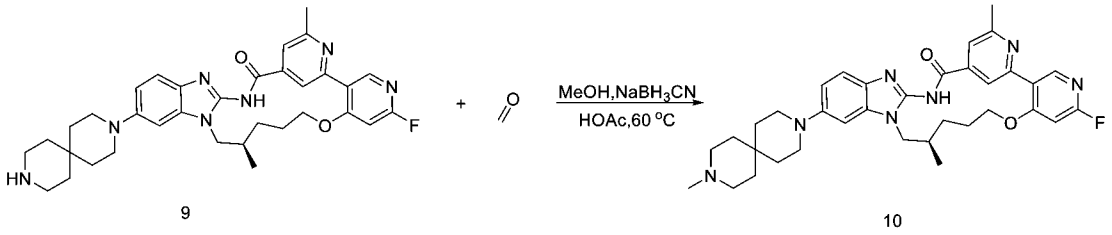
【0242】將化合物9-10（1.20 g，1.72 mmol）溶於DCM（10 mL）中，室溫下加入TFA（3 mL），室溫反應1h，LCMS監控反應完全，加入飽和碳酸鈉水溶液調節pH為8，3 x 20 mL DCM/MeOH（10/1）的混合溶劑萃取，無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾得到產品化合物9。MS：598.32$[M+H]^+$

【0243】實施例10 化合物10的合成

【0244】*（R）-1⁶-氟-2⁶,7-二甲基-5⁶-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5¹H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮*



【0245】步驟一：化合物10的合成



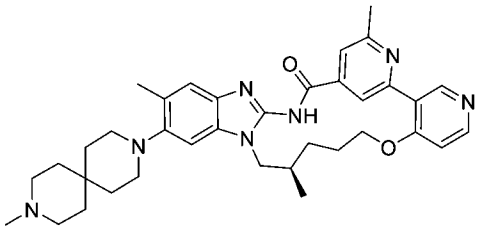
9　　10

【0246】將化合物9（20 mg，0.03 mmol），甲醛的水溶液0.1 mL，1滴HOAc，MeOH（2mL），混合均勻，室溫下加入$NaBH_3CN$（4 mg，0.06 mmol），60℃反應1h。反應液直接Prep-HPLC製備，色譜柱 luna C18，30*250 mm，流動相（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈; 乙腈由17-50%，20mins），得到產品。化合物10

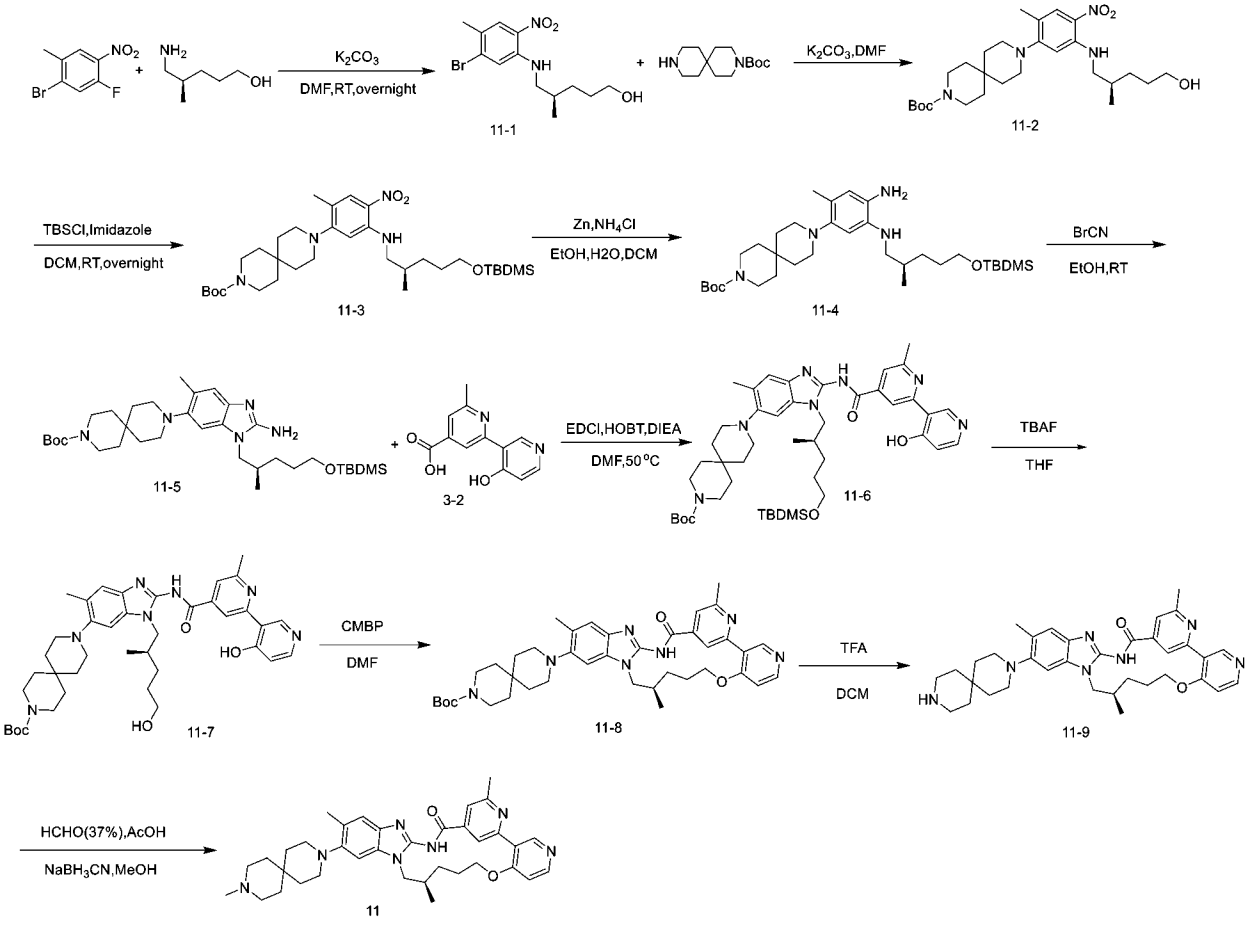
的MS:612.34[M+H]$^+$

【0247】 實施例11 化合物11的合成

【0248】 *(R)-2^6 ，5^5,7-三甲基-5^6-(9-甲基-3 ，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮*

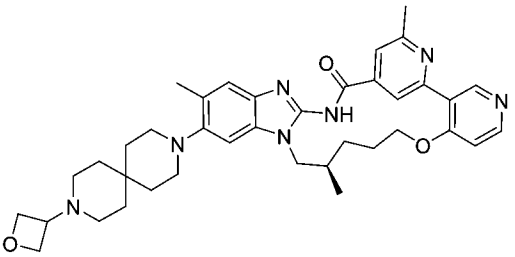


【0249】 化合物11的合成方法與化合物5相同，只是將4-溴-2,5-二氟硝基苯替換為2-溴-4-氟-5-硝基甲苯。合成路線如下，化合物11的MS:608.36 [M+H]$^+$

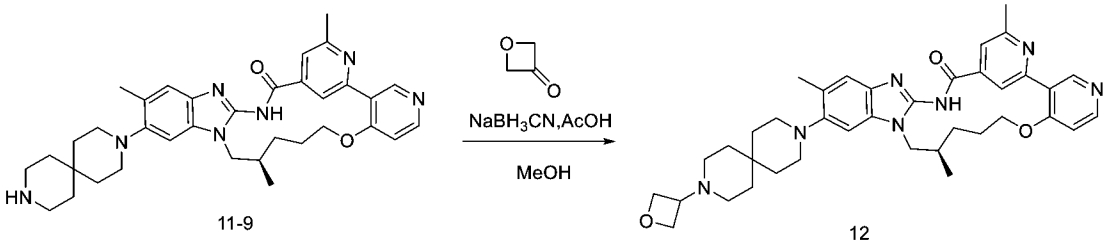


【0250】 實施例12 化合物12的合成

【0251】 *(R)-2^{6}，5^{5}，7-三甲基-5^{6}-(9-(氧雜環丁烷-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮*



【0252】 步驟一：化合物12的合成

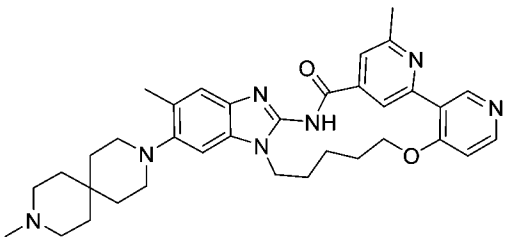


11-9　　12

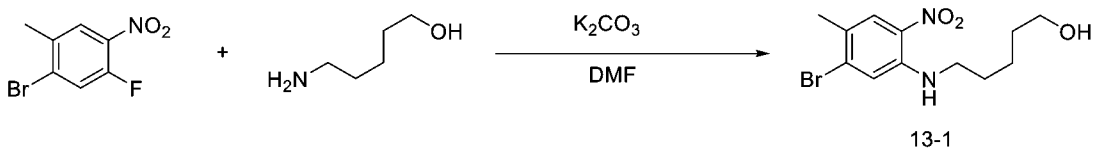
【0253】 化合物12的合成方法與化合物6相同，只是將化合物5-9替換為化合物11-9。化合物12的MS:650.37 $[M+H]^{+}$

【0254】 實施例13 化合物13的合成

【0255】 *2^{6}，5^{5}-二甲基-5^{6}-(9-甲基-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮*



【0256】 步驟一：化合物13-1的合成

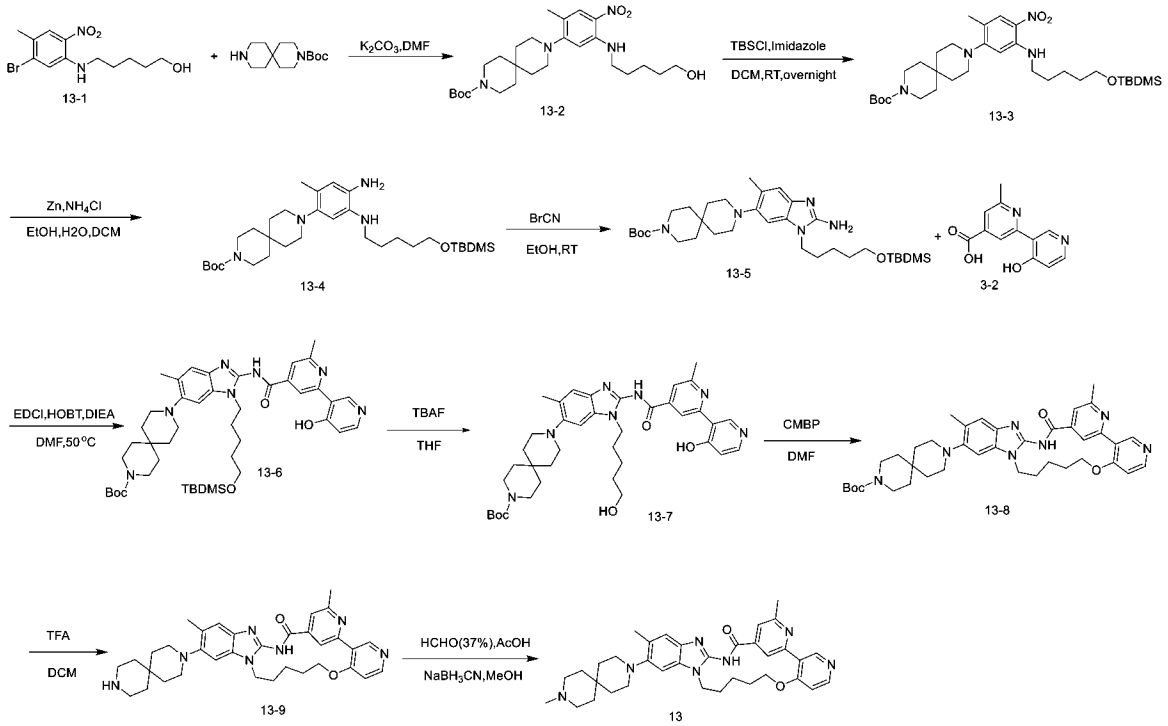


13-1

【0257】 於250 mL單口瓶中，將2-溴-4-氟-5-硝基甲苯 (5 g，21.0 mmol) 溶解

於DMF（50 mL）中，加入碳酸鉀（5.81g，42.0 mmol）和5-氨基戊烷-1-醇(2.38 g，23.10 mmol)，室溫下反應過夜，TLC監控原料消失後，將反應液倒入300 mL水中，有大量橘紅色固體析出，過濾，100 mL x2水淋洗，真空乾燥濾餅得產品化合物13-1（6.1 g，產率：92%)。MS:317.04，319.03$[M+H]^+$

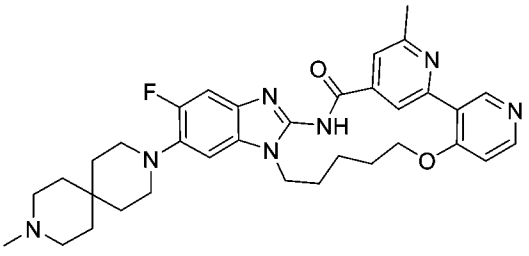
【0258】步驟二：化合物13的合成



【0259】化合物13的其他合成步驟與化合物11相同，只是將化合物11-1替換為化合物13-1。化合物13的MS:594.35 $[M+H]^+$。

【0260】實施例14 化合物14的合成

【0261】*5^5-氟-2^6-甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮*

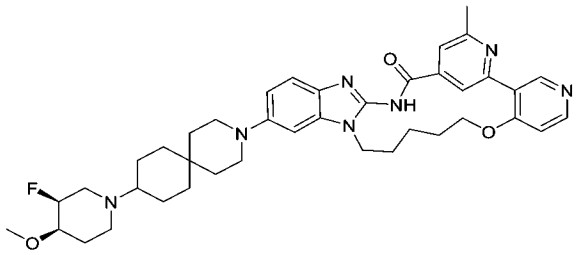


【0262】 化合物14的合成步驟與化合物13相同，只是將2-溴-4-氟-5-硝基甲苯替換為4-溴-2,5-二氟硝基苯。化合物14的MS:598.32 $[M+H]^+$.

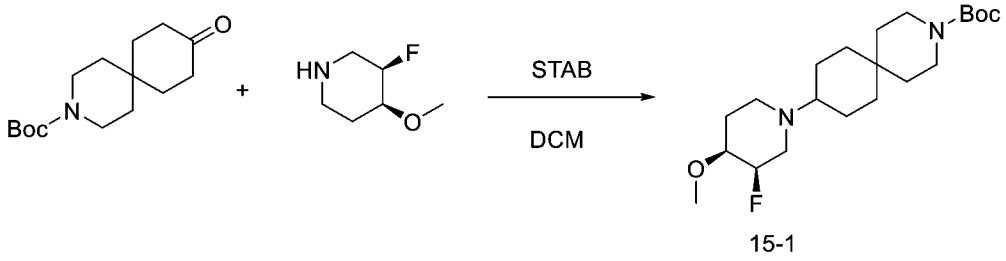
【0263】 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.28 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.98 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.56 (s, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.91 (s, 4H), 1.59 (dt, J = 19.8, 5.4 Hz, 8H).

