(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2024 年 1 月 25 日 (25.01.2024)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2024/016986 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 498/18 (2006.01) *A61K 31/439* (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/103621

(22) 国际申请日: 2023 年 6 月 29 日 (29.06.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
PCT/CN2022/106998
2022年7月21日 (21.07.2022) CN
PCT/CN2022/122422
2022年9月29日 (29.09.2022) CN
PCT/CN2022/140964
2022年12月22日 (22.12.2022) CN
PCT/CN2023/095846
2023年5月23日 (23.05.2023) CN

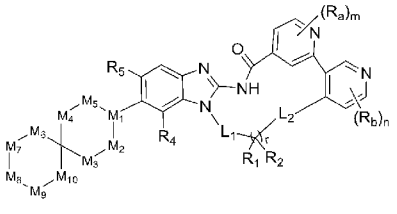
(71) 申请人: 贝达药业股份有限公司 (**BETTA PHARMACEUTICALS CO., LTD**) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。

(72) 发明人: 刘湘永(**LIU, Xiangyong**); 中国北京市大兴区大兴经济技术开发区地盛北街1号B区29号楼, Beijing 100176 (CN)。 付邦(**FU, Bang**); 中国北京市大兴区大兴经济技术开发区地盛北街1号B区29号楼, Beijing 100176 (CN)。 仇长勇(**QIU, Changyong**); 中国北京市大兴区大兴经济技术开发区地盛北街1号B区29号楼, Beijing 100176 (CN)。 宋晓东(**SONG, Xiaodong**); 中国北京市大兴区大兴经济技术开发区地盛北街1号B区29号楼, Beijing 100176 (CN)。 任伟(**REN, Wei**); 中国北京市大兴区大兴经济技术开发区地盛北街1号B区29号楼, Beijing 100176 (CN)。 王义乾(**WANG, Yiqian**); 中国北京市大兴区大兴经济技术开发区地盛北街1号B区29号楼, Beijing 100176 (CN)。 陈洁(**CHEN, Jie**); 中国北京市大兴区大兴经济技术开发区地盛北街1号B区29号楼, Beijing 100176 (CN)。 白金龙(**BAI, Jinlong**); 中国北京市大兴区大兴经济技术开发区地盛北街1号B区29号楼, Beijing 100176 (CN)。 孙云(**SUN, Yun**); 中国北京市大兴区大兴经济技术开发区地盛北街1号B区29号楼, Beijing 100176 (CN)。 张健(**ZHANG, Jian**); 中国北京市大兴区大兴经济技术开发区地盛北街1号B区29号楼, Beijing 100176 (CN)。 张春辉(**ZHANG, Chunhui**); 中国北京市大兴区大兴经济技术开发区地盛北街1号B区29号楼, Beijing 100176 (CN)。 李因龙(**LI, Yinlong**); 中国北京市大兴区大兴经济技术开发区地盛北街1号B区29号楼, Beijing 100176 (CN)。 刘莉嘉(**LIU, Lijia**); 中国北京市大兴区大兴经济技术开发区地盛北街1号B区29号楼, Beijing 100176 (CN)。 郭晶(**GUO, Jing**); 中国北京市大兴区大兴经济技术开发区地盛北街1号B区29号楼, Beijing 100176 (CN)。 兰宏(**LAN, Hong**); 中国北京市大兴区大兴经济技术开发区地盛北街1号B区29号楼, Beijing 100176 (CN)。 丁列明(**DING, Lieming**); 中国浙江省杭州市余杭经济技术开发区兴中路355号, Zhejiang 311100 (CN)。 王家炳(**WANG, Jiabing**); 中国北京市大兴区大兴经济技术开发区地盛北街1号B区29号楼, Beijing 100176 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,

(54) **Title:** MACROCYCLIC COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 大环化合物及其药物组合物和应用



(I)

(57) **Abstract:** The present invention relates to a macrocyclic inhibitor, a composition and a use thereof. In particular, the present invention relates to a compound as shown in formula (I), a pharmaceutical composition comprising the compound of the present invention, and a use thereof as an EGFR inhibitor in the treatment of cancer-related diseases.

(57) 摘要: 本发明涉及含大环类抑制剂、组合物及其应用。特别地，本发明涉及式(I)所示的化合物、含有本发明化合物的药物组合物，及其作为EGFR抑制剂在治疗癌症相关疾病中的用途。

WO 2024/016986 A1

[见续页]

PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

大环化合物及其药物组合物和应用

技术领域

本发明属于医药领域，具体涉及一种大环化合物及其药物组合物和应用。

背景技术

表皮生长因子受体（EGFR）是一种跨膜糖蛋白，属于酪氨酸激酶受体的ErbB家族。EGFR的激活导致受体酪氨酸激酶的自磷酸化，其启动参与调节细胞增殖、分化和存活的下游信号传导途径的级联反应。EGFR被各种机制异常激活，如受体过表达、突变，配体依赖性受体二聚化、配体非依赖性激活，并且与多种人类癌症的发展有关。

在癌症领域中，肺癌是发病率和死亡率增长最高，对人群健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一，因此针对肺癌的治疗手段是抗肿瘤药物的一大研究重点。其中，由于表皮生长因子受体（EGFR）为主要的肺癌驱动因子（突变占比超过20%，且更倾向于亚洲人群），开发EGFR抑制剂对肺癌患者进行靶向治疗，受到药物研究者的广泛关注。

其中，在非小细胞肺癌（NSCLC）中，EGFR 突变大约占 12-47%，其中最为常见的两种突变是 19 号外显子的缺失突变（del19）和 21 号外显子的点突变（主要是 L858R）。由此导致的表皮生长因子受体（EGFR）不依赖配体的异常活化会促进肿瘤细胞的增殖，这也是 EGFR 抑制剂开发的科学依据。临床上使用的一代（Gefitinib“易瑞沙®”、Erlotini“特罗凯®”，及 icotinib“凯美纳®”）、二代（Afatinib“Gilotrif®”、Dacomitinib“VIZIMPRO®”及 Neratinib“Nerlynx®”）及三代（奥西替尼，AZD9291）EGFR 抑制剂对这两种突变的 NSCLC 肿瘤的客观应答率大约在 60-85%。但这种应答并不能持续终身，通常在服药一代或二代 EGFR 抑制剂后第 9.2 到 14.7 个月时，患者会出现不同程度的耐药性。在这些耐药突变中约有 50-70%发生在 EGFR 上门控位置（gatekeeper）T790M。该突变可引起 EGFR 空间构像改变，增加 EGFR 对 ATP 的亲和力从而削弱抑制剂与 EGFR 的结合能力。二代 EGFR 抑制剂 Afatinib 虽然在体外对 EGFR-T790M 突变有抑制活性，但在临床应用中仍然未能克服 T790M 突变产生的耐药性。且一代和二

代EGFR抑制剂都很难排除对野生型EGFR的抑制，从而导致明显的皮肤毒性（如痤疮样皮疹）。直到第三代抑制剂奥西替尼的出现，这种情况才得以解决。

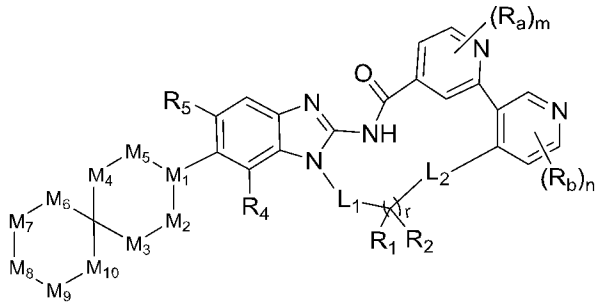
奥西替尼虽然解决了 T790M 突变的问题，但临床上已经观察到在奥西替尼二线治疗的 EGFRT790M 阳性 NSCLC 患者中，服药 10 个月后出现耐药现象，其中 20-40%为 C797S 突变（即包含 del19/T790M/C797S 或 L858R/T790M/C797S 的顺式或反式三突变）。同时奥西替尼对 EGFR 敏感突变（del19 或 L858R）也具有良好的效果，已经获批一线适应症，但使用约 19 个月会产生耐药突变，其中 7%为 C797S 双突变，即 del19/C797S 或 L858R/C797S。

目前，EGFR 抑制剂已有三代药物批准上市，随着一线、二线适应症的获批，在临床上得到广泛运用，但用药一段时间后往往会产生耐药性的问题，使患者的有效生存期未能得到明显改善。因此，亟需开发下一代 EGFR 抑制剂满足更多临床需求。

发明内容

为了解决上述问题，本发明提供一种大环化合物，其能够作为 EGFR 各种不同突变的抑制剂，用于治疗癌症。

本发明提供的大环化合物为一种如式（I）所示化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物：



式（I）

其中，

L_1、L_2 独立地选自键、$-CR_hR_i-$、$-NR_h-$或-O-；

每个 R_a、R_b 相同或不同，分别独立地选自 H、氘、卤素、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任选地被一个或多个氘、卤素、CN、氧代、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-OR_h$或$-NR_hR_i$取代；

每个 R_1和 R_2相同或不同，独立地选自 R_h；或

R_1和 R_2与它们所连接的原子一起形成 3-14 元杂环基或C_{3-14}碳环基；其中，

所述 3-14 元杂环基或 C_{3-14} 碳环基任选地被一个或多个 R_h 取代；

M_1 选自 CR_c 或 N；

M_3、M_4、M_7、M_8 和 M_9 独立地选自 CR_cR_c 或 NR_c；

M_2、M_5、M_6 和 M_{10} 独立地选自不存在、CR_cR_c、$-CR_cR_c-CR_cR_c-$ 或 NR_c；

R_4 为 H、氘、卤素、$-NH_2$、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 卤代烯基、C_{2-6} 炔基、C_{2-6} 卤代炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、C_{3-6} 卤代环烷基或氰基；

R_5 为 H、氘、卤素、$-NH_2$、$-N=S(O)R_eR_f$、-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} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；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} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基任选地被一个或多个 R_h 取代。

每个 R_c 相同或不同，分别独立地选自 H、氘、卤素、CN、NO_2、氧代、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、$-C_{0-6}$ 亚烷基-C_{6-14} 芳基、$-C_{0-6}$ 亚烷基-5-14 元杂芳基、$-C_{0-6}$ 亚烷基-C_{3-14} 碳环基、$-C_{0-6}$ 亚烷基-3-14 元杂环基、$-OR_e$、$-NR_eR_f$、$-SR_e$、$-C(O)R_e$、$-N(R_e)C(O)R_f$、$-C(O)NR_eR_f$、$-N(R_e)C(O)OR_f$、$-OC(O)NR_eR_f$、$-N(R_e)C(O)NR_fR_g$、$-S(O)R_e$、$-S(O)(=NR_e)R_f$、$-S(O)_2R_e$、$-S(O)NR_eR_f$、$-S(O)_2NR_eR_f$、$-N(R_e)S(O)R_f$、$-N(R_e)S(O)_2R_f$、$-C(O)OR_e$、$-OC(O)R_f$ 或$-OC(O)OR_g$；其中，所述 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、$-C_{0-6}$ 亚烷基-C_{6-14} 芳基、$-C_{0-6}$ 亚烷基-5-14 元杂芳基、$-C_{0-6}$ 亚烷基-C_{3-14} 碳环基、$-C_{0-6}$ 亚烷基-3-14 元杂环基、R_e、R_f 和 R_g 任选地被一个或多个 R_h、$-OR_h$、$-NR_hR_i$、$-C(O)OR_h$、$-OC(O)R_h$、$-COR_h$ 或$-C(O)NR_hR_i$ 取代；

R_e、R_f、R_g、R_h、R_i 分别独立地选自氢、氘、卤素、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、$-O-C_{3-14}$ 环烷基、$-O-C_{3-14}$ 杂环基、$-S-C_{3-14}$ 杂环基、$-S-C_{3-14}$ 环烷基、$-S-C_{1-6}$ 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、$-S(O)-C_{3-14}$ 环烷基、$-S(O)_2-C_{3-14}$ 杂环基、$-S(O)NH_2$、$-S(O)NHC_{1-6}$ 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、$-C_{0-6}$ 亚烷基-C_{6-14} 芳基、$-C_{0-6}$ 亚烷基-5-14

元杂芳基、-C_{0-6} 亚烷基-C_{3-14} 碳环基或-C_{0-6} 亚烷基-3-14 元杂环基；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} 环烷基、-O-C_{3-14} 杂环基、-S-C_{3-14} 杂环基、-S-C_{3-14} 环烷基、-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} 环烷基、-S(O)$_2$-C_{3-14} 杂环基、-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} 亚烷基-C_{6-14} 芳基、-C_{0-6} 亚烷基-5-14 元杂芳基、-C_{0-6} 亚烷基-C_{3-14} 环烷基和-C_{0-6} 亚烷基-3-14 元杂环基任选地被一个或多个氢、氘、卤素、CN、OH、-NH_2、-COOH、氧代、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 卤代烯基、C_{2-6} 炔基、C_{2-6} 卤代炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、-NH(C_{1-6} 烷基)、-NH(C_{1-6} 卤代烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)$_2$、-N(C_{1-6} 卤代烷基)$_2$、-N(C_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 卤代烷基)、-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} 环烷基、-S(O)$_2$-C_{3-14} 杂环基、-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} 卤代烷基)、-CONH(C_{1-6} 烷基)、-CONH(C_{1-6} 卤代烷基)、-CON(C_{1-6} 烷基)$_2$、-CON(C_{1-6} 卤代烷基)$_2$、-CON(C_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 卤代烷基)、-C_{0-6} 亚烷基-NHC(=O) C_{1-6} 烷基、-C_{0-6} 亚烷基-NHC(=O) C_{1-6} 卤代烷基、-C_{0-6} 亚烷基-NHC(=O) C_{2-6} 烯基、取代的或未被取代的-C_{0-6} 亚烷基-C_{3-14} 碳环基或取代的或被取代的-C_{0-6} 亚烷基-3-14 元杂环基取代；

m 为 0、1、2 或 3；

n 为 0、1、2 或 3；或

r 为 0、1、2、3、4 或 5。

一些实施方式中，式（I）中的 L_1 选自-CR_hR_i-。

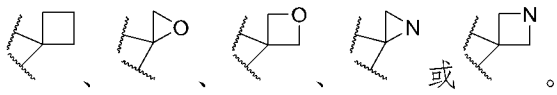
一些实施方式中，式（I）中的 L_1 选自-CH_2-。

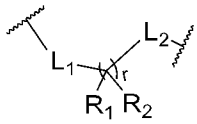
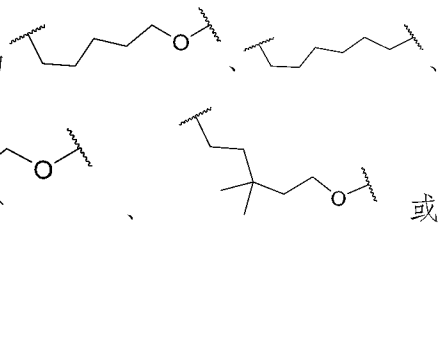
一些实施方式中，式（I）中的 L_2 为键或-O-。

一些实施方式中，式（I）中的 R_1 或 R_2 独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、氘代的 C_{1-6} 烷基、羟基、C_{1-6} 卤代烷基、卤素、-NH_2、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基。

一些实施方式中，式（I）中的 R_1 或 R_2 为 H 或 C_{1-3} 烷基。

一些实施方式中，式（I）中的 R_1 和 R_2 与它们所连接的原子一起形成  、



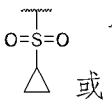
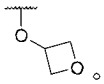
一些实施方式中，式(I)中的  为  。

一些实施方式中，式（I）中的 R_a 为 H、氘、卤素、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} 卤代烷基、或 $-NH-C(O)-C_{1-6}$ 烷基。

一些实施方式中，式（I）中的 R_a 为 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} 卤代烷基。

一些实施方式中，式（I）中的 R_a 为 H 或 CH_3。

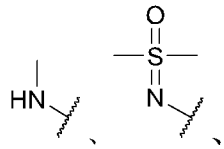
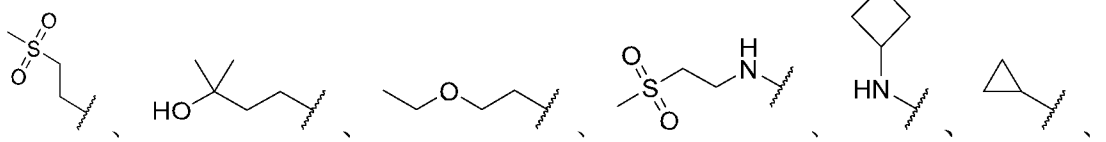
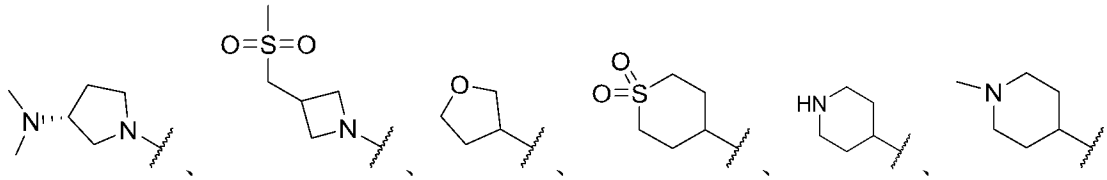
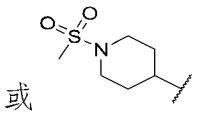
一些实施方式中，式（I）中的 R_b 为 H、氘、卤素、CN、OH、$-NH_2$、C_{1-6} 烷基、氘代的 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、$-S-C_{1-6}$ 烷基、$-S(=O)-CH_3$、$-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、$-S(=O)_2-C_{3-6}$ 环烷基或-O-3-6 元杂环基。