【0264】 實施例15 化合物15的合成

【0265】 *5^6-（9-（（3S，4R）-3-氟-4-甲氧基呱啶-1-基）-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮*



【0266】 步驟一：化合物15-1的合成

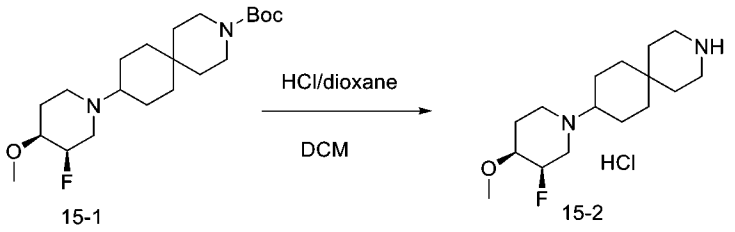


15-1

【0267】 於50 mL單口瓶中，將3-Boc-9-氧代-3-氮雜螺[5.5]十一烷 (0.50 g，1.87 mmol) 溶於DCM（10 mL）中，加入（3R，4S）-3-氟-4-甲氧基呱啶（0.25g，1.87 mmol）和三乙醯基硼氫化鈉(1.19 g，5.61 mmol)，室溫下反應過夜，LCMS監控原料反應完畢，將反應液倒入20 mL碳酸氫鈉水溶液中，分液，有機相濃縮，柱層析DCM：MeOH=30:1-10:1，得產品15-1（0.62 g，產率：86%）。

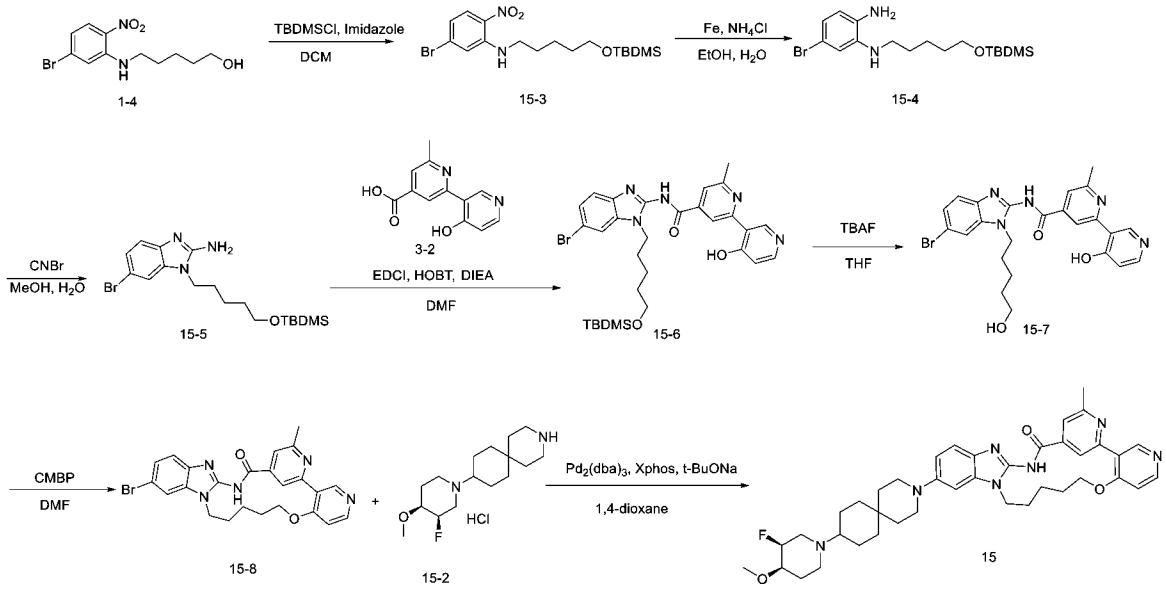
MS:385.28[M+H]$^+$

【0268】 步驟二：化合物15-2的合成



【0269】 化合物15-2的合成方法和化合物4-2的合成方法相同，只是將化合物4-1替換為化合物15-1。化合物15-2的MS: 285.23 [M+H]$^+$

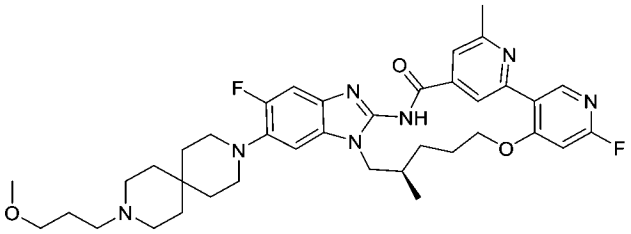
【0270】 步驟三：化合物15的合成



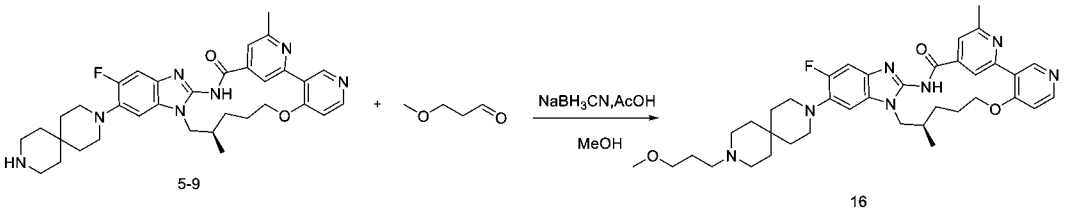
【0271】 化合物15的合成方法和化合物3的合成方法相同，只是將化合物3-3替換為化合物1-4。化合物15的MS: 696.40 [M+H]$^+$

【0272】 實施例16 化合物16的合成

【0273】 *（R）-1^6,5^5-二氟-5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮*



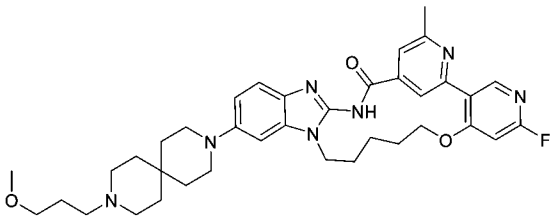
【0274】步驟一：化合物16的合成



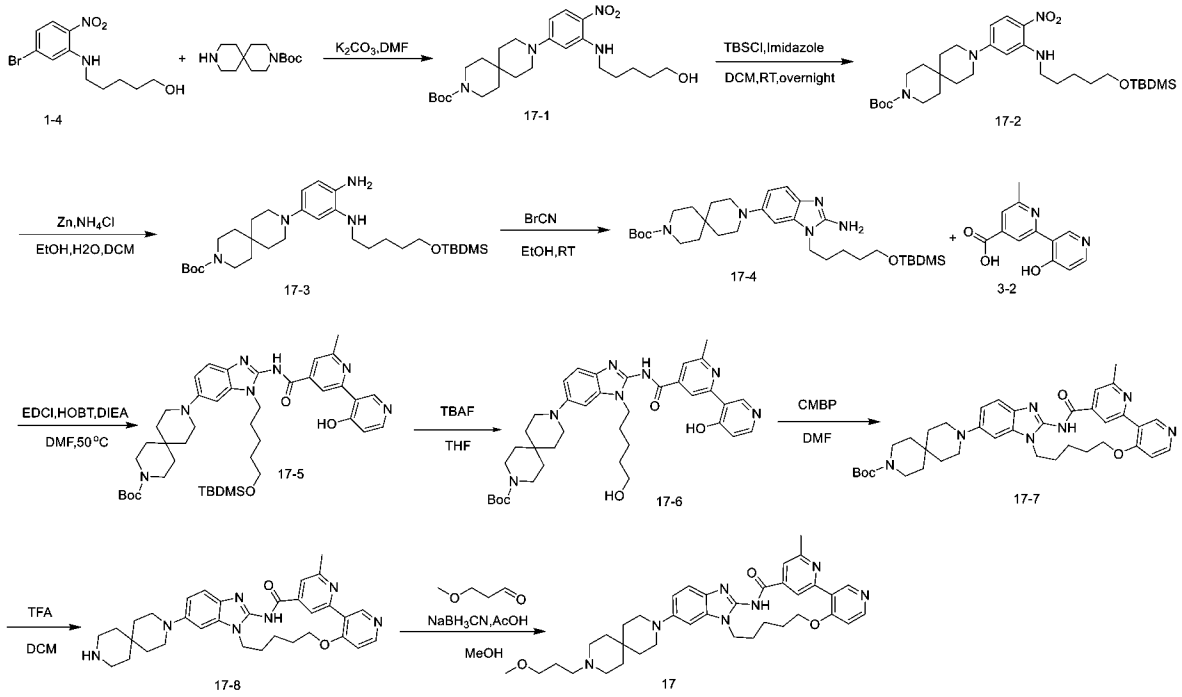
【0275】化合物16的合成方法與化合物6相同，只是將3-氧雜環丁酮替換為3-甲氧基丙醛。化合物16的MS:688.37 $[M+H]^+$

【0276】實施例17 化合物17的合成

【0277】*1^6-氟-5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮*

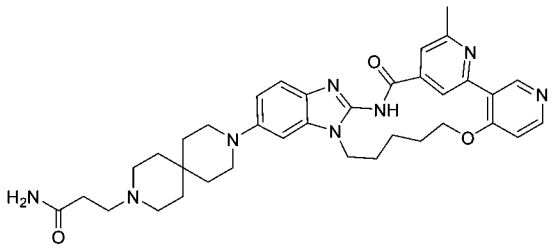


【0278】化合物17的合成方法和化合物16的合成方法相同，只是將化合物5-1替換為化合物1-4，合成路線如下，化合物17的MS：656.36$[M+H]^+$

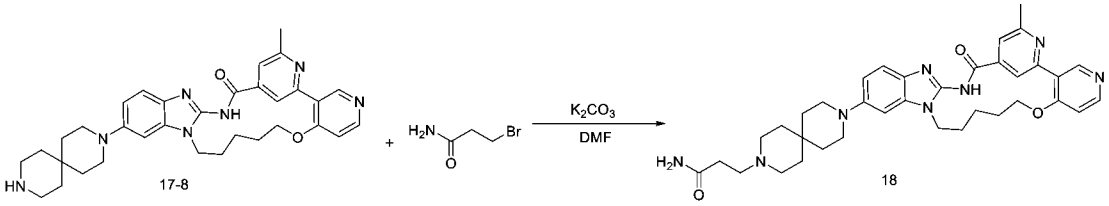


【0279】 實施例18 化合物18的合成

【0280】 *3-（9-（2⁶-甲基-3-氧代-5¹H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷-5⁶-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）丙醯胺*



【0281】 步驟一：化合物18的合成

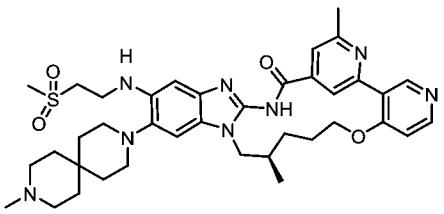


【0282】 於50 mL單口瓶中，將化合物17-8（50 mg，0.09 mmol）溶解於DMF（2 mL）中，加入3-溴丙醯胺（27 mg，0.18 mmol）和碳酸鉀（40 mg，0.27 mmol），氮氣保護，70°C下反應2h。LCMS監測原料消失，過濾，濾液濃縮，Prep-HPLC

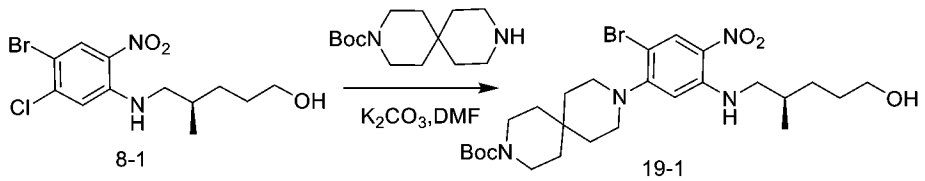
製備，色譜柱 luna C18，30*250 mm，流動相（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈; 乙腈由15-40%，20mins），得到產品化合物18 (30.8 mg，產率：55%)。MS:637.35 $[M+H]^+$

【0283】 實施例19 化合物19的合成

【0284】 *(R) -2⁶,7-二甲基5⁶-(9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5⁵-((2-(甲基磺醯基)乙基)氨基)-5¹H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮*

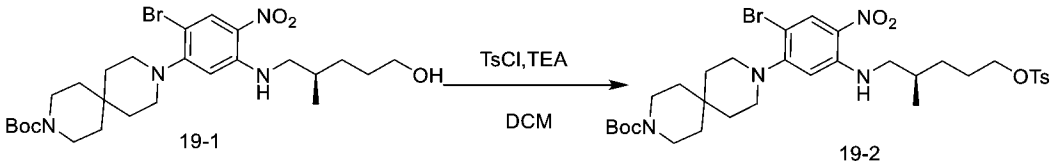


【0285】 步驟一：化合物19-1的合成



【0286】 於100mL反應瓶中，將化合物8-1（5.60 g，16.00 mmol），3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸叔丁酯（4.88 g，19.19 mmol），碳酸鉀（4.42 g，31.99 mmol），DMF（25mL）混合均勻，加熱至100°C反應8h，冷卻，將反應液中加入100 mL EA，50 mL水萃取，分液，有機層用飽和食鹽水（50mL*3）洗滌，有機層乾燥，過濾，濾液濃縮，殘餘物柱層析分離純化，洗脫劑為DCM:MeOH=20:1，洗脫液濃縮即得產品化合物19-1 (9.11 g，產率：99%)。MS:569.23,571.23 $[M+H]^+$

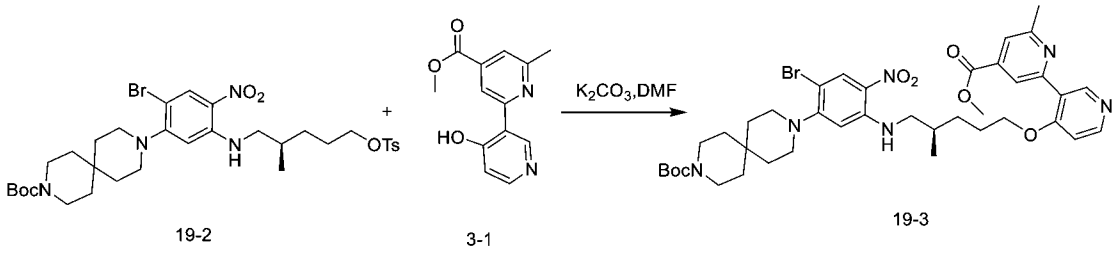
【0287】 步驟二：化合物19-2的合成



19-1　　19-2

【0288】於反應瓶中加入化合物19-1 (9.11 g，16 mmol)，三乙胺(4.45 mL，32.01mmol)，DCM（100 mL），冰浴下分批加入對甲苯磺醯氯（3.97 g，20.80 mmol），加畢後升至室溫反應22h，LCMS監控反應基本完全，反應液加入100 mL水萃取，分液，有機層用飽和食鹽水（50mL*2）洗滌，有機層乾燥，過濾，濾液濃縮，殘餘物柱層析分離純化，洗脫劑為PE:DCM=3:1，洗脫液濃縮即得產品化合物19-2 (10.19 g，產率：88.05%)。MS:723.22,723.22 $[M+H]^+$

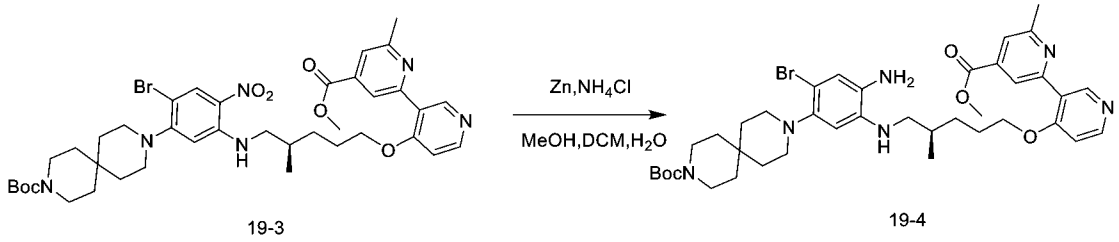
【0289】步驟三：化合物19-3的合成



19-2　　3-1　　19-3

【0290】於100mL反應瓶中，將化合物19-2（4.55 g，6.30 mmol），化合物3-1（2.00 g，8.19 mmol），碳酸鉀（1.74 g，12.60 mmol），DMF（20mL）混合均勻，加熱至100oC反應2h，冷卻，將反應液中加入100 mL EA， 50 mL水萃取，分液，有機層用飽和食鹽水（50mL*3）洗滌，有機層乾燥，過濾，濾液濃縮，殘餘物柱層析分離純化，洗脫劑為DCM:MeOH=25:1，洗脫液濃縮即得產品化合物19-3(3.88 g，產率：77%)。MS:795.30,797.30 $[M+H]^+$

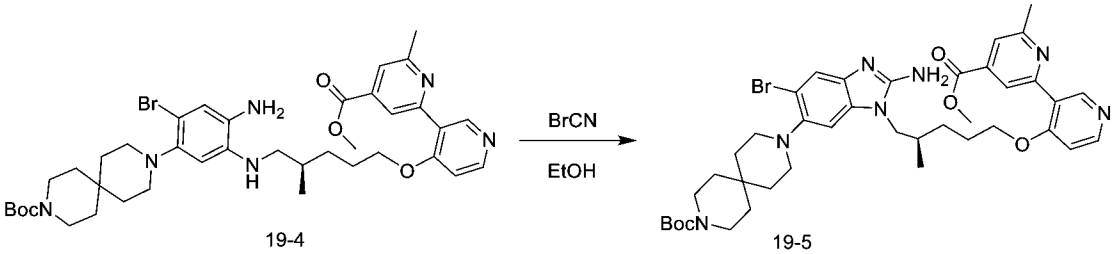
【0291】步驟四：化合物19-4的合成



19-3　　19-4

【0292】於100 mL單口瓶中，將化合物19-3（3.76 g，4.73 mmol)溶於DCM/MeOH/H_2O(20 mL/10 mL/20 mL)，冰浴下加入鋅粉（2.47 g，37.84 mmol）、氯化銨（5.06 g，94.6 mmol），加完升至室溫反應3h。LCMS監控，原料反應完畢，停止反應。後處理：墊矽藻土過濾，濾餅用二氯甲烷淋洗，收集濾液，分層，收集二氯甲烷相，水洗兩次，飽和食鹽水洗一次，乾燥，過濾，濃縮得到化合物19-4 (3.58 g，收率：99%)。MS:765.32，767.32 $[M+H]^+$

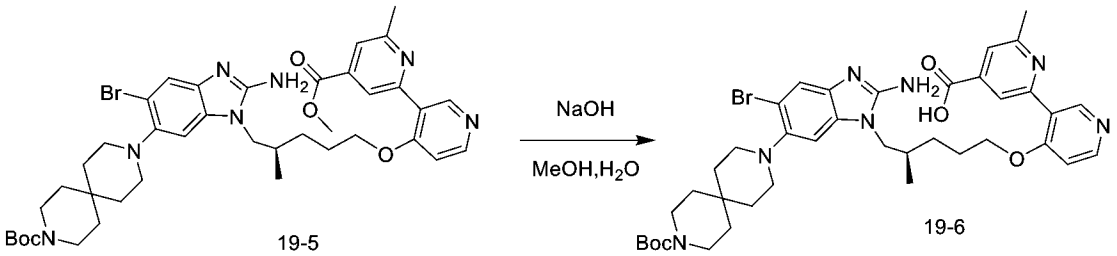
【0293】步驟五：化合物19-5的合成



19-4　　19-5

【0294】於100mL單口瓶中，將化合物19-4(2.15 g，2.82 mmol)溶於無水乙醇(30 mL)中，冰浴下加入溴化氰(0.31 g，2.96 mmol)固體，加畢繼續冰浴攪拌2h。LCMS監控原料反應完全。在反應液中加入碳酸鉀水溶液（0.5 N）和DCM，攪拌分層，收集二氯甲烷相，水洗兩次，飽和食鹽水洗一次，乾燥，過濾，濃縮。殘餘物拌矽膠過Flash 柱層析(洗脫劑為DCM:MeOH=13:1)得到化合物19-5 (1.74 g，收率：79%)。MS:790.32，792.32$[M+H]^+$