一些实施方式中，式（I）中的 R_b 为 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  。

一些实施方式中，式（I）中的 R_b 为 H 或 C_{1-3} 烷基；优选地，R_b 为 H 或 CH_3。

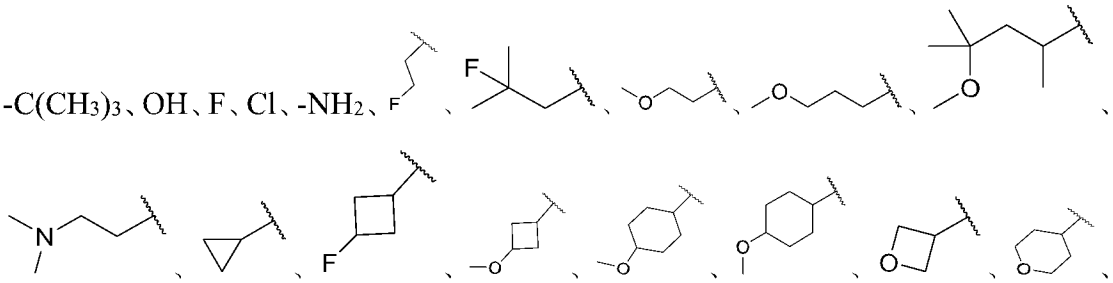
一些实施方式中，式（I）中的 R_4 为 H。

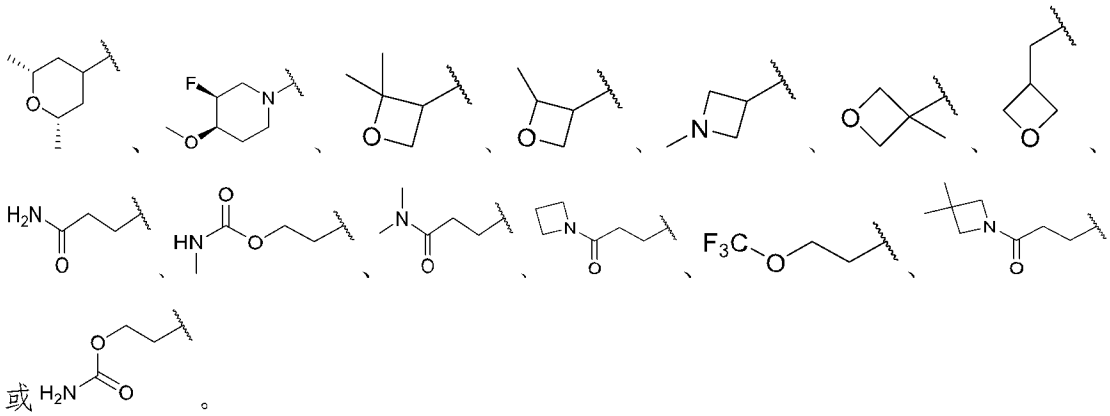
一些实施方式中，式（I）中的 R_5 为 H、卤素、C_{1-6} 烷基、NH_2、$-NH(C_{1-6}$ 烷基)、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、C_{3-6} 环烷基或 4-6 元杂环基；其中，所述 C_{1-6} 烷基、$-NH_2$、$-NH(C_{1-6}$ 烷基)、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、C_{3-6} 环烷基和 4-6 元杂环基任选地被一个或多个 OH、$-NH_2$、氧代、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、$-S(O)_2-C_{1-6}$ 烷基、$-C_{1-6}$ 烷基- $S(O)_2-C_{1-6}$ 烷基、$-NH(C_{1-6}$ 烷基)或$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 取代。

一些实施方式中，式（I）中的 R_5 为 H、F、Cl、CH_3、$-NH_2$、  、  、  、  或。

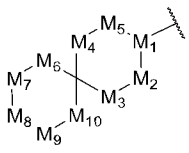
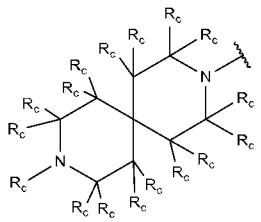
一些实施方式中，式（I）中的 R_5 为 H。

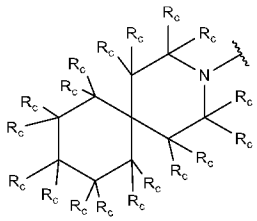
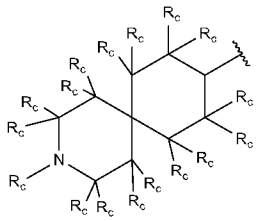
一些实施方式中，式（I）中的 R_c 为 H、氘、卤素、NO_2、CN、OH、$-NH_2$、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基；其中，所述 OH、$-NH_2$、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环基可任选地被一个或多个卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、$-NH_2$、-COOH、$-NH(C_{1-6}$ 烷基)、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、$-CONH_2$、$-CONH(C_{1-6}$ 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 元杂环基、-O-C_{1-6} 卤代烷基、$-OC(=O)NH_2$、$-OCONH(C_{1-6}$ 烷基)或$-OCON(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 取代。

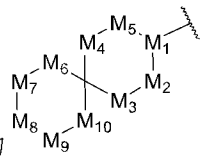
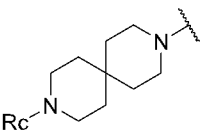
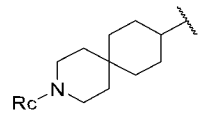
一些实施方式中，式（I）中的 R_c 为 H、氘、CH_3、CD_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、OH、F、Cl、$-NH_2$、  。

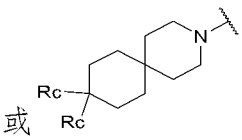


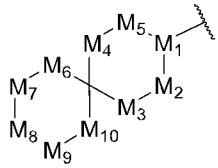
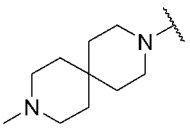
或 。

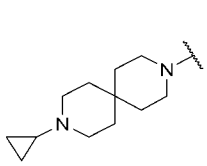
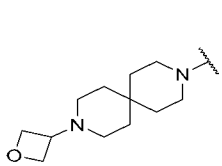
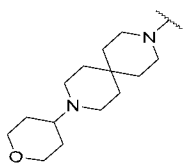
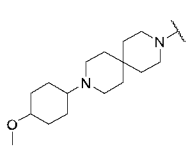
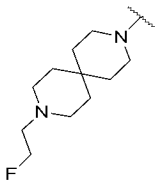
一些实施方式中，式（I）中的  为  、

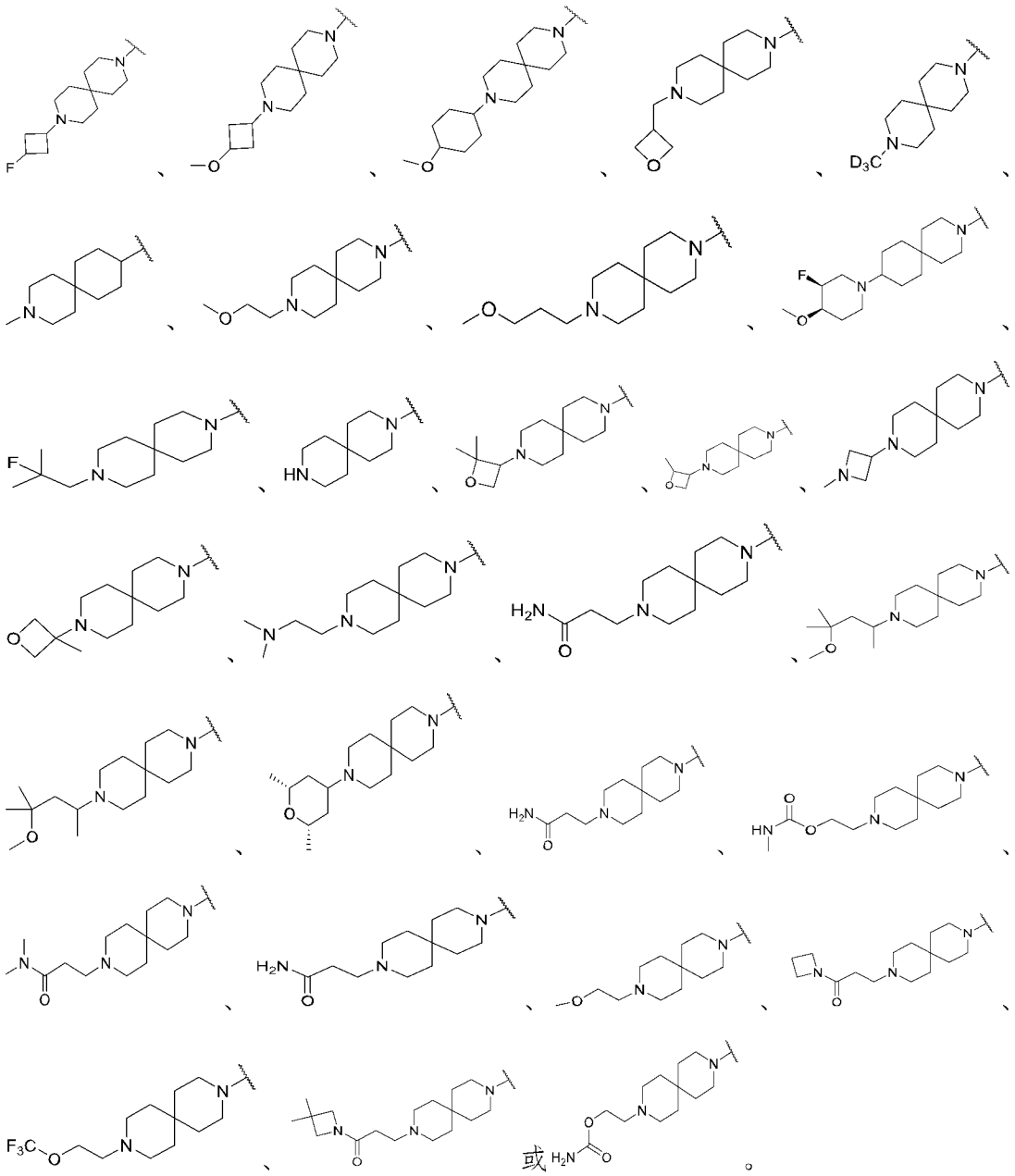
 或  。

一些实施方式中，式(I)中的  为  、 

 或 。

一些实施方式中，式（I）中的  为  、

 、  、  、  、  、

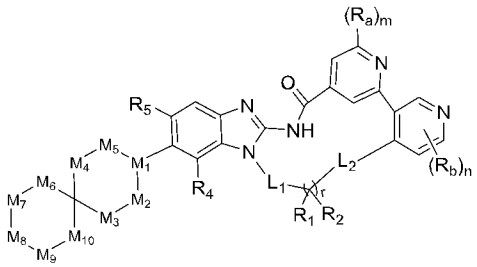


一些实施方式中，式（I）中的 m 为 0、1 或 2。

一些实施方式中，式（I）中的 n 为 0、1 或 2。

一些实施方式中，式（I）中的 r 为 2、3 或 4。

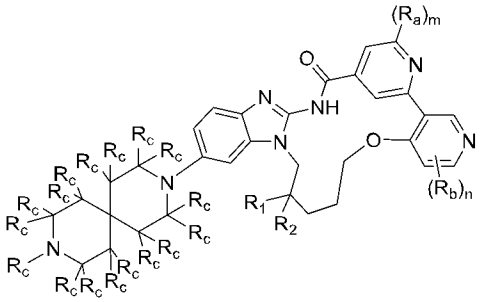
一些实施方式中，所述式（I）化合物选自如下所示的式（II）化合物：



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的定义如前述式（I）中所定义。

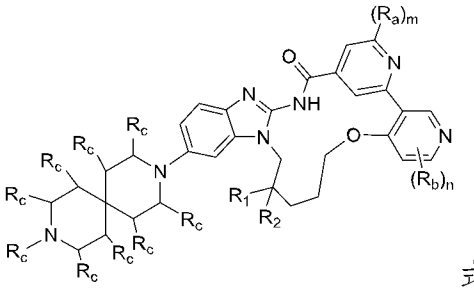
一些实施方式中，所述式（I）化合物选自如下所示的式（III）化合物：



式（III）

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

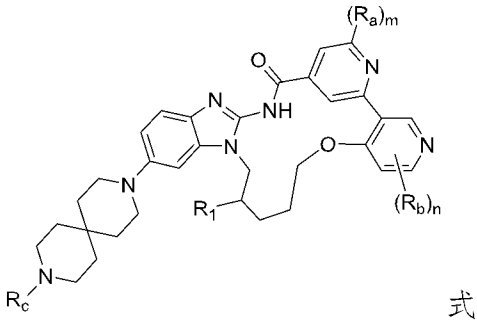
一些实施方式中，所述式（I）化合物选自如下所示的式（IV）化合物：



式（IV）

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

一些实施方式中，所述式（I）化合物选自如下所示的式（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的定义如前述式（I）中所定义。

一些实施方式中，所述式（I）所示化合物选自以下化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物：

2^6-甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3，4)，2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

2^6-甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-2^6，7-二甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(氧杂环丁烷-3-基)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-2^6，7-二甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(氧杂环丁烷-3-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

2^6,9,9-三甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -5^5-（（二甲基（氧代）-l^6 磺胺亚基）氨基）-2^6,7-二甲基 5^6-（9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧代-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -1^6-氟-2^6,7-二甲基 5^6-（3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R）-1^6-氟-2^6,7-二甲基-5^6-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-2^6，5^5,7-三甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-2^6，5^5，7-三甲基-5^6-(9-(氧杂环丁烷-3-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

2^6，5^5-二甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮

杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^5-氟-2^6-甲基-5^6-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（（3S，4R）-3-氟-4-甲氧基哌啶-1-基）-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -1^6,5^5-二氟-5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

1^6-氟-5^6-(9-(3-甲氧基丙基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6-甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

3-（9-（2^6-甲基-3-氧代-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷-5^6-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）丙酰胺；

(R) -2^6,7-二甲基 5^6-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^5-((2-(甲基磺酰基)乙基)氨基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R) -2^6,7-二甲基 5^6-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^5-(甲基氨基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-7-甲基-2^6-（甲基-d_3）5^6-(9-(氧杂环丁烷-3-基)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -1^6-氟-5^6-（9-（2-甲氧基乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

1^6,2^6-二甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

1^2,2^6-二甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基团）

-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

1^{2}-氟-2^{6}-甲基-5^{6}-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

1^{2}-氟-1^{5},2^{6}-二甲基-5^{6}-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

2^{6}-甲基-5^{6}-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]-1^{6}-（三氟甲基）-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

1^{5},2^{6}-二甲基-5^{6}-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基团）-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

1^{6}-氨基-2^{6}-甲基-5^{6}-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

1^{6}-氟-2^{6}-甲基-5^{6}-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

1^{6}-氯-2^{6}-甲基-5^{6}-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基类）-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

1^{5}-氟-2^{6}-甲基-5^{6}-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

1^{6}-甲氧基-2^{6}-甲基-5^{6}-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基团）-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

1^{5}-甲氧基-2^{6}-甲基-5^{6}-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-

基团）-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-3-氧代-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-1^2-碳腈；

2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-3-氧代-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-1^6-碳腈；

2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-3-氧代-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-1^5-碳腈；

2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基尔）-1^5-（氧杂环丁烷-3-基氧基）-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

1^5-氟-1^6-甲氧基-2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^6-(9-(3-甲氧基环丁基)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮

(R)-5^6-(9-(2-氟乙基)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^6-(9-(3-氟环丁基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^6-(9-(4-甲氧基环己基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^6-(9-环丙基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6,7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-

氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-5^6-(9-(3-甲氧基环丁基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-5^6-(9-(2-氟乙基)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-5^6-(9-(4-甲氧基环已基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^6-(9-环丙基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^5-氟-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^6-(9-(3-甲氧基环丁基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5，7-三甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

2^6-甲基-5^6-(9-(氧杂四元环-3-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

2^6-甲基-5-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-10-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-联吡啶环十烷基-3-酮；

5^6-(9-(3-甲氧基环丁基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6-甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-(9-(3-氟环丁基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6, 5^5-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-(9-环丙基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-(9-(3-甲氧基环丁基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6, 5^5-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

2^6，5^5-二甲基-5^6-(9-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-

基)-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-(9-(2-氟乙基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（2-氟乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,5^5-二甲基-5^{1}H-12-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十二烷基-3-酮；

5^5-氟-5^6-(9-(2-氟乙基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6-甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^5-氟-2^6-甲基-5^6-(9-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^5-氟-2^6-甲基-5^6-(9-(氧杂环丁烷-3-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^5-氟-5^6-(9-(3-氟环丁基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6-甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-(9-环丙基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^5-氟-2^6-甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-2^6，7-二(甲基-d$_3$)-5^6-(9-(甲基-d$_3$)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

2^6-甲基-5^6-(9-(甲基-d$_3$)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(甲基-d$_3$)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^5-氟-2^6-甲基-5^6-(9-(甲基-d$_3$)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

2^6，5^5-二甲基-5^6-(9-(甲基-d$_3$)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧杂-4-

氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-2^6，5^5,7-三甲基-5^6-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

2^6-甲基-5^6-（3-甲基-3-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基）-5^1H-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（2-甲氧基乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶环十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（2-甲氧基乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（2-氟-2-甲基丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -5^5-氨基-2^6,7-二甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -1^6-氟-5^6-（9-（2-氟乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -1^6-氟-2^6,7-二甲基 5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡

啶并环十一烷基-3-酮；

（7R）-5^6-（9-（2,2-二甲基氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（7R）-2^6,7-二甲基 5^6-（9-（2-甲基氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮

（R） -2^6,7-二甲基 5^6-（9-（1-甲基氮杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -2^6,7-二甲基 5^6-（9-（3-甲基氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -5^5-氟-5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（2-（二甲基氨基）乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（7R）-5^6-（9-（4-甲氧基-4-甲基戊-2-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-（9-环丙基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（4-甲氧基-4-甲基戊烷-2-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（（2R，6S）-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^5-氯-2^6-甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R）-5^5-氯-2^6,7-二甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

6'-甲基-6'-（9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）螺[环丙烷-1,7'-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基]-3'-酮；

2^6,8,8-三甲基 5^6-（9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -3-（9-（2^6,7-二甲基-3-氧代-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷-5-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）丙酰胺；

（R） -2^6,7-二甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^5-（氧杂环丁烷-3-基氨基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -2-（9-（16-氟-2^6,7-二甲基-3-氧代-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷-5^6-基）-3,9-二氮杂螺[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-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷-5^6-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-N，N-二甲基丙酰胺；

（R） -3-（9-（1^6,5^5-二氟-2^6,7-二甲基-3-氧代-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷-5^6-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）丙酰胺；

（R） -1^6,5^5-二氟-5^6-（9-（2-甲氧基乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -3-（9-（1^6-氟-2^6,7-二甲基-3-氧代-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷-5^6-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-N，N-二甲基丙酰胺；

（R） -2^6,7-二甲基 5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-3-氧代-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-1^6-腈；

（R） -5^6-（9-（3-（氮杂环丁烷-1-基）-3-氧代丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -5^6-（9-（3-（氮杂环丁烷-1-基）-3-氧代丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-1^6-氟-2^6,7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -2^6,7-二甲基 5^6-（9-（2-（三氟甲氧基）乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -1^6-氟-2^6,7-二甲基 5^6-（9-（2-（三氟甲氧基）乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -5^6-（9-（3-（3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基）-3-氧代丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；或