【0295】步驟六：化合物19-6的合成

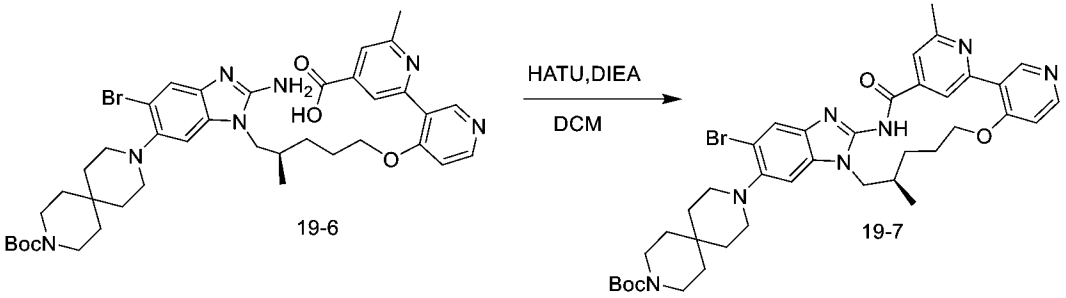


19-5　　19-6

【0296】將化合物19-5（1.74 g，2.21mmol）溶於甲醇（8mL）中，加入氫氧化鈉（0.18 g，4.42mmol）和水（8mL）。室溫反應1小時。LCMS監測，反應

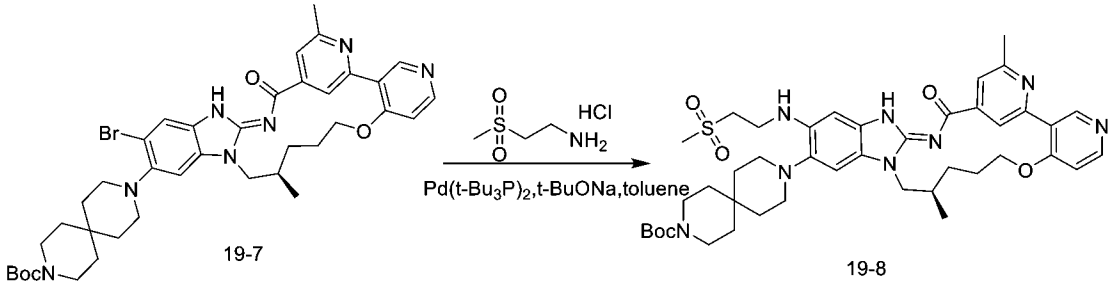
完畢。濃縮除去甲醇。用2 mol/L 稀鹽酸調pH至7。體系濃縮。Flash C18反相柱層析純化（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈; 乙腈由0-100%，20mins）。得產品化合物19-6（1.68 g，收率：98%）。MS:776.31，778.31[M+H]$^+$。

【0297】步驟七：化合物19-7的合成



【0298】將化合物19-6（1.64g，2.11mmol）溶於DCM（17mL）中。攪拌，降溫。0°C下加入HATU（0.84g，2.21mmol）、DIEA（0.70mL，4.21mmol）。加料完畢後，自然升至室溫反應2小時。LCMS監測，反應完畢。加入30mL DCM，用20mL飽和食鹽水洗滌。有機相乾燥，過濾，濃縮。殘餘物拌矽膠過Flash 柱層析（洗脫劑為DCM:MeOH=25:1）得到化合物19-7(1.57 g，收率：98%)。MS:758.29，760.30 [M+H]$^+$

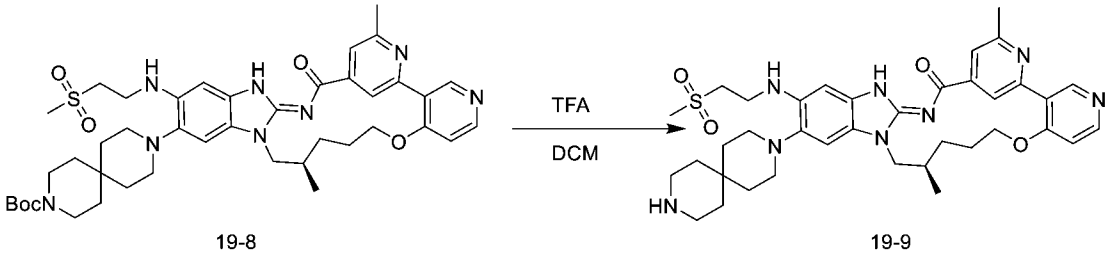
【0299】步驟八：化合物19-8的合成



【0300】將化合物19-7（257 mg，0.34mmol）、2-甲磺基乙胺鹽酸鹽（108mg，0.68mmol）、叔丁醇鈉（98mg，1.02mmol）、二(三叔丁基膦)鈀（36mg，0.07mmol）甲苯（10mL）依次加入單口瓶中，氮氣置換3次。微波，100°C反應2h。LCMS監控反應。減壓蒸除溶劑，殘餘物拌矽膠過Flash 柱層析（洗脫劑為

DCM:MeOH=40:1）得到化合物19-8(166 mg，收率：61%)。MS:801.40[M+H]$^+$

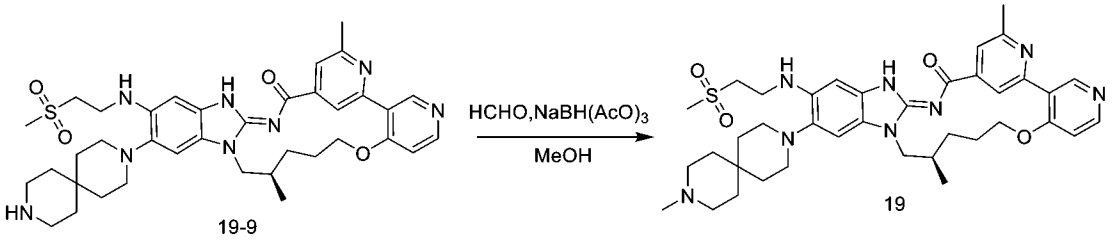
【0301】步驟九：化合物19-9的合成



19-8　　19-9

【0302】將化合物19-8（128mg，0.16mmol）加入DCM（4mL）中，攪拌溶解。滴加三氟乙酸（2mL）。加入完畢，室溫攪拌反應2小時。LCMS監控至反應完全，濃縮，所得粗品19-9（124mg，111%），直接用於下一步反應。MS：701.35 [M+H]$^+$

【0303】步驟十：化合物19的合成

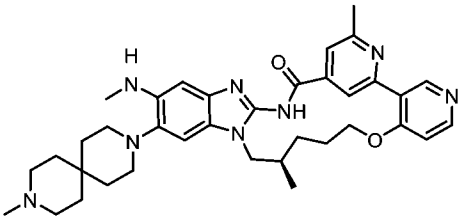


19-9　　19

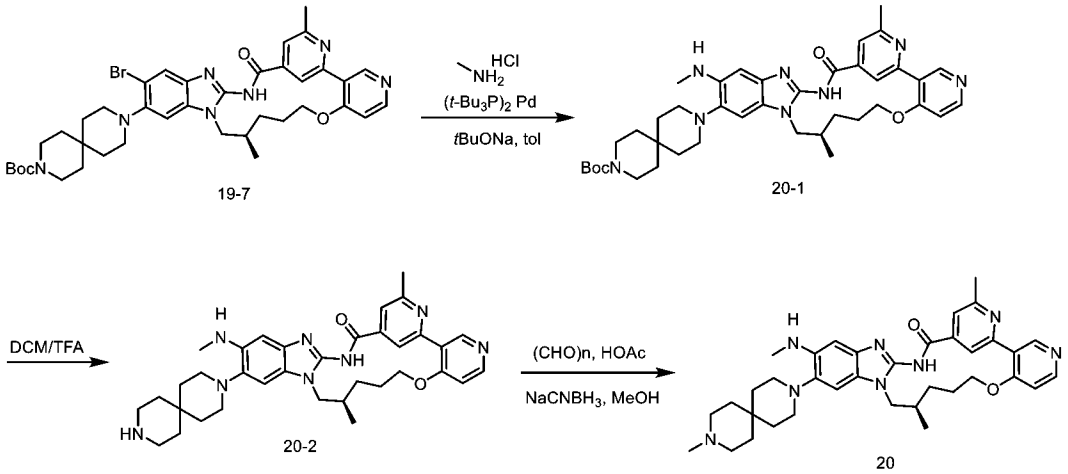
【0304】將上一步粗品化合物19-9（100 mg，0.14mmol）溶於MeOH（5 mL）中，依次加入甲醛（5.09 mg，0.18 mmol），三乙醯氧基硼氫化鈉（36 mg，0.18 mmol）室溫反應1h。LCMS監控反應完全，Prep-HPLC製備，色譜柱 luna C18，30*250 mm，流動相（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈; 乙腈由17-50%，20mins）得到產品化合物19 (21 mg，20.6%)。MS:715.37[M+H]$^+$

【0305】實施例20 化合物20的合成

【0306】*(R) -2^6,7-二甲基5^6-(9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^5-(甲基氨基)-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮*

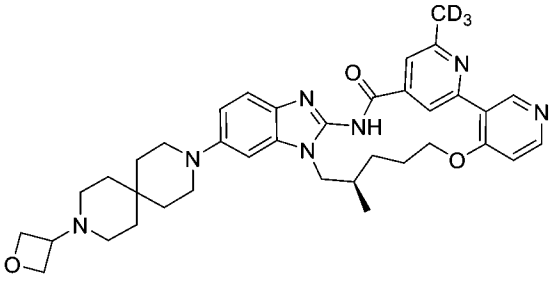


【0307】 化合物20的合成方法與化合物19相同，只是將2-(甲磺基)乙胺鹽酸鹽替換為甲胺鹽酸鹽。合成路線如下。化合物20的MS:623.37 [M+H]

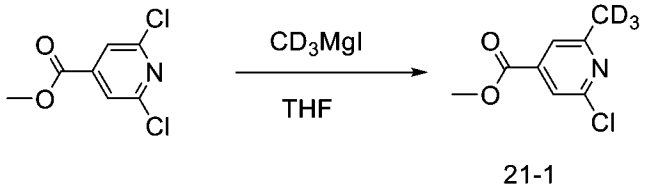


【0308】 實施例21 化合物21的合成

【0309】 *(R)-7-甲基-2⁶-(甲基-d₃)5⁶-(9-(氧雜環丁烷-3-基)-3',9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5¹H-11-氧雜-4-氮雜-5(2',1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2',4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮*



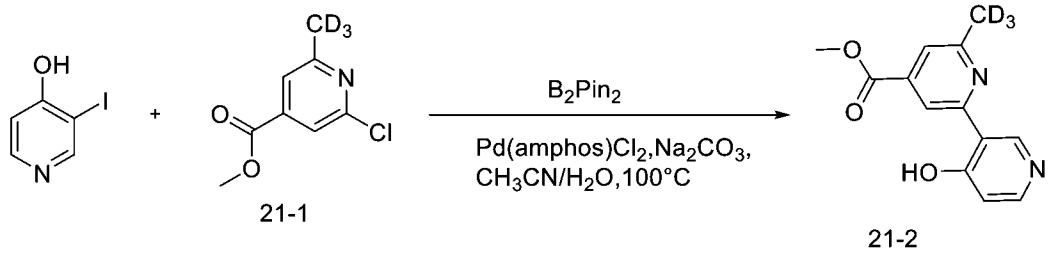
【0310】 步驟一：化合物21-1的合成



【0311】 於50mL單口瓶中，將2,6-二氯異煙酸甲酯（2.06 g，10 mmol）溶於

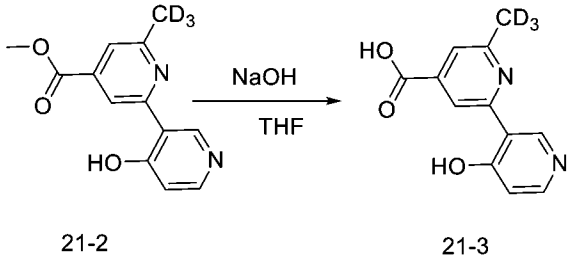
THF（10 mL）中，-78℃，滴加氘代甲基碘化鎂（1 mol/L）（30 mL，30 mmol）。-20度，反應2小時。LCMS監測，反應完畢。體系倒入氯化銨溶液淬滅，乙酸乙酯萃取。濃縮，柱層析純化（PE/EA=5/1）。得產品化合物21-1（0.45g，收率24%）, MS:189.04[M+H]$^+$。

【0312】步驟二：化合物21-2的合成



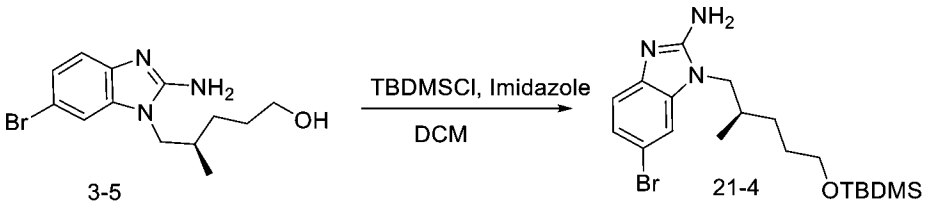
【0313】將 4-羥基-3-碘吡啶（15 g，67.87mmol），化合物21-1（25 g，135.74mmol），聯硼酸頻那醇酯（52g，203.61mmol），Pd(amphos)Cl_2（4.7 g，6.8mmol）和碳酸鈉（28 g，203mmol）分散於乙腈（900 mL）和水（90 mL）中。氮氣保護，油浴加熱至100℃反應2小時。LCMS監測，反應完畢。降至室溫。加入1 L水，用1N稀鹽酸調pH值至中性，用500mL乙酸乙酯萃取3遍。合併有機相，乾燥，濃縮。柱層析純化（DCM/MeOH=10/1）。得產品化合物21-2（10g，收率62%）。MS:248.10[M+H]$^+$。

【0314】步驟三：化合物21-3的合成



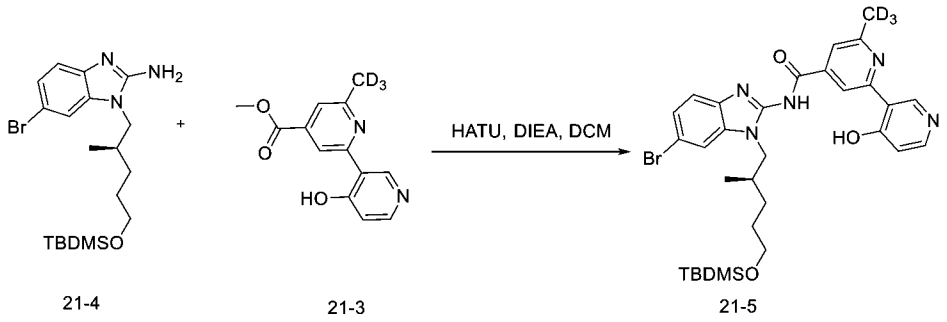
【0315】化合物21-3的合成方法和化合物3-2的合成方法相同，只是將原料由化合物3-1替換為化合物21-2，化合物21-3的MS: 234.09 [M+H]$^+$

【0316】步驟四：化合物21-4的合成



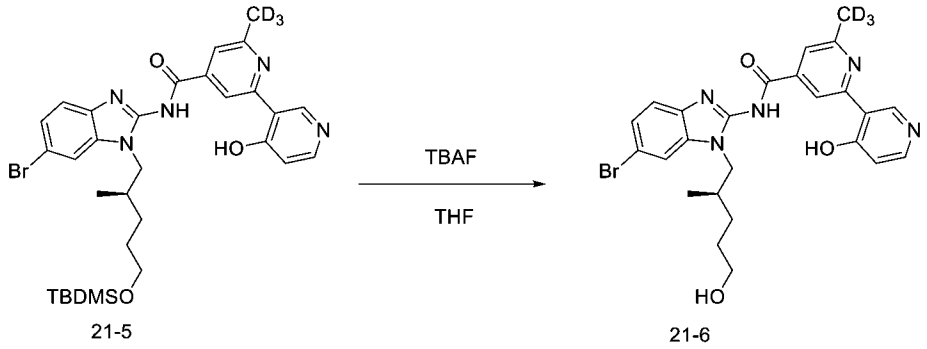
【0317】化合物21-4的合成方法和化合物1-6的合成方法相同，只是將原料由化合物1-5替換為化合物3-5，化合物21-4的MS: 426.15,428.15 $[M+H]^+$

【0318】步驟五：化合物21-5的合成



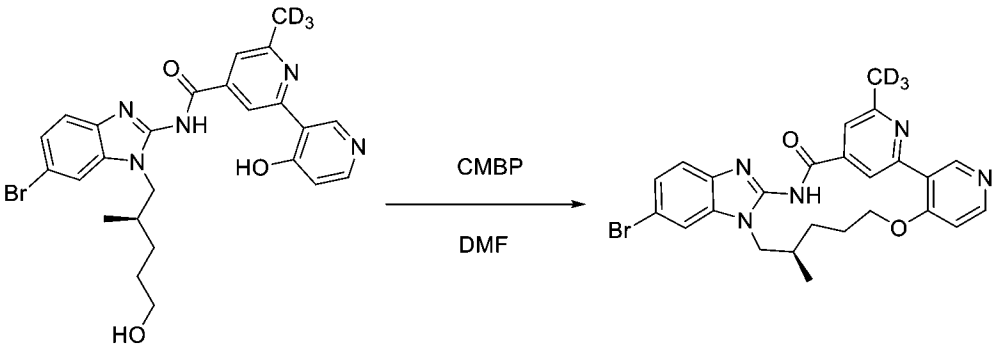
【0319】化合物21-5的合成方法和化合物1-9的合成方法相同，只是將原料由化合物1-3和化合物1-8替換為化合物21-3和化合物21-4，化合物21-5的MS: 641.23，643.23 $[M+H]^+$

【0320】步驟六：化合物21-6的合成



【0321】化合物21-6的合成方法和化合物1-10的合成方法相同，只是將原料由化合物1-9替換為化合物21-5，化合物21-6的MS: 527.14，529.14$[M+H]^+$

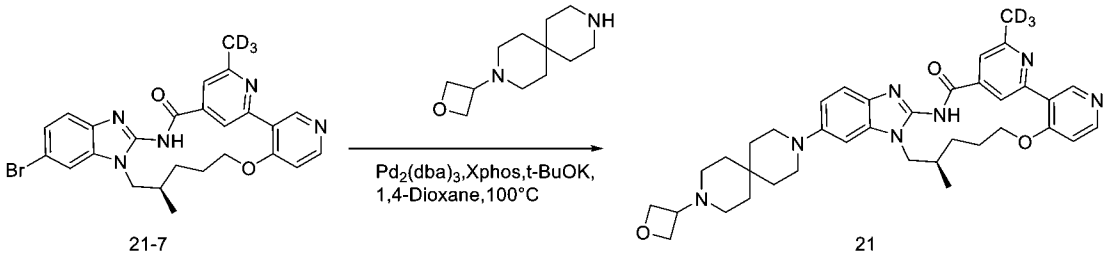
【0322】步驟七：化合物21-7的合成



21-6　　21-7

【0323】 化合物21-7的合成方法和化合物5-8的合成方法相同，只是將原料由5-7替換為21-6，化合物21-7的MS:509.13，511.13 $[M+H]^+$

【0324】 步驟八：化合物21的合成

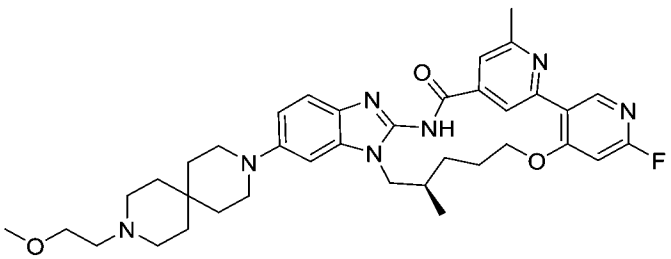


21-7　　21

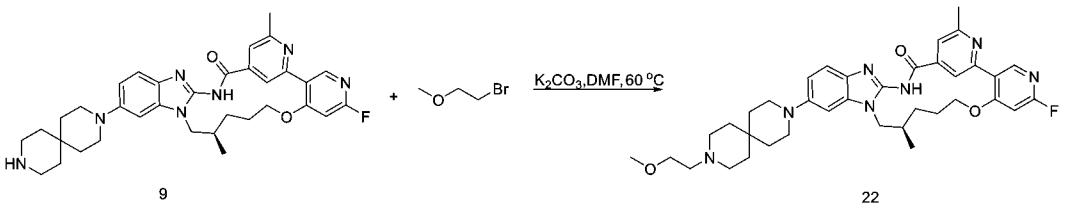
【0325】 化合物21的合成方法和化合物3的合成方法相同，只是將原料由化合物3-7替換為化合物21-7，將原料由3-甲基-3,9-二氮雜螺[5,5]十一烷替換為3-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，化合物21的MS:639.38 $[M+H]^+$

【0326】 實施例22 化合物22的合成

【0327】 *（R）-1^6-氟-5^6-（9-（2-甲氧基乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮*



【0328】 步驟一：化合物22的合成

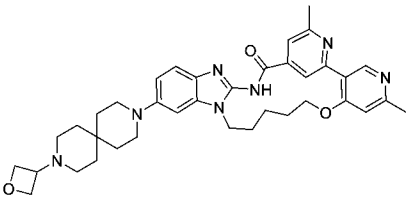
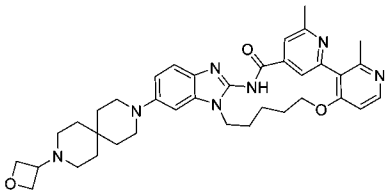
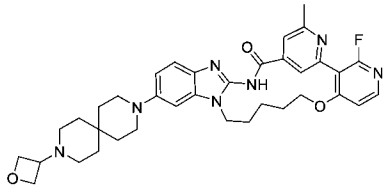
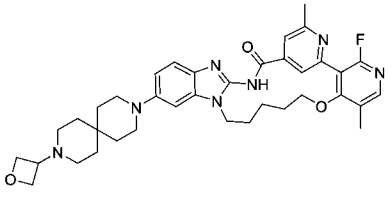


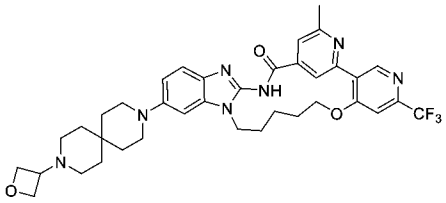
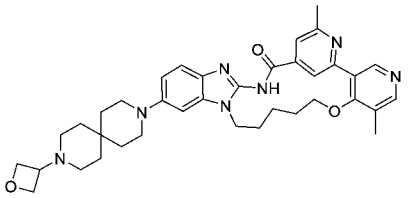
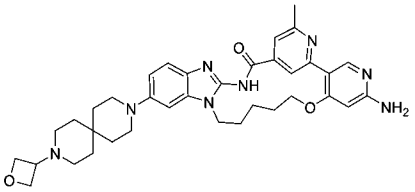
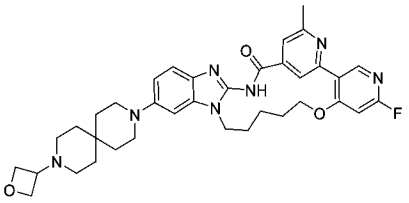
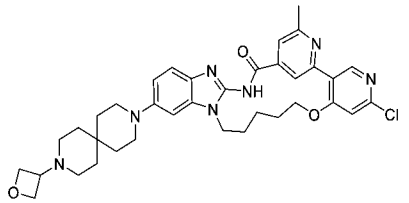
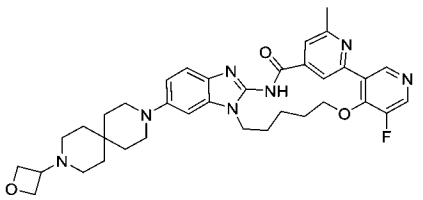
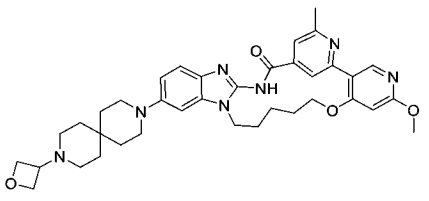
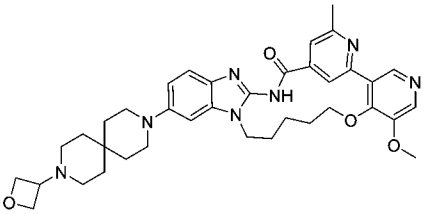
9 22

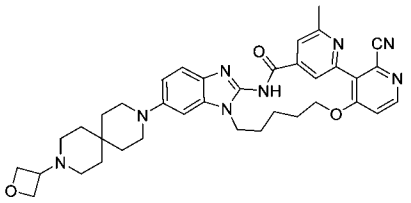
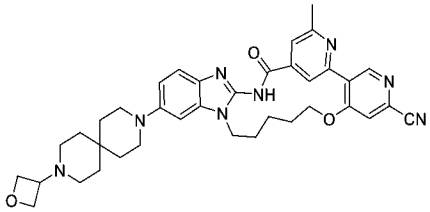
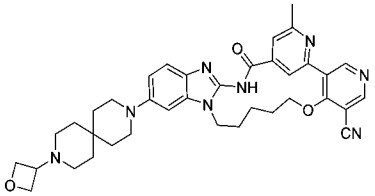
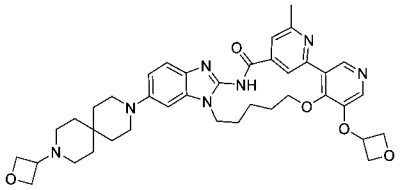
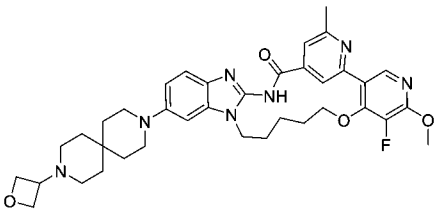
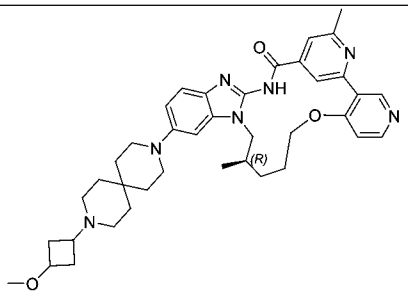
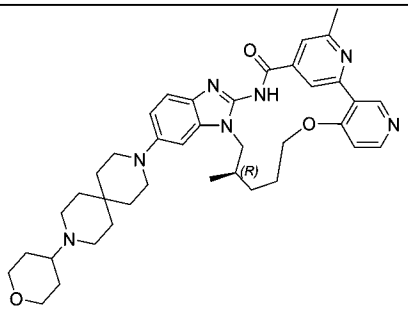
【0329】將化合物9（50 mg，0.08 mmol），1-溴-2-甲氧基乙烷（14. mg，0.10 mmol），K_2CO_3（35 mg，0.25 mmol），DMF（2 mL）混合均勻，60℃反應3h。LCMS監控反應完全，反應液直接Prep-HPLC製備，色譜柱 luna C18，30*250 mm，流動相（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈; 乙腈由17-50%，20mins），得到產品。化合物22的MS:656.36$[M+H]^+$

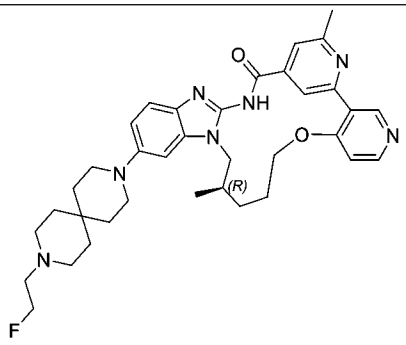
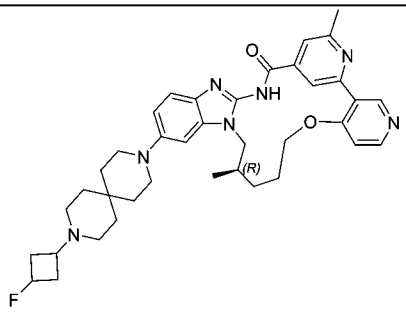
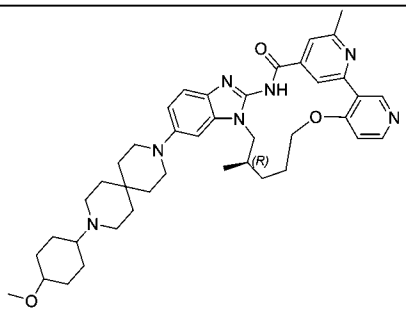
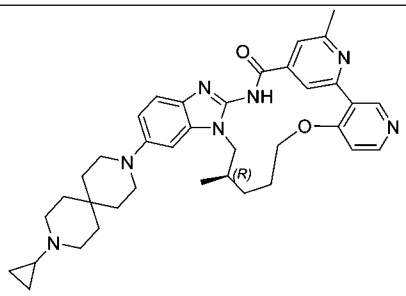
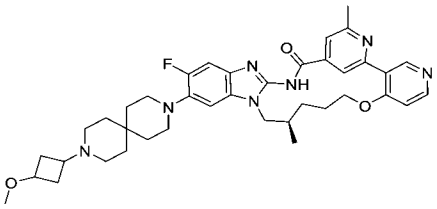
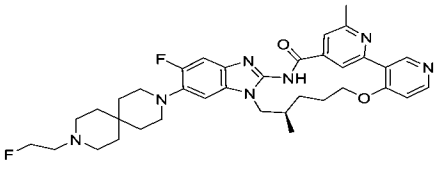
【0330】按照製備上述化合物類似方法製備以下表1所示實施例。

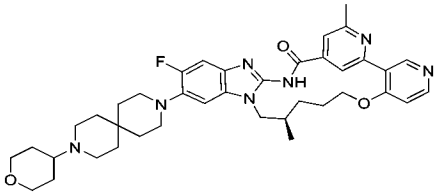
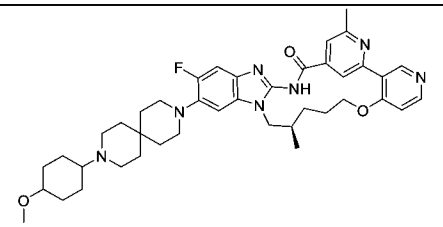
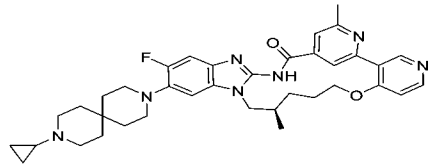
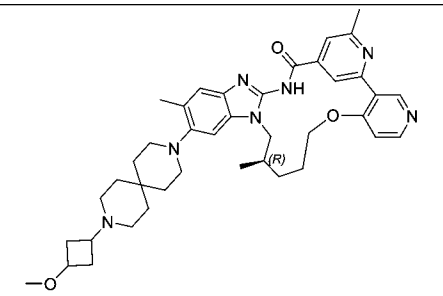
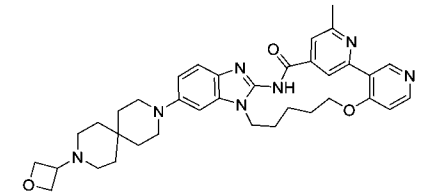
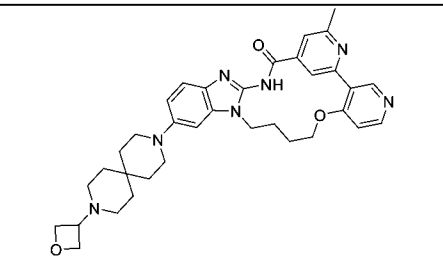
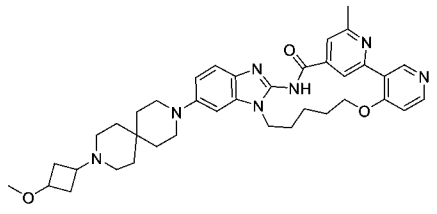
【0331】表1

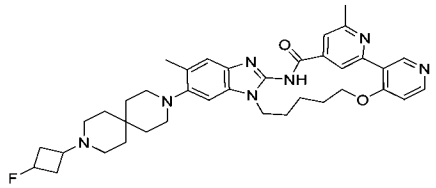
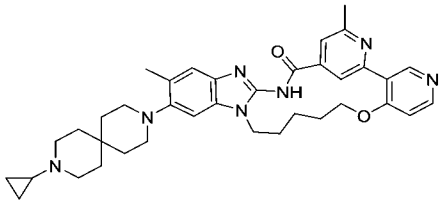
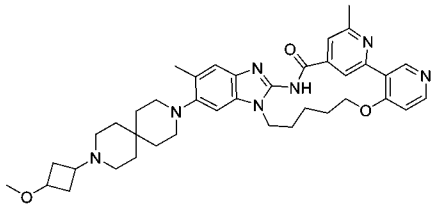
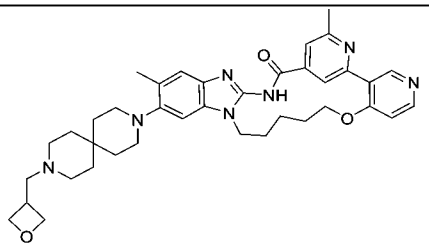
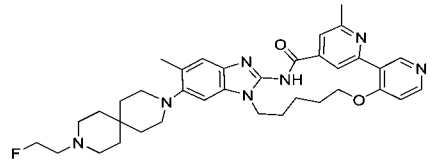
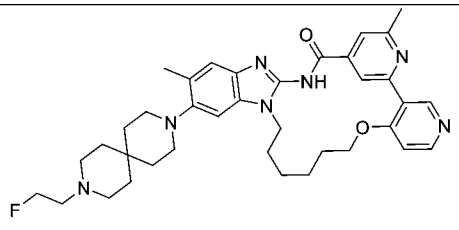
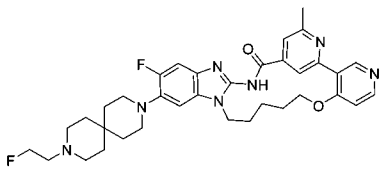
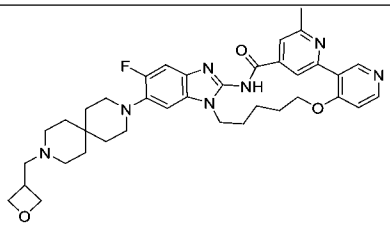
實施例	結構	化合物名稱	MS: $[M+H]^+$
23		**1^6,2^6-二甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**636.36**
24		**1^2,2^6-二甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基團）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**636.36**
25		**1^2-氟-2^6-甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基]-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**640.33**
26		**1^2-氟-1^5,2^6-二甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基]-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**654.35**