（R） -2-（9-（2^6,7-二甲基-3-氧代-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷-5^6-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）氨基甲酸乙酯。

本发明还提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含治疗有效量的至少一种所述式（I）所示化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的辅料。

本发明还提供了包含上述化合物和/或药物组合物在制备抗肿瘤药物中的应用。在某些实施方式中，所述抗肿瘤药物应用于以下病症：头颈部癌、黑色素瘤、膀胱癌、食道癌、间变性大细胞淋巴瘤、肾细胞癌、乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝细胞癌、胃肠道基质瘤、甲状腺癌、胆管癌、子宫内膜癌、多发性骨髓瘤或间皮瘤。

在某些实施方式中，所述肿瘤为携带 EGFR 基因突变的恶性肿瘤；优选地，EGFR 基因突变选自：EGFR Del19 基因突变、EGFR L858R 基因突变、EGFR T790M 基因突变和 EGFR C797S 基因突变中的一种或多种。

本发明还提供了一种治疗有需要的患者中肿瘤的方法，包括向所述患者给予治疗有效量的上述化合物或药物组合物，所述的患者优选哺乳动物，所述哺乳动物优选为人。

在某些实施方式中，治疗过程中的给药方式包括口腔、粘膜、舌下、眼部、局部、肠道外、直肠、脑池、阴道、腹膜、膀胱、鼻部给药。

在某些实施方式中，所述肿瘤包括：头颈部癌、黑色素瘤、膀胱癌、食道癌、间变性大细胞淋巴瘤、肾细胞癌、乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝细胞癌、胃肠道基质瘤、甲状腺癌、胆管癌、子宫内膜癌、多发性骨髓瘤或间皮瘤。

在某些实施方式中，所述肿瘤为携带 EGFR 基因突变的恶性肿瘤；优选地，EGFR 基因突变选自：EGFR Del19 基因突变、EGFR L858R 基因突变、EGFR T790M 基因突变和 EGFR C797S 基因突变中的一种或多种。

定义和说明

上述结构通式中使用的一般化学术语具有通常的含义。

例如，除非另有说明，本发明所用的术语“卤代”和“卤素”是指氟、氯、溴或碘。优选的卤素基团包括氟、氯和溴。

在本发明中，除非另有说明，术语“烷基”包括直链或支链的一价饱和烃基。本文中使用的烷基基团可以任选地被一至多个取代基取代。烷基基团的非限制性实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、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。类似的，“C_{1-6}烷基”中的“C_{1-6}”是指包含有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的直链、支链排列的基团。

术语“烯基”和“炔基”包括直链或支链的烯基和炔基。同样地，“C_{2-6} 烯基”和“C_{2-6}炔基”是指含有 2、3、4、5、6 个碳原子以直链或支链形式排列的烯基或炔基。

术语“烷氧基”是指前述的直链或支链烷基的氧醚形式。

术语“卤代烷基”是指前述的“烷基”被1个或多个卤素取代。

在本发明中，“一”、“一个”、“该”、“至少一个”和“一个或多个”可互换使用。因此，例如，包含“一种”药学上可接受的赋形剂的组合物可以被解释为表示该组合物包括“一种或多种”药学上可接受的赋形剂。

术语“芳基”，在本发明中，除非另有说明，是指未取代或取代的包括碳原子的单环、并环或稠环芳香基团，所述芳基优选为 C_{6-14} 芳基，所述 C_{6-14} 芳基进一步优选为 C_{6-10} 芳基。这些芳香环的实例包括但不限于苯基、萘基。

术语“杂芳基”是指具有至少一个杂原子环成员（例如，1到4个杂原子，或优选为1到3个杂原子）的单环或多环（例如稠合双环）芳香族杂环，所述杂原子选自N、O和/或S。并且其中氮或硫杂原子可任选被氧化，并且氮杂原子可任选被季铵化。杂芳基可以连接在任何杂原子或碳原子上，产生稳定的结构。所述杂芳基优选为5-14元杂芳基，所述5-14元杂芳基更进一步优选为5-10元杂芳基或5-6元杂芳基。杂芳基的实例包括但不限于噻吩基、呋喃基、咪唑基、异恶唑基、恶唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、吲哚基、氮杂吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并异恶唑基、苯并恶唑基、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、喹啉基或异喹啉基。

术语“碳环基”指饱和的或不饱和的但不具有芳香性的环状基团。根据其饱和度的不同，可包括“环烷基”、“环烯基”或“环炔基”。单环碳环基基团包括但不限于，环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷或环己烯等类似基团；多环碳环基包括螺环、稠环、桥环的碳环基。所述碳环基优选为 C_{3-14} 碳环基，所述 C_{3-14} 碳环基进一步优选为 C_{3-8} 碳环基，所述 C_{3-8} 碳环基更进一步优选为 C_{3-6} 碳环基，所述 C_{3-8} 碳环基更进一步优选为 C_{5-6} 碳环基。

术语“环烷基”，是指在环中仅含碳原子的饱和单环和多环系统，并且可以任选地被一至多个取代基取代。“环烷基”可具有包括桥环、稠环和螺环在内的环状系统。环烷基的非限制性实例包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、螺[3.4]辛基、双环[2.2.1]庚烷等。所述环烷基优选为 C_{3-14} 环烷基，所述 C_{3-14} 环烷基进一步优选为 C_{3-8} 环烷基，所述 C_{3-8} 环烷基更进一步优选为 C_{3-6} 环烷基，所

述 C_{3-8} 环烷基更进一步优选为 C_{5-6} 环烷基。

术语“杂环基”，在本发明中，除非另有说明，是指由碳原子和 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子组成的未取代或取代的单环和多环系统，并且包括饱和的或不饱和的环状系统以及具有不饱和部分和/或芳香部分的多环系统。其中氮或硫杂原子可以选择性地被氧化，并且氮杂原子可以选择性地被季铵化。该杂环基可以被连接到任何的杂原子或碳原子上以形成稳定的结构。应该理解，多环杂环烷基基团可具有包括稠环、桥环和螺环在内的环状系统。所述杂环基优选为 3-14 元杂环基，所述 3-14 元杂环基进一步优选为 3-8 元杂环基或 5-10 元杂环基，所述 3-8 元杂环基更进一步优选为 3-6 元杂环基，所述 3-6 元杂环基更进一步优选为 5-6 元杂环基。本文中使用的杂环烷基基团可以任选地被一至多个取代基取代。这些杂环基的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氧代哌嗪基、氧代哌啶基、氧杂环丁烷、四氢呋喃基、二氧戊环基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢恶唑基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砜、硫代吗啉基砜基和四氢恶二唑基。

但是，在任何情况下，杂环基和碳环基都不会彼此交叉或相互包含。因此，根据上述定义，如果至少一个全碳环与一个杂环基稠合形成一个二-、多-或螺-环，将仍然定义为杂环基。

另外，如果一个杂芳基与一个杂环基稠和形成一个二-、多-或螺-环，将定义为杂环基而不是杂芳基。

术语“取代的”是指基团中的一个或多个氢原子分别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于卤素（F、Cl、Br 或 I）、C_{1-8} 烷基、C_{3-12} 环烷基、$-OR^1$、$-SR^1$、=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 独立地选自-H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施例中，取代基独立地选自包含-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、-OH、三氟甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、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、磺酰基和乙酰基的基团。

术语“药学上可接受的盐”是指从药学上可接受的碱或酸制备的盐。当本发明

提供的化合物是酸时，可以从药学上可接受的碱，包括无机碱和有机碱，方便地制得其相应的盐。

本文所述的“氘代物”是指化合物或化学基团结构中的氢原子被其同位素氘部分或者全部替换时,所生成的化合物或基团。任何特别指定为“D”或“氘”的位置被理解为氘的富集度为 50%、80%、90%、95%、98%或 99%。“氘富集”是一种摩尔百分比，通过将所示位置处含氘化合物的数量除以所有化合物的总数来确定。当一个位置被指定为“H”或“氢”时，该位置具有天然丰度的氢。当一个位置对氢或氘的存在保持沉默时，该位置的氢处于其自然丰度。一个具体的替代实施方案涉及本公开的化合物，其在一个或多个未具体指定为“D”或“氘”的位置处具有至少 5%、10%、25%、50%、80%、90%、95%、98%或 99%的氘富集度。在一些实施方式中，本文所述的任何化合物的一个或多个氢原子可以被氘取代以提供相应的经过标记或富集的化合物。

本发明所述的“氘代的 C_{1-6} 烷基”是指"C_{1-6} 烷基”结构中的氢原子被其同位素氘部分或者全部替换所得到的基团；“氘代甲基”是指甲基结构中的氢原子被其同位素氘部分或者全部替换所得到的基团。CD_3 为甲基结构中的氢原子被其同位素氘全部替换所得到的基团。所述氘代的 C_{1-6} 烷基优选为氘代的 C_{1-3} 烷基；所述氘代的 C_{1-3} 烷基优选为氘代的甲基。