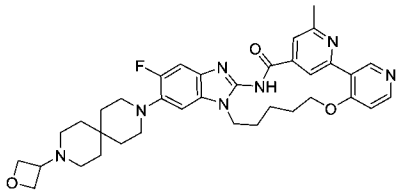
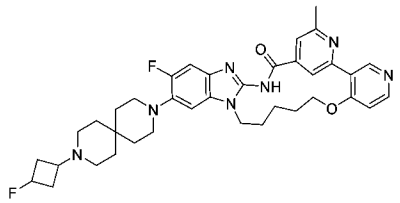
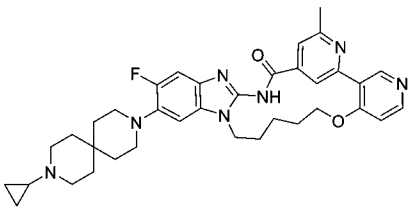
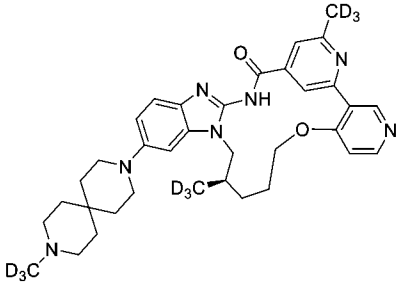
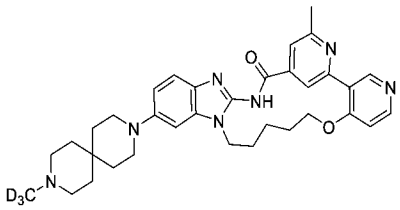
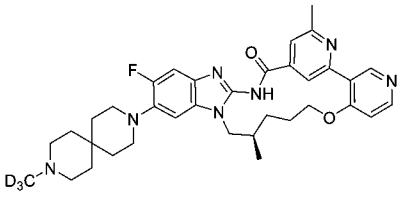
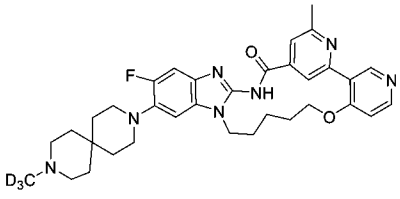
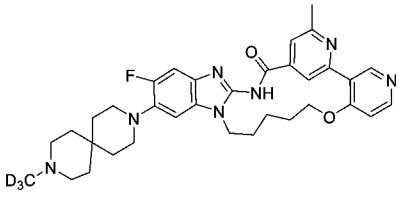
27		**2^6-甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基]-1^6-（三氟甲基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**690.33**
28		**1^5,2^6-二甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基團）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**636.36**
29		**1^6-氨基-2^6-甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基]-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**637.35**
30		**1^6-氟-2^6-甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基]-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**640.33**
31		**1^6-氯-2^6-甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基類）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**656.30**
32		**1^5-氟-2^6-甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**640.33**
33		**1^6-甲氧基-2^6-甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基團）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**652.35**
34		**1^5-甲氧基-2^6-甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基團）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**652.35**

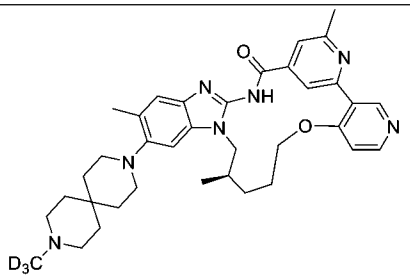
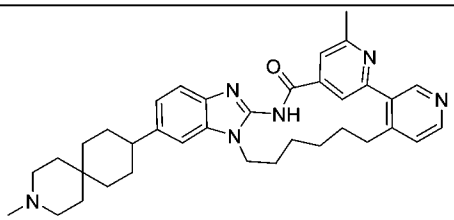
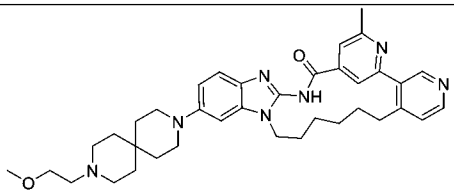
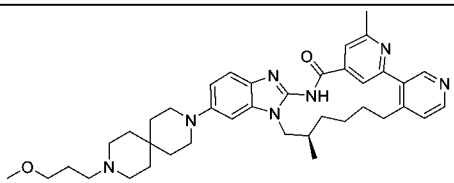
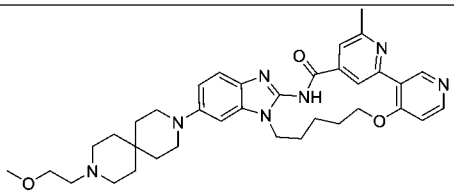
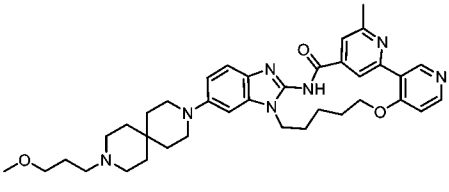
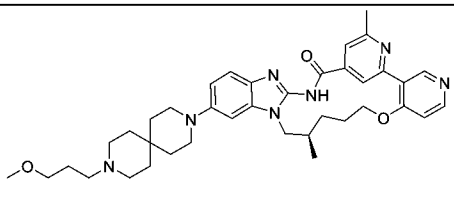
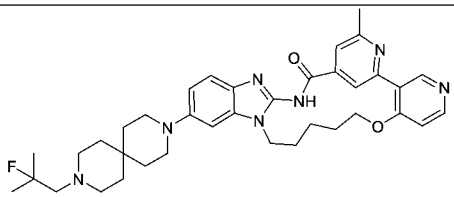
35		**2^6-甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-3-氧代-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-1^2-碳腈**	**647.34**
36		**2^6-甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-3-氧代-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-1^6-碳腈**	**647.34**
37		**2^6-甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-3-氧代-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-1^5-碳腈**	**647.34**
38		**2^6-甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基爾）-1^5-（氧雜環丁烷-3-基氧基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**694.36**
39		**1^5-氟-1^6-甲氧基-2^6-甲基-5^6-(9-(氧雜環丁烷-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基]-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**670.34**
40		**(R)-5^6-(9-(3-甲氧基環丁基)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**664.39**
41		**(R)-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**664.39**

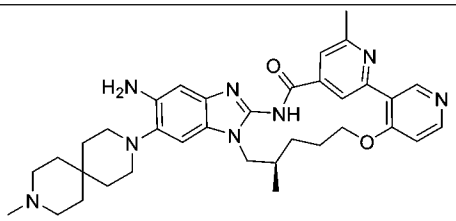
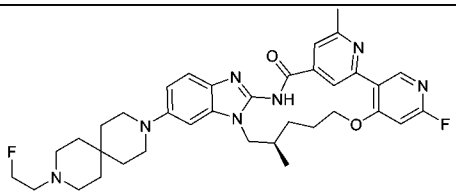
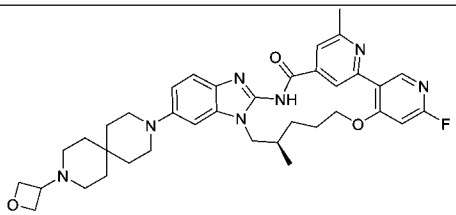
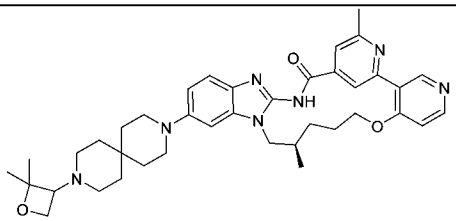
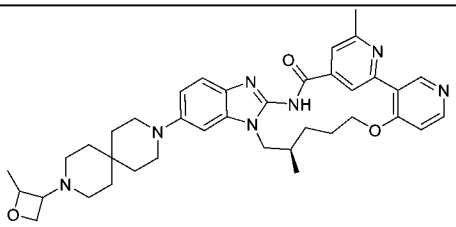
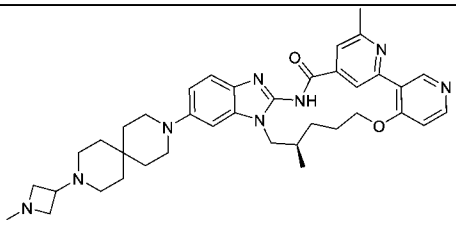
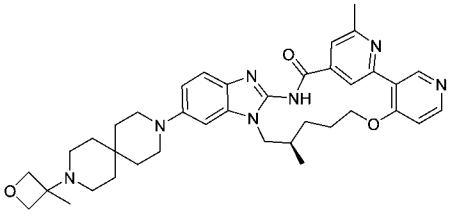
42		**(R)-5^6-(9-(2-氟乙基)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**626.35**
43		**(R)-5^6-(9-(3-氟環丁基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**652.37**
44		**(R)-5^6-(9-(4-甲氧基環已基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**692.42**
45		**(R)-5^6-(9-環丙基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**620.36**
46		**(R)-5^5-氟-5^6-(9-(3-甲氧基環丁基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**682.38**
47		**(R)-5^5-氟-5^6-(9-(2-氟乙基)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**644.34**

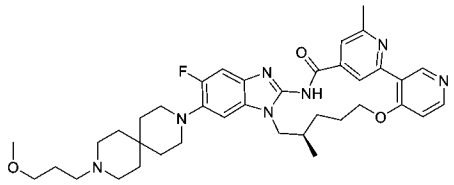
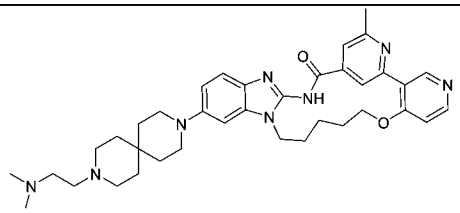
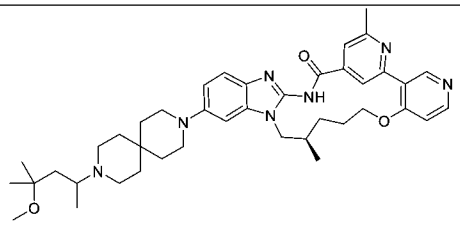
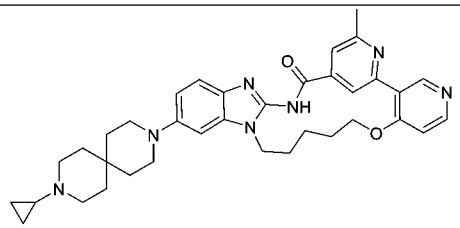
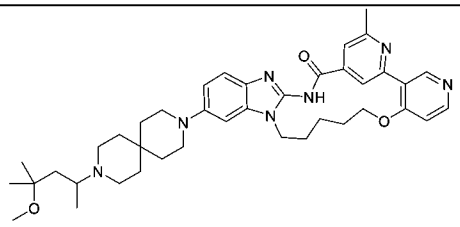
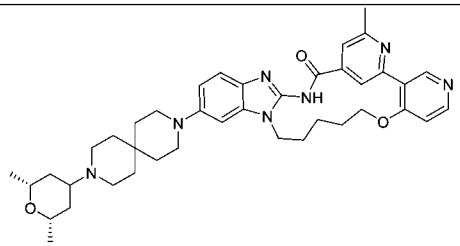
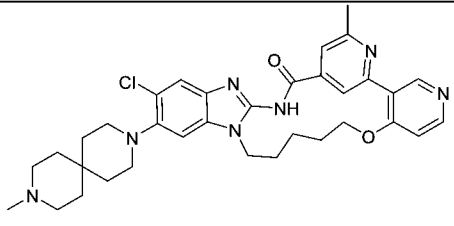
48		**(R)-5^5-氟-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**682.38**
49		**(R)-5^5-氟-5^6-(9-(4-甲氧基環己基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**710.41**
50		**(R)-5^6-(9-環丙基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^5-氟-2^6，7-二甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**638.35**
51		**(R)-5^6-(9-(3-甲氧基環丁基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5，7-三甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**678.41**
52		**2^6-甲基-5^6-(9-(氧雜四員環-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**622.34**
53		**2^6-甲基-5-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-10-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-聯吡啶環十烷基-3-酮**	**608.33**
54		**5^6-(9-(3-甲氧基環丁基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6-甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**650.37**

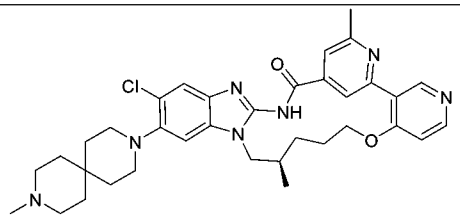
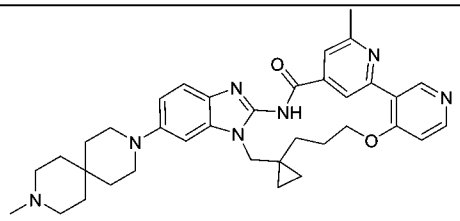
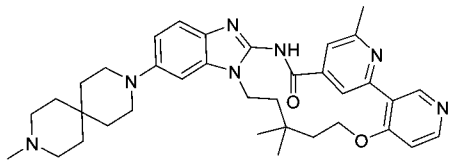
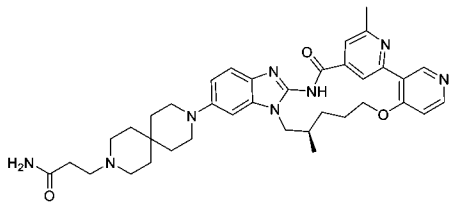
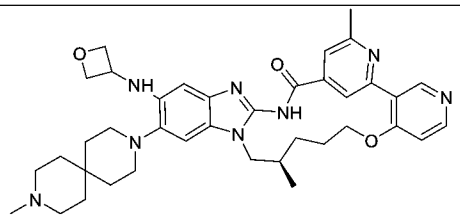
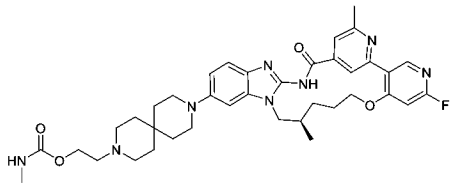
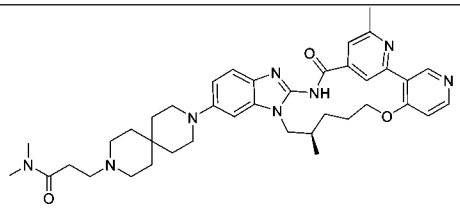
55		**5^6-(9-(3-氟環丁基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**652.37**
56		**5^6-(9-環丙基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**620.36**
57		**5^6-(9-(3-甲氧基環丁基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**664.39**
58		**2^6，5^5-二甲基-5^6-(9-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**650.37**
59		**5^6-(9-(2-氟乙基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**626.35**
60		**5^6-（9-（2-氟乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,5^5-二甲基-5^1H-12-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十二烷基-3-酮**	**640.37**
61		**5^5-氟-5^6-(9-(2-氟乙基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**630.33**
62		**5^5-氟-2^6-甲基-5^6-(9-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**654.35**

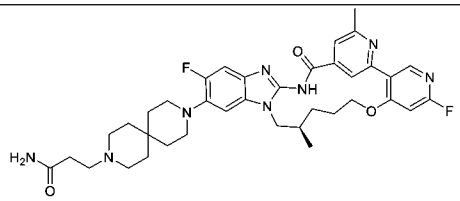
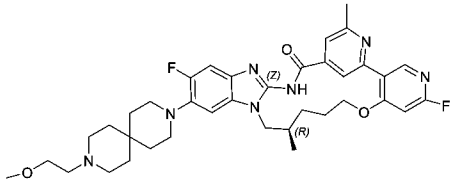
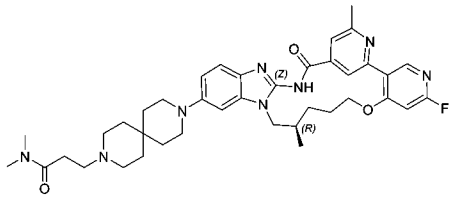
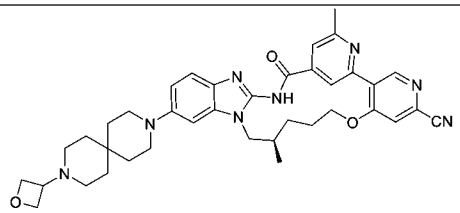
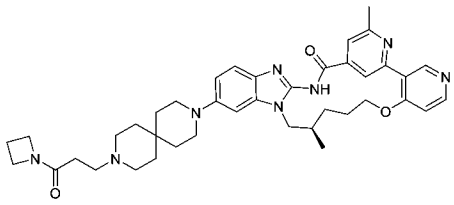
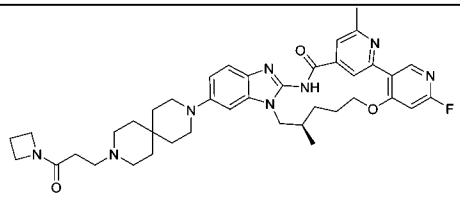
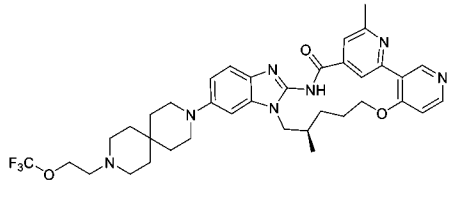
63		**5^5-氟-2^6-甲基-5^6-(9-(氧雜環丁烷-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**640.33**
64		**5^5-氟-5^6-(9-(3-氟環丁基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**656.34**
65		**5^6-(9-環丙基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^5-氟-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**624.34**
66		**(R)-2^6，7-二(甲基-d_3)-5^6-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**603.40**
67		**2^6-甲基-5^6-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**583.35**
68		**(R)-5^5-氟-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**615.36**
69		**5^5-氟-2^6-甲基-5^6-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**601.34**
70		**2^6，5^5-二甲基-5^6-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**601.34**

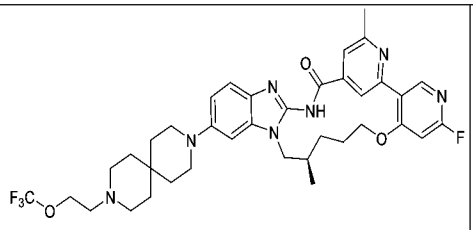
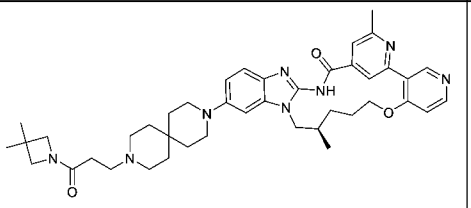
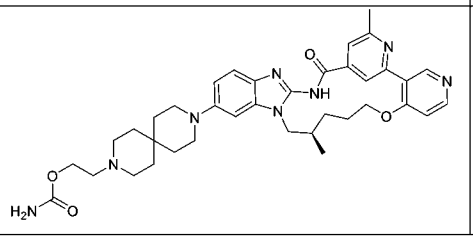
71		**(R)-2^6，5^5,7-三甲基-5^6-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**611.38**
72		**2^6-甲基-5^6-（3-甲基-3-氮雜螺[5.5]十一烷-9-基）-5^{1}H-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**577.36**
73		**5^6-（9-（2-甲氧基乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^{1}H-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**622.38**
74		**（R）-5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^{1}H-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶環十一烷基-3-酮**	**650.41**
75		**5^6-（9-（2-甲氧基乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**624.36**
76		**5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**637.37**
77		**（R）-5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**652.39**
78		**5^6-（9-（2-氟-2-甲基丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**640.37**

79		**（R）-5[5]-氨基-2[6],7-二甲基-5[6]-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5[1]H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**609.36**
80		**（R）-1[6]-氟-5[6]-（9-（2-氟乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2[6],7-二甲基-5[1]H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**644.34**
81		**（R）-1[6]-氟-2[6],7-二甲基 5[6]-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5[1]H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**654.35**
82		**（7R）-5[6]-（9-（2,2-二甲基氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2[6],7-二甲基-5[1]H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**664.39**
83		**（7R）-2[6],7-二甲基 5[6]-（9-（2-甲基氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5[1]H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**650.37**
84		**（R）-2[6],7-二甲基 5[6]-（9-（1-甲基氮雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5[1]H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**649.39**
85		**（R）-2[6],7-二甲基 5[6]-（9-（3-甲基氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5[1]H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**650.37**

86		**（R）-5^5-氟-5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**670.38**
87		**5^6-（9-（2-（二甲基氨基）乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**637.39**
88		**（7R）-5^6-（9-（4-甲氧基-4-甲基戊-2-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**694.44**
89		**5^6-（9-環丙基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**606.35**
90		**5^6-（9-（4-甲氧基-4-甲基戊烷-2-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**680.42**
91		**5^6-（9-（（2R，6S）-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**678.41**
92		**5^5-氯-2^6-甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**614.29**

93		**（R）-5^5-氯-2^6,7-二甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**628.31**
94		**6'-甲基-6'-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）螺[環丙烷-1,7'-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基]-3'-酮**	**606.35**
95		**2^6,8,8-三甲基 5^6-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**608.36**
96		**（R）-3-（9-（2^6,7-二甲基-3-氧代-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷-5-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）丙醯胺**	**651.37**
97		**（R）-2^6,7-二甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^5-（氧雜環丁烷-3-基氨基）-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**665.38**
98		**（R）-2-（9-（16-氟-2^6,7-二甲基-3-氧代-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷-5^6-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)乙基甲基氨基甲酸酯**	**699.37**
99		**（R）-3-（9-（2^6,7-二甲基-3-氧代-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷-5^6-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-N，N-二甲基丙醯胺**	**679.40**

100		**（R）-3-（9-（1^6,5^5-二氟-2^6,7-二甲基-3-氧代-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷-5^6-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)丙醯胺**	**687.35**
101		**（R）-1^6,5^5-二氟-5^6-（9-（2-甲氧基乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**674.36**
102		**（R）-3-（9-（1^6-氟-2^6,7-二甲基-3-氧代-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷-5^6-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-N，N-二甲基丙醯胺**	**697.39**
103		**（R）-2^6,7-二甲基 5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-3-氧代-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-1^6-腈**	**661.35**
104		**（R）-5^6-（9-（3-（氮雜環丁烷-1-基）-3-氧代丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**691.40**
105		**（R）-5^6-（9-（3-（氮雜環丁烷-1-基）-3-氧代丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-1^6-氟-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**709.39**
106		**（R）-2^6,7-二甲基 5^6-（9-（2-（三氟甲氧基）乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**692.35**

107		**（R）-1^6-氟-2^6,7-二甲基 5^6-（9-（2-（三氟甲氧基）乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**710.34**
108		**（R）-5^6-（9-（3-（3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基）-3-氧代丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮**	**719.43**
109		**（R）-2-（9-（2^6,7-二甲基-3-氧代-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷-5^6-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）氨基甲酸乙酯**	**667.36**

【0332】 實施例77：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.77 – 7.73 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 4.25 (dt, *J* = 10.5, 7.2 Hz, 2H), 4.12 – 4.05 (m, 1H), 4.00 (dd, *J* = 13.9, 6.5 Hz, 1H), 3.34 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.13 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.90 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.56 (dt, *J* = 22.9, 6.4 Hz, 6H), 2.29 – 2.23 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.72 (p, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.56 (dt, *J* = 22.6, 5.5 Hz, 9H), 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0333】 實施例87：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.14 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.48 (s, 5H), 2.25 (s, 6H), 2.04 – 1.97 (m, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.91 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.58 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 1.51 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 1.23 (s, 2H).

【0334】 實施例89：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 4.19 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 5.9 Hz, 4H), 2.64 (s, 3H),

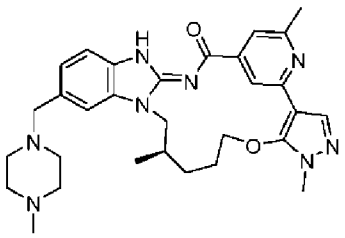
2.53 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.04 – 1.97 (m, 3H), 1.95 – 1.87 (m, 5H), 1.60 (dt, *J* = 25.7, 6.3 Hz, 5H), 1.52 (s, 1H), 1.44 (t, *J* = 5.7 Hz, 3H), 1.23 (s, 2H), 0.39 (dt, *J* = 6.1, 3.0 Hz, 1H), 0.29 – 0.23 (m, 1H).

【0335】 實施例90：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.14 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.88 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.64 (s, 5H), 2.54 (s, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.92 (s, 4H), 1.74 (dd, *J* = 13.8, 4.8 Hz, 1H), 1.60 – 1.56 (m, 4H), 1.52 (s, 5H), 1.39 (dd, *J* = 14.3, 6.4 Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 4.5 Hz, 6H), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

【0336】 實施例91：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 4.22 – 4.15 (m, 2H), 3.39 (dt, *J* = 10.9, 6.3 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 5.5 Hz, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.55 (q, *J* = 9.2, 5.5 Hz, 4H), 2.05 – 1.85 (m, 6H), 1.79 – 1.72 (m, 2H), 1.57 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 1.49 (d, *J* = 5.8 Hz, 4H), 1.23 (s, 1H), 1.13 – 1.05 (m, 7H), 1.06 – 0.98 (m, 2H).

【0337】 對照化合物1

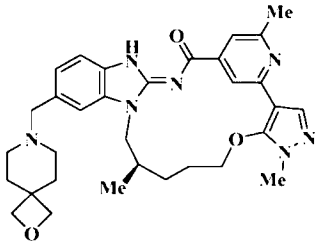
【0338】 按照WO2020260252專利中第129頁實施例I-021所述，製備以下對照化合物1。



對照化合物 1（BI-4020）

【0339】 對照化合物2

【0340】按照CN114163454A第47頁實施例51所述，製備以下對照化合物2。



對照化合物 2

【0341】藥理實驗

【0342】實施例A：細胞增殖抑制活性測定

【0343】過表達不同EGFR突變的懸浮細胞Ba/F3 (EGFR Del19/T790M/C797S)、Ba/F3 (EGFR L858R/T790M/C797S)、Ba/F3 (EGFR Del19/C797S)、Ba/F3 (EGFR L858R/C797S)採用含10%FBS、1%PS的PRMI 1640培養，攜帶EGFR WT的貼壁細胞A431細胞採用含10%FBS、1%PS的DMEM培養。化合物活性檢測實驗步驟如下：

（1） 取對數生長期的貼壁細胞，胰酶消化計數後後，按一定密度接種至96孔板，37°C、5% CO_2培養過夜，貼壁；取對數生長期的懸浮細胞，計數後按一定密度接種至96孔板；

（2） 化合物製備：採用DMSO將化合物進行3倍梯度稀釋，而後採用培養基稀釋100倍，得到10×工作液；

（3） 每孔加入含不同濃度化合物的10×工作液，將細胞在37°C、5% CO_2培養箱中培養72小時；

（4） 取出96孔細胞培養板，每孔加入50μL CTG試劑，振盪2 min，反應10 min後，採用PerkinElmer reader讀取發光訊號值Lum；

（5）計算各孔的細胞生存抑制率，採用GraphPad Prism 6.0軟體對數據進

行分析，利用非線性回歸方程擬合數據得出劑量-效應曲線，計算化合物 IC_{50}：

細胞生存抑制率（%）=（1-（Lum 待測化合物-Lum 培養基對照）/（Lum 細胞對照-Lum 培養液對照））×100%

Y=最小值 + (最大值-最小值)/(1+10^((LogIC50-X)* 斜率));

X：化合物濃度的對數；Y：細胞生存抑制率。

【0344】細胞增殖抑制活性IC_{50}結果見表2。

【0345】表2

實施例	過表達不同 EGFR 突變的 Ba/F3 細胞 IC_{50} (nM)				A431 細胞 IC_{50} (nM)
	Del19/ T790M/ C797S	L858R/ T790M/ C797S	Del19/ C797S	L858R/ C797S	攜帶 EGFR WT
1	0.24	0.62	0.08	0.23	1643
3	0.49	0.71	0.07	0.44	759
4	0.2	1.1	0.2	0.8	274
5	0.61	0.98	0.19	0.88	331
6	2.1	4.1	0.38	2.1	403
7	1.6	3.7	4.5	11	226
9	0.73	1.1	0.77	3.6	425
11	2.2	3.4	0.15	1.0	493
12	4.9	7.6	0.48	4.4	1004
13	0.96	2.0	0.20	1.3	>3333
14	0.37	1.5	0.18	1.8	805

17	1.2	4.7	5.0	18	1468
18	0.77	2.1	0.5	3.9	631
45	1.6	3.7	0.27	2.1	701
52	0.8	1.6	0.5	4.7	700
59	2.4	3.7	0.45	5.7	/
61	0.91	1.8	0.29	3.0	1080
62	0.95	3	0.57	3.8	772
63	0.5	1.5	0.67	2.0	472
65	1.1	2.3	0.69	4.6	1250
75	0.07	0.08	0.11	0.07	646
76	0.14	0.2	0.09	0.34	586
77	0.36	0.36	0.23	0.18	426
78	5.9	12	3.3	21	>3333
81	1.4	4.3	0.1	5.3	1747
82	4.7	12	2.9	17	770
83	1.3	2	0.27	2	294
86	0.41	0.18	0.15	0.38	299
87	5.4	11	5.8	21	1407
89	1.8	4.6	0.71	6.5	1206
90	4.2	12	4.0	31	733
91	1.7	3.4	0.64	5.2	759

【0346】 以上實驗表明，本發明化合物對Ba/F3（EGFR Del19/C797S）、Ba/F3（EGFR L858R/C797S）、Ba/F3（EGFR L858R/T790M/C797S）和Ba/F3(EGFR Del19/T790M/C797S)二突變或三突變細胞株均具有較好增殖抑制活性，對攜帶EGFR野生型細胞株A431抑制作用較弱，表明本發明化合物具有較好的細胞抑制活性和選擇性。

【0347】 實施例B：小鼠藥代動力學試驗

【0348】 使用雌性BALB/c小鼠（20-30 g)進行小鼠PK研究。製備化合物，現用現配。通過靜脈注射或口服灌胃給藥，通過小鼠眼眶靜脈叢採血，每個時間點將100 μL的全血至K2-EDTA管中。

【0349】 靜脈注射給予1 mg/kg，於給藥後0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、24 h採集全血；灌胃口服給予5 mg/kg，分不同批次給藥後於0.25、0.5、1、2、4、6、24 h採集全血，或者於2、4、6 h同時處死小鼠取腦。全血樣品，離心並分離血漿；腦組織樣品加入4倍體積的緩衝液進行勻漿，並將血漿和腦組織樣品放入-80℃冰箱保存備用。將上述血漿和腦組織樣品，通過乙腈沉澱蛋白後，取上清液，並與水1:1混合，取10 μL至LC-MS/MS檢測。其中，口服給藥血漿的藥代動力學數據結果如表3所示。

【0350】 表3

實施例	$T_{1/2}$（h）	C_{max}（ng/mL）	AUC_{last}(h*ng/mL)
對照化合物1	4.22	32.8	361
4	5.28	181	2092
6	21.5	92.4	1142
52	20.1	215	3457
91	/	41.9	1495

【0351】 實施例C：大鼠藥代動力學試驗

【0352】 使用雄性SD大鼠（200-300 g)進行大鼠PK研究。製備化合物，現用現配。通過靜脈注射或口服灌胃給藥，通過大鼠眼眶靜脈叢採血，每個時間點採集100 μL的全血至K2-EDTA管中。

【0353】 靜脈注射給予1 mg/kg，於給藥後0.083、0.25、0.5、1、2、4、7、24、48、72 h採集全血；灌胃口服給予5 mg/kg，分不同批次給藥後於0.25、0.5、1、2、4、7、24、48、72 h採集全血，或者於4、24 h同時處死大鼠取腦。腦組織樣品加入4倍體積的緩衝液進行勻漿，並將全血和腦組織樣品放入-80℃冰箱保存備用。將上述全血和腦組織樣品，通過乙腈沉澱蛋白後，取上清液，並與水1:2混合，取10 μL至LC-MS/MS檢測。其中，口服給藥血漿的藥代動力學數據結果如表4所示。

【0354】 表4

實施例	$T_{1/2}$（h）	C_{max}（ng/mL）	AUC_{last} (h*ng/mL)
對照化合物 1	2.94	10.5	96
對照化合物 2	/	27.3	132
4	27.5	165	2592
6	17.2	106	1704
15	/	104	3387
52	12.4	57.5	917
81	18.8	116	1845
86	15.3	60.2	1405
91	26.4	42.5	1611

【0355】 由實施例B和C的實驗表明，本發明化合物顯示出優異的藥代動力學性質，並顯著優於對照化合物1和2。

【0356】 實施例D：肝微粒體代謝穩定性測定

【0357】 採用人、大鼠、小鼠和犬肝微粒體進行化合物的肝微粒體代謝穩定性研究。具體實驗步驟如下：

（1） 每孔加入 40 μL $MgCl_2$、306 μL PBS 至 96 孔板中，而後加入 4 μL 化

合物，DMSO 的終濃度≤0.5%，同時設置不加化合物的空白孔；

（2） 每孔加入 20 mg/mL 的肝微粒體 10 μL，37°C培養 10 min；

（3） 每孔加入 40 μL NADPH 的工作液開始反應，同時設置不加 NADPH 的對照孔；

（4） 起始反應後 0、5、15、45 min，分別取出 50 μL 樣本，加入終止反應液，振盪 5 min。

（5） 而後樣品在 3,220g 離心 10 分鐘，取出 50 μL 上清液加入 200 μL 水混合稀釋用於 LC-MS/MS 分析。

【0358】 體外內在清除率(in vitro CL_{int}，以μL/min/mg為單位)使用以下等式(重複測定的平均值)由體外半衰期$t_{1/2}$(分鐘)換算：

體外清除率=0.693/體外半衰期 $t_{1/2}$×[培養體積(μL)/(蛋白量(mg)]

【0359】 結果如表5所示。

【0360】 表5

實施例	CL_{int}(μL/min/mg 蛋白)			
	人	大鼠	小鼠	犬
1	7.2	14.2	32.7	8.9
3	6.6	8	23.1	7.9
4	26.3	5.6	/	24
5	9.1	8.9	22.8	2.2
6	41.5	2.9	/	20.6
12	24.9	0	5.5	10.4
13	4	7	6.2	4.2
59	4.82	23.3	8.93	0
76	8	15.6	23	0
77	17	6.7	25.1	0
78	4.3	12.2	69.5	22
86	11.4	4.5	21.7	11.5

【0361】 實驗表明，本發明化合物表現出優異的肝微粒體代謝穩定性。

【0362】 雖然本發明已通過其實施方式進行了全面的描述，但是值得注意的

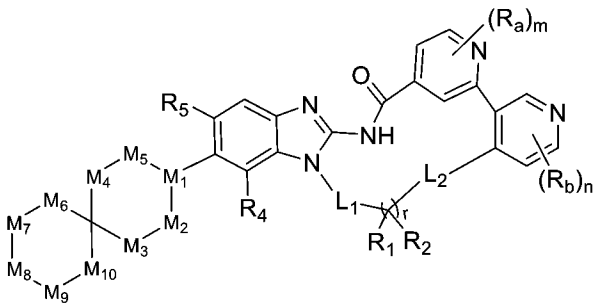
是，各種變化和修改對於本領域技術人員都是顯而易見的。這樣的變化和修改都應該包括在本發明所附權利要求的範圍內。