由于式（I）所示化合物将作为药物应用，较优地，使用一定纯度，例如，至少为 60%纯度，比较合适的纯度为至少 75%，特别合适地纯度为至少 98%（%是重量比）。

本发明化合物的药物前体包含在本发明的保护范围内。通常，所述药物前体是指很容易在体内转化成所需化合物的功能性衍生物。例如，本申请化合物的任何药学上可接受的盐、酯、酯的盐或其它衍生物，其在向受体施用后能够直接或间接地提供本申请的化合物或其具有药学活性的代谢物或残基。特别优选的衍生物或前药是在施用于患者时可以提高本申请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于被吸收到血液中)，或者促进母体化合物向生物器官或作用位点(例如脑部或淋巴系统)递送的那些化合物。因此，本发明提供的治疗方法中的术语“给药”是指施用能治疗不同疾病的本发明公开的化合物，或虽未明确公开但对受试者给药后能够在体内转化为本发明公开的化合物。有关选择

和制备合适药物前体衍生物的常规方法，已记载在例如《药物前体设计》（Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985）这类书中。

显然的，一个分子中任何取代基或特定位置的变量的定义是独立于分子中其他位置的。很容易理解，本领域技术人员可以通过现有技术手段及本发明中所述的方法来选择本发明中的化合物的取代基或取代形式，以获得化学上稳定且易于合成的化合物。

本发明所述化合物可能含有一个或多个不对称中心，并可能由此产生非对映异构体和光学异构体。本发明包括所有可能的非对映异构体及其外消旋混合物、其基本上纯的拆分对映异构体、所有可能的几何异构体及其药学上可接受的盐。

上述式（I）没有确切定义该化合物某一位置的立体结构。本发明包括式（I）所示化合物的所有立体异构体及其药学上可接受的盐。进一步地，立体异构体的混合物及分离出的特定的立体异构体也包括在本发明中。制备此类化合物的合成过程中，或使用本领域技术人员公知的外消旋化或差向异构化的过程中，制得的产品可以是立体异构体的混合物。

当式（I）所示化合物存在互变异构体时，除非特别声明，本发明包括任何可能的互变异构体和其药学上可接受的盐，及它们的混合物。

当式（I）所示化合物及其药学上可接受的盐存在溶剂化物或多晶型时，本发明包括任何可能的溶剂化物和多晶型。形成溶剂化物的溶剂类型没有特别的限定，只要该溶剂是药学上可以接受的。

术语“组合物”，在本发明中，是指包括包含指定量的各指定成分的产品，以及直接或间接地由指定量的各指定成分的组合生产的任何产品。因此，含有本发明的化合物作为活性成分的药物组合物以及制备本发明化合物的方法也是本发明的一部分。

此外，化合物的一些结晶形式可以多晶型存在，并且此多晶型包括在本发明中。另外，一些化合物可以与水（即水合物）或常见的有机溶剂形成溶剂化物，并且此类溶剂化物也落入本发明的范围内。

本发明提供的药物组合物包括作为活性组分的式（I）所示化合物（或其药学上可接受的盐）、一种药学上可接受的赋形剂及其他可选的治疗组分或辅料。尽管任何给定的情况下，最适合的活性组分给药方式取决于接受给药的特定的主

体、主体性质和病情严重程度，但是本发明的药物组合物包括适于口腔、直肠、局部和不经肠道（包括皮下给药、肌肉注射、静脉给药）给药的药物组合物。本发明的药物组合物可以方便地以本领域公知的单位剂型存在和药学领域公知的任何制备方法制备。

本发明的药物组合物可以采用任何制药学上的方法制备。一般情况下，这种方法包括使活性组分和组成一个或多个必要成分的载体缔合的步骤。一般情况下，所述药物组合物经由活性组分与液体载体或精细分割的固体载体或两者的混合物经过统一的密切的混合制得。另外，该产品可以方便地制备成所需要的外观。

因此，本发明的药物组合物包括药学上可接受的载体和式（I）所示化合物或其立体异构体、互变异构体，多晶型物、溶剂化物、其药学上可接受的盐、其药物前体。式（I）所示化合物或其药学上可接受的盐，与其他一种或多种具有治疗活性的化合物的联合用药也包括在本发明的药物组合物中。

本发明采用的药物载体可以是，例如，固体载体、液体载体或气体载体。

具体实施方式

为使上述内容更清楚、明确，本发明将用以下实施例来进一步阐述本发明的技术方案。以下实施例仅用于说明本发明的具体实施方式，以使本领域的技术人员能够理解本发明，但不用于限制本发明的保护范围。本发明的具体实施方式中，未作特别说明的技术手段或方法等为本领域的常规技术手段或方法等。

除非另有说明，本发明所有的一部分和百分比均按重量计算，所有温度均指摄氏度。

实施例中使用了下列缩略语：

AcOH：冰醋酸；

$(Boc)_2O$：二碳酸二叔丁酯；

CNBr：溴化氰；

CMBP：氰基亚甲基三正丁基膦；

DCM：二氯甲烷；

DIEA/DIPEA：N,N-二异丙基乙胺；

Dioxane：二氧六环；

DMAP：4-二甲氨基吡啶；

DMF：N,N-二甲基甲酰胺；

EA/EtOAc：乙酸乙酯；

EtOH：乙醇；

Fe：铁粉；

HATU：O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐；

LC-MS或LCMS：液相色谱-质谱；

Ruphos：2-双环己基膦-2 ',6'-二异丙氧基联苯；

STAB：三乙酰氧基硼氢化钠；

t-BuONa：叔丁醇钠；

TBAF：四丁基氟化铵；

TEA：三乙胺；

TFA：三氟乙酸；

THF：四氢呋喃；

TLC：薄层色谱；

Na_2CO_3：碳酸钠；

K_2CO_3：碳酸钾；

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

$Pd_2(dba)_3$：三(二亚苄基丙酮)二钯；

Pd/C：钯炭；

PE：石油醚；

Prep-HPLC：高效液相色谱；

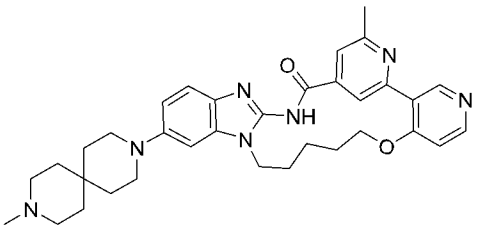
PLC：制备液相色谱；

Xphos：2-双环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯。

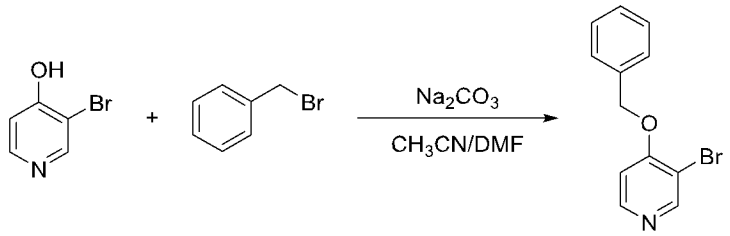
实施例中所用的原料、试剂均可以从商业来源获得或通过本领域的常规方法制备得到。

实施例 1 化合物 1 的合成

2^6-甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3，4)，2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮



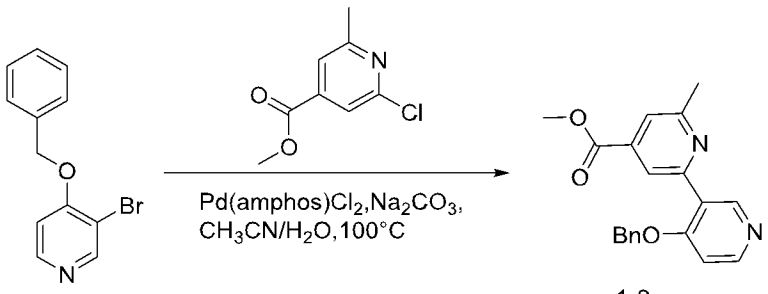
步骤一：化合物 1-1 的合成



1-1

将 3-溴-4-羟基吡啶（1g，5.75mmol）和溴化苄（1.03g，6.03mmol）溶于乙腈（20mL）和 DMF（5mL）中，加入碳酸钠（1.22g，11.49mmol）。油浴加热至 80℃反应 3 小时。LCMS 监测，反应完毕。降至室温。加入 100mL 乙酸乙酯，用 4×30mL 饱和食盐水洗涤。有机相干燥，过滤，浓缩。柱层析纯化（DCM/MeOH=15/1）。得产品化合物 1-1（1.20g，收率 79.05%）。MS:263.99$[M+H]^+$。

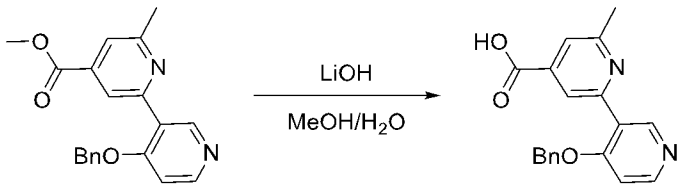
步骤二：化合物 1-2 的合成



1-1 1-2

将化合物 1-1（500mg，1.89mmol），2-氯-6-甲基异烟酸甲酯（1.05g，5.68mmol），联硼酸频那醇酯（1.45g，5.68mmol），Pd(Amphos)Cl_2（135mg，0.19mmol）和碳酸钠（502mg，4.73mmol）分散于乙腈（15mL）和水（3mL）中。氮气保护，油浴加热至 100℃反应 2 小时。LCMS 监测，反应完毕。降至室温。加入 30mL 水，用 50mL 乙酸乙酯萃取。有机相干燥，过滤，浓缩。柱层析纯化（DCM/MeOH=20/1）。得产品化合物 1-2（200mg，收率 31.60%）。MS:335.13$[M+H]^+$。