【符號說明】

無。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】　一種如式(I)所示的化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，



式（I）

其中，

L_1、L_2獨立地選自鍵、-CR_hR_i-、-NR_h-或-O-；

每個R_a、R_b相同或不同，分別獨立地選自 H、氘、鹵素、CN、NO_2、-OR_e、-SR_e、-S(O)R_e、-$S(O)_2R_e$、-NR_eR_f、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基；其中，所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、R_e和R_f任選地被一個或多個氘、鹵素、CN、氧代、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-OR_h或-NR_hR_i取代；

每個R_1和R_2相同或不同，獨立地選自R_h；或

R_1和R_2與它們所連接的原子一起形成 3-14 員雜環基或C_{3-14}碳環基；其中，所述 3-14 員雜環基或C_{3-14}碳環基任選地被一個或多個R_h取代；

M_1選自CR_c或 N；

M_3、M_4、M_7、M_8和M_9獨立地選自CR_cR_c或NR_c；

M_2、M_5、M_6和M_{10}獨立地選自不存在、CR_cR_c、-CR_cR_c-CR_cR_c-或NR_c；

R_4為 H、氘、鹵素、-NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}鹵代烯基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}鹵代炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵代烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}鹵代環烷基或氰基；

R_5為 H、氘、鹵素、-NH_2、-N=S(O)ReR_f、-OH、-C(=O)OH、-$C(=O)NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、C_{3-8}

環烷基、3-8 員雜環基、C_{6-10} 芳基或 5-10 員雜芳基；其中，所述-NH_2、-N=S(O)ReR_f、-OH、-C(=O)OH、-C(=O)NH_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、C_{3-8}環烷基、3-8 員雜環基、C_{6-10}芳基和 5-10 員雜芳基任選地被一個或多個 R_h取代；

每個 R_c相同或不同，分別獨立地選自 H、氘、鹵素、CN、NO_2、氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C_{0-6}亞烷基-C_{6-14}芳基、-C_{0-6}亞烷基-5-14 員雜芳基、-C_{0-6} 亞烷基-C_{3-14} 碳環基、-C_{0-6} 亞烷基-3-14 員雜環基、-OR_e、-NR_eR_f、-SR_e、-C(O)R_e、-N(R_e)C(O)R_f、-C(O)NR_eR_f、-N(R_e)C(O)OR_f、-OC(O)NR_eR_f、-N(R_e)C(O)NR_fR_g、-S(O)R_e、-S(O)(=NR_e)R_f、-$S(O)_2R_e$、-S(O)NR_eR_f、-$S(O)_2NR_eR_f$、-N(R_e)S(O)R_f、-N(R_e)$S(O)_2R_f$、-C(O)OR_e、-OC(O)R_f或-OC(O)OR_g；其中，所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C_{0-6}亞烷基-C_{6-14}芳基、-C_{0-6}亞烷基-5-14 員雜芳基、-C_{0-6}亞烷基-C_{3-14}碳環基、-C_{0-6}亞烷基-3-14 員雜環基、R_e、R_f和 R_g任選地被一個或多個 R_h、-OR_h、-NR_hR_i、-C(O)OR_h、-OC(O)R_h、-COR_h、-C(O)NR_hR_i取代；

R_e、R_f、R_g、R_h、R_i分別獨立地選自氫、氘、鹵素、CN、OH、NH_2、-COOH、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、氧代、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-O-C_{3-14}環烷基、-O-C_{3-14}雜環基、-S-C_{3-14}雜環基、-S-C_{3-14}環烷基、-S-C_{1-6}烷基、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-6}烷基)、-CON(C_{1-6}烷基)$_2$、-CONH(C_{2-6}烯基)、-CON(C_{2-6}烯基)$_2$、-CONH(C_{2-6}炔基)、-CON(C_{2-6}炔基)$_2$、-S(O)-C_{1-6}烷基、-$S(O)_2$-C_{1-6}烷基、-S(O)-C_{2-6}烯基、-$S(O)_2$-C_{2-6}烯基、-S(O)-C_{2-6}炔基、-$S(O)_2$-C_{2-6}炔基、-S(O)-C_{3-14}環烷基、-$S(O)_2$-C_{3-14}雜環基、-S(O)NH_2、-S(O)NHC_{1-6}烷基、-S(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-CHO、-C(O)-C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{2-6}烯基、-C_{0-6}亞烷基-C_{6-14}芳基、-C_{0-6}亞烷基-5-14 員雜芳基、-C_{0-6} 亞烷基-C_{3-14} 碳環基或-C_{0-6} 亞烷基-3-14 員雜環基；其中，所述-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-O-C_{3-14}環烷基、-O-C_{3-14}雜環基、-S-C_{3-14}雜環基、-S-C_{3-14}環烷基、-S-C_{1-6}烷基、-CONH(C_{1-6}烷基)、-CON(C_{1-6}烷基)$_2$、-CONH(C_{2-6}烯基)、-CON(C_{2-6}烯基)$_2$、-CONH(C_{2-6}炔

基)、-CON(C_{2-6}炔基)$_2$、-S(O)-C_{1-6}烷基、-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基、-S(O)-C_{2-6}烯基、-S(O)$_2$-C_{2-6}烯基、-S(O)-C_{2-6}炔基、-S(O)$_2$-C_{2-6}炔基、-S(O)-C_{3-14}環烷基、-S(O)$_2$-C_{3-14}雜環基、-S(O)NHC_{1-6}烷基、-S(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(O)-C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{2-6}烯基、-C_{0-6}亞烷基-C_{6-14}芳基、-C_{0-6}亞烷基-5-14員雜芳基、-C_{0-6}亞烷基-C_{3-14}環烷基和-C_{0-6}亞烷基-3-14員雜環基任選地被一個或多個氫、氘、鹵素、CN、OH、NH_2、-COOH、氧代、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}鹵代烯基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}鹵代炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵代烷氧基、-NH(C_{1-6}烷基)、-NH(C_{1-6}鹵代烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-N(C_{1-6}鹵代烷基)$_2$、-N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}鹵代烷基)、-S(O)-C_{1-6}烷基、-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基、-S(O)-C_{2-6}烯基、-S(O)$_2$-C_{2-6}烯基、-S(O)-C_{2-6}炔基、-S(O)$_2$-C_{2-6}炔基、-S(O)-C_{3-14}環烷基、-S(O)$_2$-C_{3-14}雜環基、-S(O)NHC_{1-6}烷基、-S(O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-COO(C_{1-6}烷基)、-COO(C_{1-6}鹵代烷基)、-CONH(C_{1-6}烷基)、-CONH(C_{1-6}鹵代烷基)、-CON(C_{1-6}烷基)$_2$、-CON(C_{1-6}鹵代烷基)$_2$、-CON(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}鹵代烷基)、-C_{0-6}亞烷基-NHC(=O)C_{1-6}烷基、-C_{0-6}亞烷基-NHC(=O)C_{1-6}鹵代烷基、-C_{0-6}亞烷基-NHC(=O)C_{2-6}烯基、取代的或未被取代的-C_{0-6}亞烷基-C_{3-14}碳環基、取代的或被取代的-C_{0-6}亞烷基-3-14員雜環基取代；

m為0、1、2或3；

n為0、1、2或3；或

r為0、1、2、3、4或5。

【請求項2】　如請求項1所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，L_1選自-CR_hR_i-。

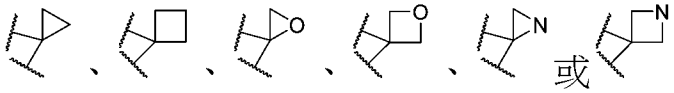
【請求項3】　如請求項1或2所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，L_1選自-CH_2-。

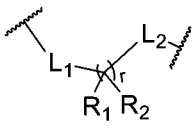
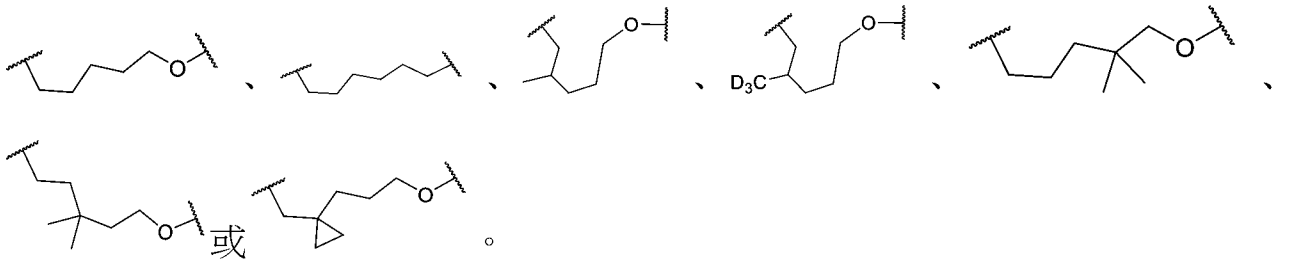
【請求項4】　如請求項1至3中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，L_2為鍵或-O-。

【請求項5】　如請求項1至4中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，R_1或R_2獨立地選自H、

C_{1-6}烷基、氘代的C_{1-6}烷基、羥基、C_{1-6}鹵代烷基、鹵素、-NH_2、C_{1-6}烷氧基或C_{1-6}鹵代烷氧基。

【請求項6】　如請求項1至5中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，R_1或R_2為H或C_{1-3}烷基。

【請求項7】　如請求項1至4中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，R_1和R_2與它們所連接的原子一起形成。

【請求項8】　如請求項1至4中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，為。

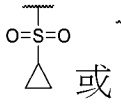
【請求項9】　如請求項1至8中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，R_a為H、氘、鹵素、CN、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、氘代的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵代烷基或-NH-C(O)-C_{1-6}烷基。

【請求項10】　如請求項1至9中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，R_a為H、氘、F、Cl、CN、NH_2、C_{1-3}烷基、氘代的C_{1-3}烷基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵代烷基。

【請求項11】　如請求項1至10中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，R_a為H或CH_3。

【請求項12】　如請求項1至11中任一項所述之化合物，或其立體異構體、

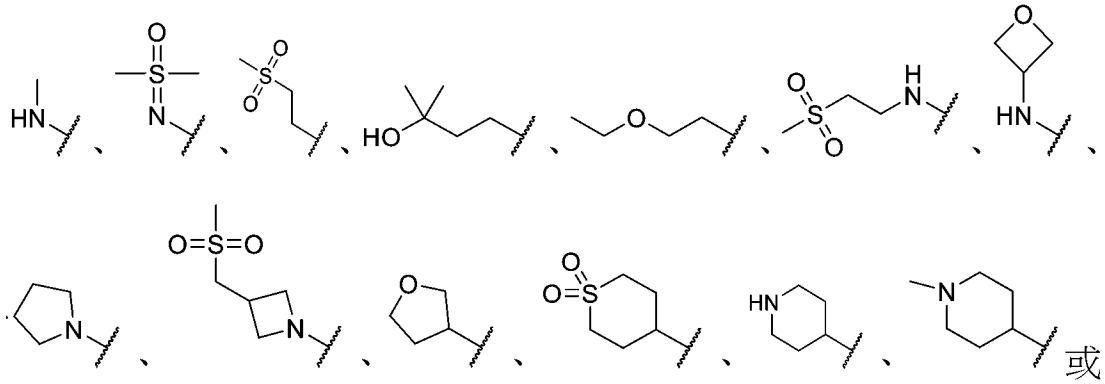
互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，R_b為H、氘、鹵素、CN、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、氘代的C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵代烷氧基、-S-C_{1-6}烷基、-S(=O)-CH_3、-S(=O)$_2$-C_{1-6}烷基、-S(=O)$_2$-C_{3-6}環烷基或-O-3-6員雜環基。

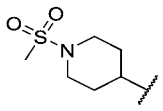
【請求項13】 如請求項1至12中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，R_b為H、氘、F、Cl、-OCH_3、C_{1-3}烷基、CD_3、CF_3、CN、NH_2、-S-CH_3、-S(=O)-CH_3、 或 。

【請求項14】 如請求項1至13中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，R_b為H或C_{1-3}烷基；較佳地，R_b為H或CH_3。

【請求項15】 如請求項1至14中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，R_4為H。

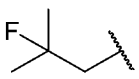
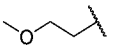
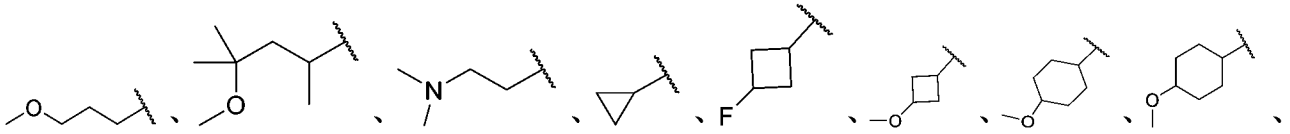
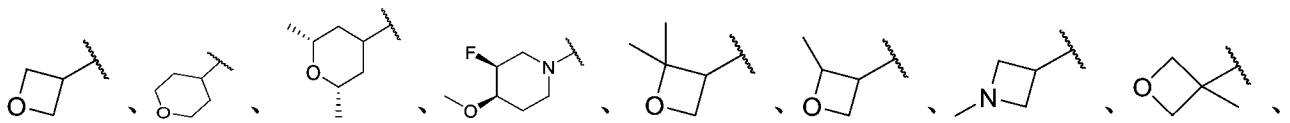
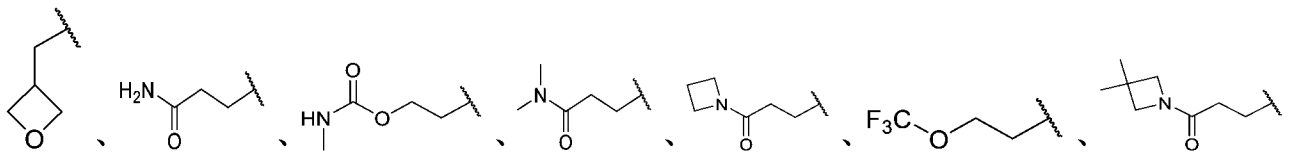
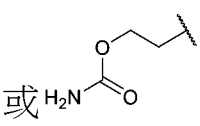
【請求項16】 如請求項1至15中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，R_5為H、鹵素、C_{1-6}烷基、-NH_2、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、C_{3-6}環烷基或4-6員雜環基；其中，所述C_{1-6}烷基、-NH_2、 -NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、C_{3-6}環烷基和4-6員雜環基任選地被一個或多個OH、NH_2、氧代、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基- S(O)$_2$-C_{1-6}烷基、-NH(C_{1-6}烷基)或-N(C_{1-6}烷基)$_2$取代。

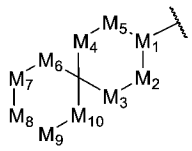
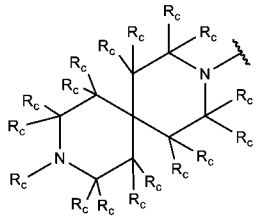
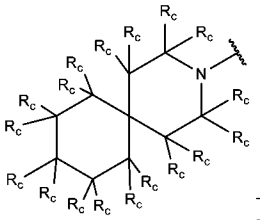
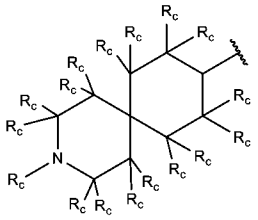
【請求項17】 如請求項1至16中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，R_5為H、F、Cl、CH_3、-NH_2、 或

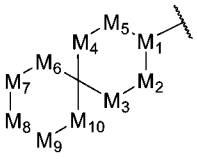
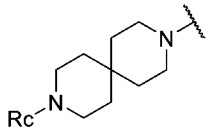
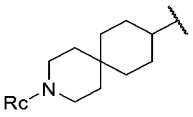
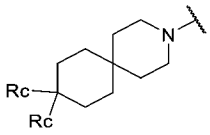
。

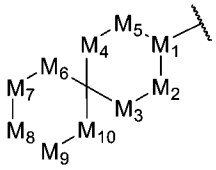
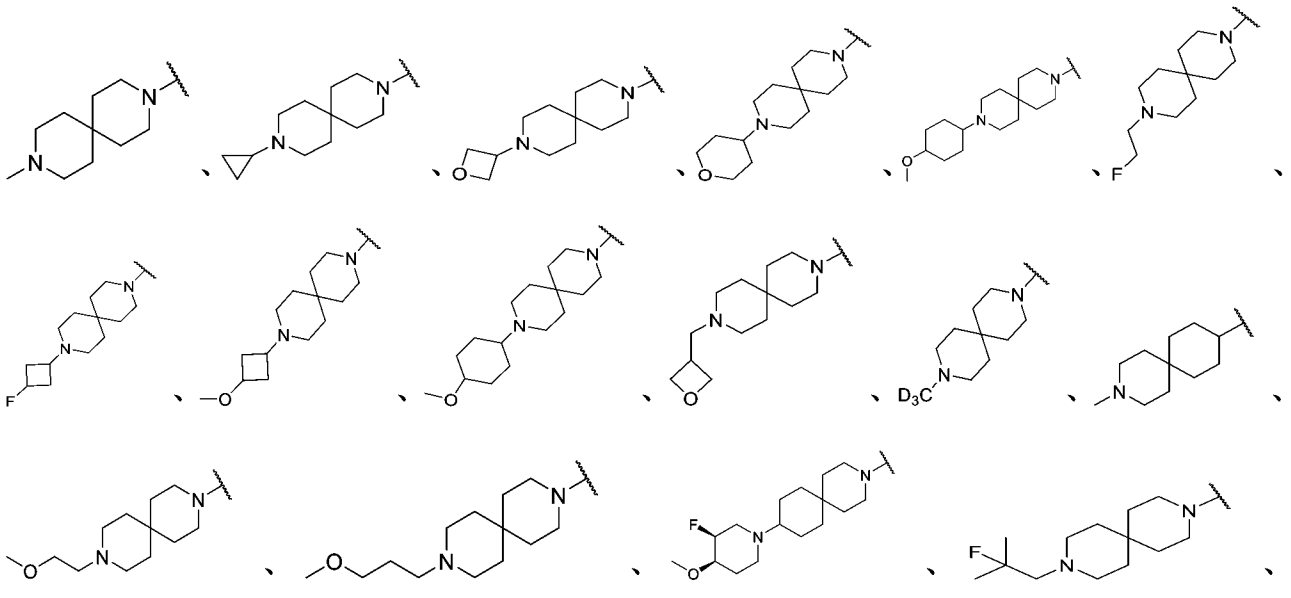
【請求項18】 如請求項1至17中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，R_5為H。