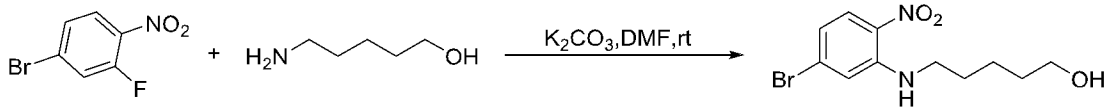
步骤三：化合物 1-3 的合成



1-2 1-3

将化合物 1-2（200mg，0.6mmol）溶于甲醇（6mL）中，加入氢氧化锂（51mg，1.2mmol）和水（2mL）。室温反应 1 小时。LCMS 监测，反应完毕。加入 6mL 水，浓缩除去甲醇。用 2mol/L 稀盐酸调 pH 至 6。体系浓缩。反相柱层析纯化。（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈; 乙腈由 10-40%，15mins）。得产品 1-3（110mg，收率：57.41%）。MS:321.12[M+H]$^+$。

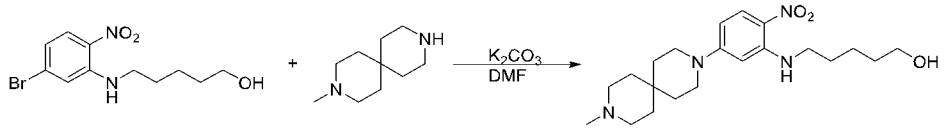
步骤四：化合物 1-4 的合成



1-4

在反应瓶中，将 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），碳酸钾（1.88 g，13.64 mmol），DMF（10mL）混合均匀，室温搅拌过夜，将反应液倒入到 50 mL 冰水中，过滤，滤饼用 3 x15 mL 水淋洗，真空干燥得到产品化合物 1-4(1.2 g，产率：87.01%)。MS:303.03,305.03 [M+H]$^+$

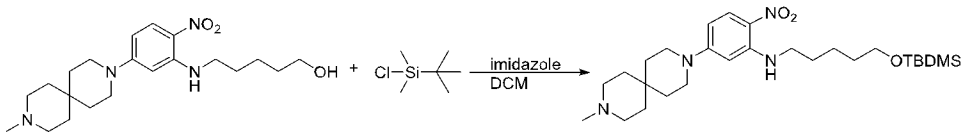
步骤五：化合物 1-5 的合成



1-4 1-5

在反应瓶中，将化合物 1-4（24.00 g，90.91 mmol）、2-甲基-2,7-二氮螺环[3.5]壬烷（15.61 g，92.78 mmol）、无水碳酸钾（25.64 g，185.55 mmol）溶于 DMF(200 mL)中，加热至 120℃搅拌 6.5h。LCMS 监控，原料反应完全，停止搅拌。将反应液降至室温，倒入 1 L 水中，室温搅拌 1h，过滤，收集滤饼，将滤液用乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，水洗三次，饱和食盐水洗一次，干燥，过滤，浓缩，残余物和滤饼合并，加入 200 mL 乙酸乙酯打浆，过滤，滤饼用乙酸乙酯淋洗，收集滤饼，烘干得到化合物 1-5 (24.15 g，产率：75.35 %)，黄色固体。MS: 391.26 [M+H]$^+$

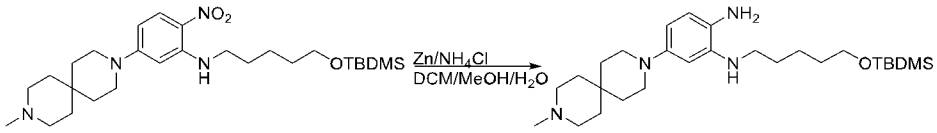
步骤六：化合物 1-6 的合成



1-5 1-6

于 500 mL 单口瓶中将化合物 1-5(16.00 g，40.97 mmol)，咪唑(5.58 g，61.46 mmol)，溶于二氯甲烷(240 mL)中，冰浴下滴加化合物 TBDMSCl（9.26 g，61.46 mmol），加毕，升至室温搅拌 12h。LCMS 监控，反应完全，停止搅拌。将反应液中加入 300 mL 水淬灭，搅拌分层，收集 DCM 相，再水洗一次，饱和食盐水洗一次，干燥，过滤，浓缩。残余物拌硅胶过 Flash 硅胶柱纯化（A：DCM，B：MeOH，相由 0-20%，15mins）。得到化合物 1-6 (19.64 g，产率：94.96 %)黄色油状。MS: 505.35 $[M+H]^+$

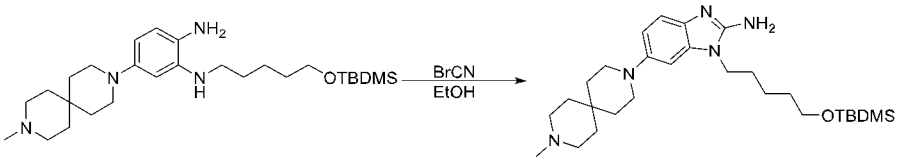
步骤七：化合物 1-7 的合成



1-6 1-7

于 1000 mL 单口瓶中，将化合物 1-6（15.00 g，29.72 mmol)溶于 DCM/MeOH/H_2O(100 mL/100 mL/150 mL)，冰浴下加入锌粉（10.00 g，297.16 mmol）、氯化铵（15.89 g，297.16 mmol），加完室温反应 3h。LCMS 监控，原料反应完毕，停止反应。垫硅藻土抽滤，滤饼用二氯甲烷淋洗，收集滤液，分层，收集二氯甲烷相，水洗两次，饱和食盐水洗一次，干燥，过滤，浓缩得到化合物 1-7 (13.26 g，收率：94.00%)。MS:475.38 $[M+H]^+$

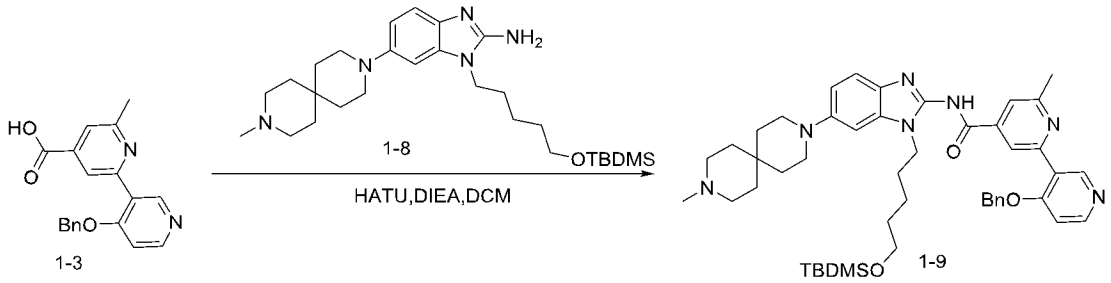
步骤八：化合物 1-8 的合成



1-7 1-8

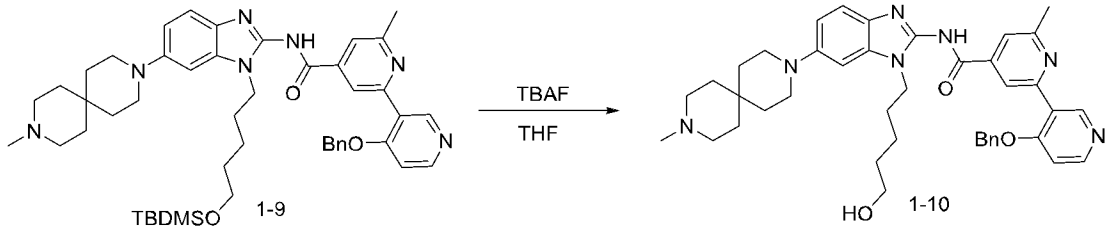
于 250mL 单口瓶中，将化合物 1-7 (8.00 g，16.85 mmol)溶于无水乙醇(100 mL)中，冰浴下加入溴化氰(3.14 g，20.22 mmol)固体，加毕继续冰浴搅拌 2h。LCMS 监控原料反应完全。在反应液中加入碳酸钾水溶液（0.5 N）和 DCM，搅拌分层，收集二氯甲烷相，水洗两次，饱和食盐水洗一次，干燥，过滤，浓缩。残余物过 Flash C18 反相柱纯化（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈；乙腈由 0-50%，15mins）得到化合物 1-8 (3.80 g，收率：45.12%)。MS:500.37 $[M+H]^+$

步骤九：化合物 1-9 的合成



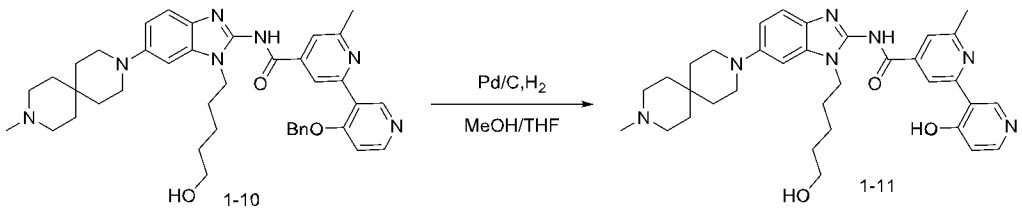
将化合物 1-3（90mg，0.28mmol），化合物 1-8（141mg，0.28mmol）和 HATU（118mg，0.31mmol）溶于 DCM（3mL）中。搅拌，降温。0℃下加入 DIEA（91mg，0.70mmol）。加料完毕后，自然升至室温反应 2 小时。LCMS 监测，反应完毕。加入 30mL DCM，用 20mL 饱和食盐水洗涤。有机相干燥，过滤，浓缩。得粗品化合物 1-9（300mg）。MS:802.48[M+H]$^+$。