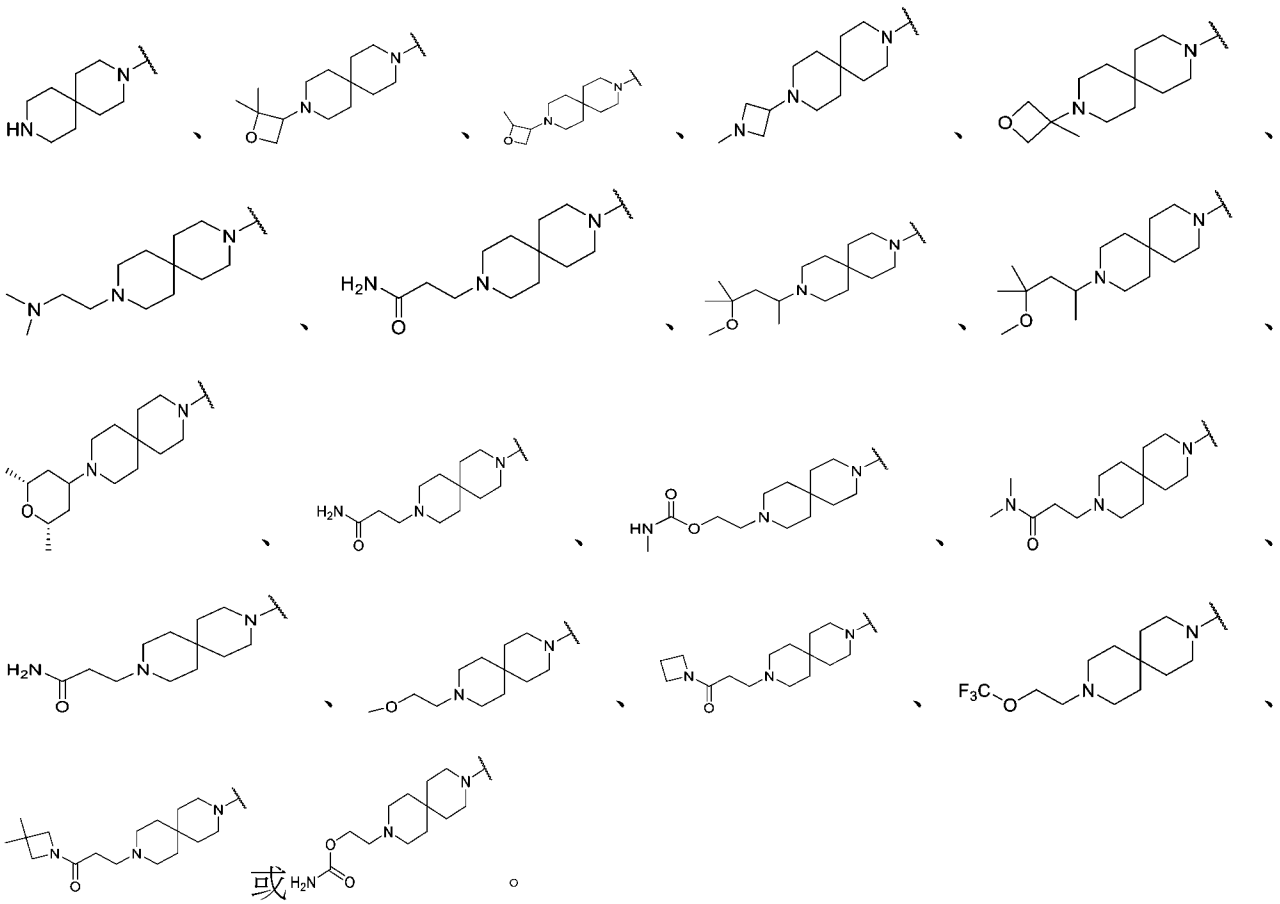
【請求項19】 如請求項1至18中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，R_c為H、氘、鹵素、NO_2、CN、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{3-6}環烷基或3-6員雜環基；其中，所述-OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵代烷基、C_{3-6}環烷基和3-6員雜環基可任選地被一個或多個鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、NH_2、-COOH、-NH(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-6}烷基)、-CON(C_{1-6}烷基)$_2$、-CONH(C_{2-6}烯基)、-CON(C_{2-6}烯基)$_2$、-CONH(C_{2-6}炔基)、-CON(C_{2-6}炔基)$_2$、取代或未取代的CO-3-6員雜環基、-O-C_{1-6}鹵代烷基、-OC(=O)NH_2、-OCONH(C_{1-6}烷基)或-OCON(C_{1-6}烷基)$_2$取代。

【請求項20】 如請求項1至19中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，R_c為H、氘、CH_3、CD_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_3$、OH、F、Cl、NH_2、、、、、、、。

【請求項21】 如請求項1至20中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，為、或。

【請求項22】 如請求項1至21中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，為、或。

【請求項23】 如請求項1至22中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，為

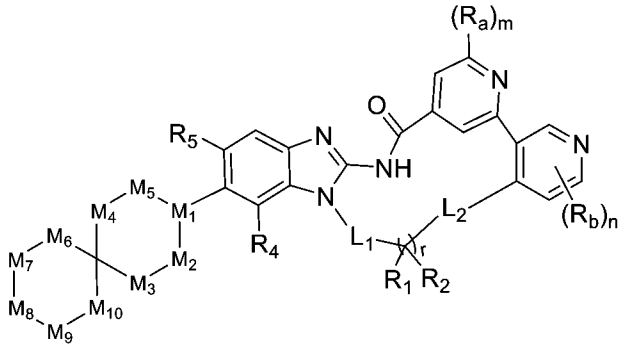


【請求項24】 如請求項1至23中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，m為0、1或2。

【請求項25】 如請求項1至24中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，n為0、1或2。

【請求項26】 如請求項1至25中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，r為2、3或4。

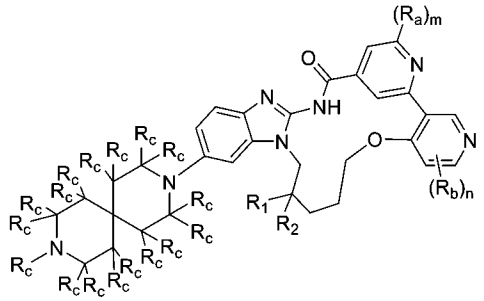
【請求項27】 如請求項1至26中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，式（I）所示的所述化合物選自如下所示的式（II）化合物：



式（II）

其中，所述式（II）化合物中的 L_1、L_2、R_a、R_b、R_1、R_2、R_4、R_5、M_1、M_2、M_3、M_4、M_5、M_6、M_7、M_8、M_9、M_{10}、m、n 和 r 的定義如請求項 1 至 26 中任一項所定義。

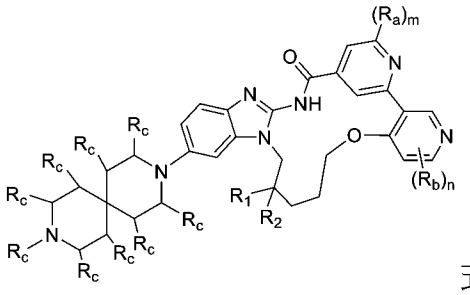
【請求項28】 如請求項1至26中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，式（I）所示的所述化合物選自如下所示的式（III）化合物：



式（III）

其中，所述式（III）化合物中的 R_a、R_b、R_c、R_1、R_2、m 和 n 的定義如請求項 1 至 26 中任一項所定義。

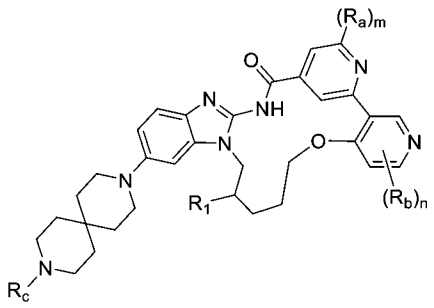
【請求項29】 如請求項1至26中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，式（I）所示的所述化合物選自如下所示的式（IV）化合物：



式（IV）

其中，所述式（IV）化合物中的 R_a、R_b、R_c、R_1、R_2、m 和 n 的定義如請求項 1 至 26 中任一項所定義。

【請求項30】 如請求項1至26中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，式（I）所示的所述化合物選自如下所示的式（V）化合物：



式（V）

其中，所述式（V）化合物中的 R_a、R_b、R_c、R_1、m 和 n 的定義如請求項 1 至 26 中任一項所定義。

【請求項31】 如請求項1所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，其中，所述化合物選自：

2^6-甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3，4)，2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

2^6-甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-2^6，7-二甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(氧雜環丁烷-3-基)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-2^6，7-二甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(氧雜環丁烷-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-

酮；

2^6,9,9-三甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R） -5^5-（（二甲基（氧代）-l^6 磺胺亞基）氨基）-2^6,7-二甲基 5^6-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧代-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R） -1^6-氟-2^6,7-二甲基 5^6-（3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R）-1^6-氟-2^6,7-二甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-2^6，5^5,7-三甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-2^6，5^5，7-三甲基-5^6-(9-(氧雜環丁烷-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

2^6，5^5-二甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^5-氟-2^6-甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（（3S，4R）-3-氟-4-甲氧基呱啶-1-基）-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R） -1^6,5^5-二氟-5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^6-氟-5^6-(9-(3-甲氧基丙基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

3-（9-（2^6-甲基-3-氧代-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷-5^6-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）丙醯胺；

(R) -2^6,7-二甲基 5^6-(9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^5-((2-(甲基磺醯基)乙基)氨基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R) -2^6,7-二甲基 5^6-(9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^5-(甲基氨基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-7-甲基-2^6-（甲基-d_3）5^6-(9-(氧雜環丁烷-3-基)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R）-1^6-氟-5^6-（9-（2-甲氧基乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^6,2^6-二甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^2,2^6-二甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基團）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^2-氟-2^6-甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基]-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^{2}-氟-1^{5},2^{6}-二甲基-5^{6}-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基]-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

2^{6}-甲基-5^{6}-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基]-1^{6}-（三氟甲基）-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^{5},2^{6}-二甲基-5^{6}-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基團）-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^{6}-氨基-2^{6}-甲基-5^{6}-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基]-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^{6}-氟-2^{6}-甲基-5^{6}-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基]-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^{6}-氯-2^{6}-甲基-5^{6}-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基類）-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^{5}-氟-2^{6}-甲基-5^{6}-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^{6}-甲氧基-2^{6}-甲基-5^{6}-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基團）-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^{5}-甲氧基-2^{6}-甲基-5^{6}-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基團）-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并

環十一烷基-3-酮；

2^6-甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-3-氧代-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-1^2-碳腈；

2^6-甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-3-氧代-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-1^6-碳腈；

2^6-甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-3-氧代-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-1^5-碳腈；

2^6-甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基爾）-1^5-（氧雜環丁烷-3-基氧基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

1^5-氟-1^6-甲氧基-2^6-甲基-5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基]-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^6-(9-(3-甲氧基環丁基)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮

(R)-5^6-(9-(2-氟乙基)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^6-(9-(3-氟環丁基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^6-(9-(4-甲氧基環己基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^6-(9-環丙基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-5^6-(9-(3-甲氧基環丁基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-5^6-(9-(2-氟乙基)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-5^6-(9-(4-甲氧基環己基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^6-(9-環丙基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^5-氟-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^6-(9-(3-甲氧基環丁基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5，7-三甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

2^6-甲基-5^6-(9-(氧雜四員環-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

2^6-甲基-5-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-10-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-聯吡啶環十烷基-3-酮；

5^6-(9-(3-甲氧基環丁基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-(9-(3-氟環丁基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-(9-環丙基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-(9-(3-甲氧基環丁基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

2^6，5^5-二甲基-5^6-(9-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-(9-(2-氟乙基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（2-氟乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,5^5-二甲基-5^1H-12-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十二烷基-3-酮；

5^5-氟-5^6-(9-(2-氟乙基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^5-氟-2^6-甲基-5^6-(9-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^5-氟-2^6-甲基-5^6-(9-(氧雜環丁烷-3-基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^5-氟-5^6-(9-(3-氟環丁基)-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-(9-環丙基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^5-氟-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-2^6，7-二(甲基-d_3)-5^6-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

2^6-甲基-5^6-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^5-氟-2^6-甲基-5^6-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

2^6，5^5-二甲基-5^6-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

(R)-2^6，5^5,7-三甲基-5^6-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

2^6-甲基-5^6-（3-甲基-3-氮雜螺[5.5]十一烷-9-基）-5^1H-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（2-甲氧基乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R）-5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶環十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（2-甲氧基乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R） -5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（2-氟-2-甲基丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R）-5^5-氨基-2^6,7-二甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R）-1^6-氟-5^6-（9-（2-氟乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R）-1^6-氟-2^6,7-二甲基 5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（7R）-5^6-（9-（2,2-二甲基氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（7R）-2^6,7-二甲基 5^6-（9-（2-甲基氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮

（R）-2^6,7-二甲基 5^6-（9-（1-甲基氮雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R）-2^6,7-二甲基 5^6-（9-（3-甲基氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡

啶并環十一烷基-3-酮；

（R）-5^5-氟-5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（2-（二甲基氨基）乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（7R）-5^6-（9-（4-甲氧基-4-甲基戊-2-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-（9-環丙基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（4-甲氧基-4-甲基戊烷-2-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（（2R，6S）-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

5^5-氯-2^6-甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R）-5^5-氯-2^6,7-二甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

6'-甲基-6'-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）螺[環丙烷-1,7'-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基]-3'-酮；

2^6,8,8-三甲基 5^6-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧雜-4-

氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R） -3-（9-（2^6,7-二甲基-3-氧代-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷-5-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）丙醯胺；

（R）-2^6,7-二甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^5-（氧雜環丁烷-3-基氨基）-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R）-2-（9-（16-氟-2^6,7-二甲基-3-氧代-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷-5^6-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）乙基甲基氨基甲酸酯；

（R）-3-（9-（2^6,7-二甲基-3-氧代-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷-5^6-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-N，N-二甲基丙醯胺；

（R）-3-（9-（1^6,5^5-二氟-2^6,7-二甲基-3-氧代-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷-5^6-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）丙醯胺；

（R）-1^6,5^5-二氟-5^6-（9-（2-甲氧基乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R）-3-（9-（1^6-氟-2^6,7-二甲基-3-氧代-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷-5^6-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-N，N-二甲基丙醯胺；

（R）-2^6,7-二甲基 5^6-（9-（氧雜環丁烷-3-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-3-氧代-5^1H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-1^6-腈；

（R）-5^6-（9-（3-（氮雜環丁烷-1-基）-3-氧代丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十

一烷-3-基）-2^{6},7-二甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R） -5^{6}-（9-（3-（氮雜環丁烷-1-基）-3-氧代丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-1^{6}-氟-2^{6},7-二甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R） -2^{6},7-二甲基 5^{6}-（9-（2-（三氟甲氧基）乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R）-1^{6}-氟-2^{6},7-二甲基 5^{6}-（9-（2-（三氟甲氧基）乙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；

（R）-5^{6}-（9-（3-（3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-基）-3-氧代丙基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）-2^{6},7-二甲基-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷基-3-酮；或

（R）-2-（9-（2^{6},7-二甲基-3-氧代-5^{1}H-11-氧雜-4-氮雜-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并環十一烷-5^{6}-基）-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基）氨基甲酸乙酯。

【請求項32】 一種藥物組合物，其特徵在於，所述藥物組合物包含治療有效量的至少一種如請求項1至31中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物；及至少一種藥學上可接受的輔料。

【請求項33】 一種如請求項1至31中任一項所述之化合物，或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或氘代物，或如請求項32所述之藥物組合物在製備抗腫瘤藥物的用途；較佳地，所述抗腫瘤藥物應用於以下病症：頭頸部癌、黑色素瘤、膀胱癌、食道癌、間變性大細胞淋巴瘤、腎細胞癌、乳腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、宮頸癌、胰腺癌、膠質瘤、膠質母細胞瘤、

前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝細胞癌、胃腸道基質瘤、甲狀腺癌、膽管癌、子宮內膜癌、多發性骨髓瘤或間皮瘤。

【請求項34】 如請求項33所述之用途，其中，所述腫瘤為攜帶EGFR基因突變的惡性腫瘤：較佳地，所述EGFR基因突變選自：EGFR Del19基因突變、EGFR L858R基因突變、EGFR T790M基因突變和EGFR C797S基因突變中的一種或多種。