步骤十：化合物 1-10 的合成



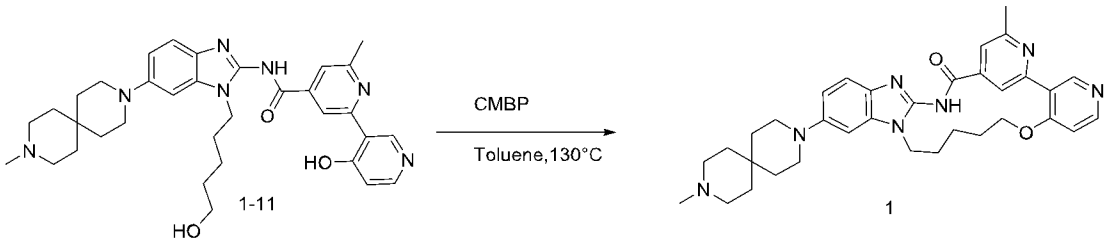
将化合物 1-9（300mg，0.37mmol）溶于 THF（8mL）中，加入 TBAF（1mL）。油浴加热至 60℃反应 6 小时。LCMS 监测，反应完毕。体系直接浓缩。通过 Flash C18 反相柱纯化（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈；乙腈由 0-100%，20mins）。得产品 1-10（200mg，收率 77.74%）。MS:688.39[M+H]$^+$。

步骤十一：化合物 1-11 的合成



将化合物 1-10（170mg，0.25mmol）溶于甲醇（6mL）和 THF（2mL）中，加入钯碳（132mg）。置换氢气。室温反应 12 小时。LCMS 监测，反应完毕。体系垫硅藻土过滤。滤液浓缩。通过 Flash C18 反相柱纯化（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈；乙腈由 0-80%，15mins），得产品化合物 1-11（100mg，收率：67.70%）。MS:598.34[M+H]$^+$。

步骤十二：化合物 1 的合成



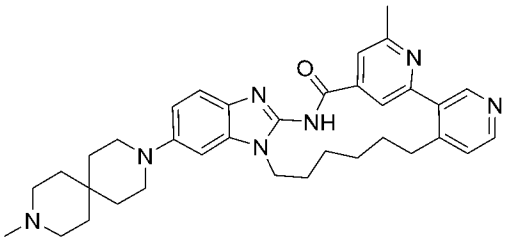
1-11 1

将化合物 1-11（100mg，0.17mmol）溶于甲苯（2mL）中，加入 CMBP（130mg，0.54mmol）。油浴加热至 130℃反应 1 小时。LCMS 监测，反应完毕。降至室温。体系直接浓缩。通过 Prep-HPLC 纯化，色谱柱 luna C18，30*250 mm，流动相（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈；乙腈由 17-50%，20mins）。得产品化合物 1（15mg，收率：16%）。MS:580.33$[M+H]^+$。

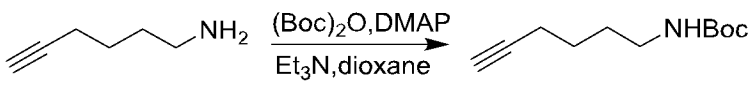
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.23 (dt, J = 44.5, 5.3 Hz, 4H), 3.16 (dd, J = 11.4, 5.7 Hz, 3H), 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).

实施例 2 化合物 2 的合成

2^6-甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮



步骤一：化合物 2-2 的合成

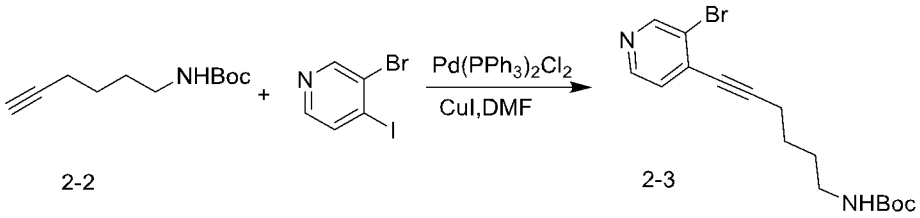


2-1 2-2

于 250mL 单口瓶中将化合物 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 1,4-二氧六环(80mL)中，室温搅拌 5h。TLC 监控反应完全，浓缩，柱层析纯化（二氯甲

烷：甲醇=40：1）。得到化合物 2-2 (9.83g，产率：96.85%)。MS:198.14[M+H]$^+$

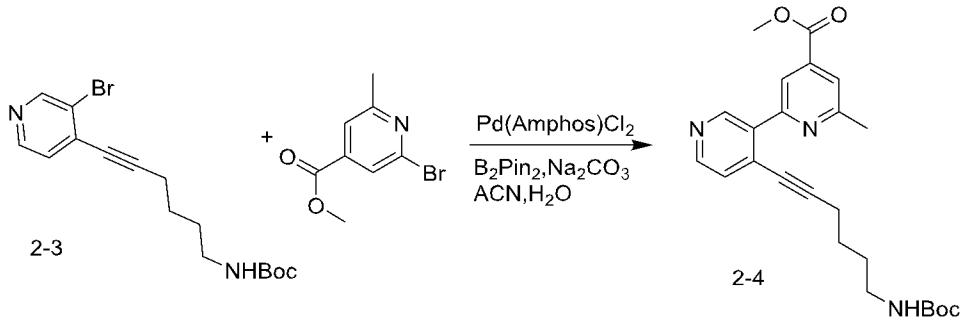
步骤二：化合物 2-3 的合成



2-2 2-3

于 250mL 反应瓶中，将化合物 2-2（9.83 g，49.84 mmol），3-溴-4-碘吡啶（16.98 g，59.81 mmol），双(三苯基膦)二氯化钯（7.00 g，9.97 mmol），CuI(4.75g,24.92mmol)，DMF（80mL）混合均匀，氮气保护下，加热至 100°C 反应 4h，冷却，将反应液中加入 200 mL EA， 200 mL 水萃取，分液，有机层用饱和食盐水（200mL*3）洗涤，有机层干燥，过滤，滤液浓缩，残余物柱层析分离纯化，洗脱剂为 PE:EA=2:1，洗脱液浓缩即得产品化合物 2-3 (13.81 g，产率：78.42%)。MS:353.08,355.08 [M+H]$^+$

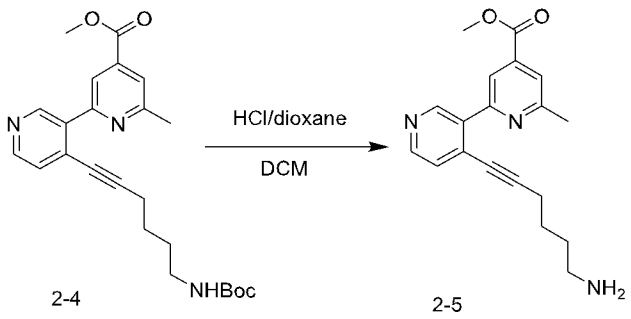
步骤三：化合物 2-4 的合成



2-3 2-4

于 250mL 反应瓶中，将化合物 2-3（10.0 g，28.31 mmol），2-溴-6-甲基异烟酸甲酯（14.32 g，62.27 mmol），$Pd(Amphos)_2Cl_2$（1.60 g，2.26 mmol），B_2Pin_2(14.38g, 56.62mmol)，碳酸钠（9.00g，84.93mmol），乙腈（100mL）,水（20mL）混合均匀，氮气保护下，加热至 100°C 反应 2h，冷却，减压蒸出溶剂，残余物用 200mL DCM 溶解， 依次用水（200 mL）和饱和食盐水（200mL）洗涤，有机层干燥，过滤，滤液浓缩，残余物柱层析分离纯化，洗脱剂为 DCM:MeOH=25:1，洗脱液浓缩即得产品化合物 2-4 (5.18 g，产率：43.22%)。MS:424.22 [M+H]$^+$

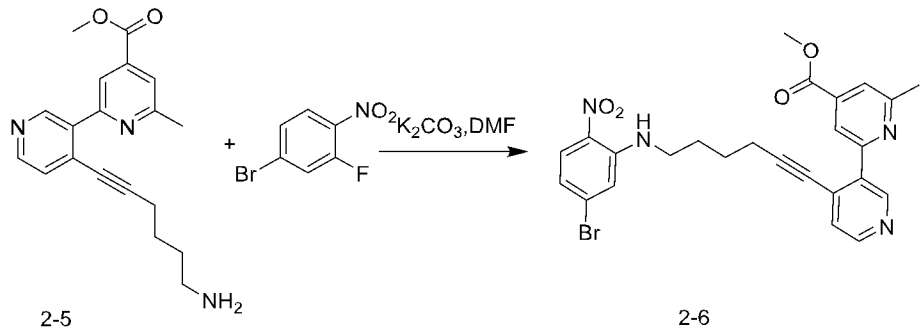
步骤四：化合物 2-5 的合成



2-4 2-5

将化合物 2-4（5.00g，11.81mmol）加入 DCM（20mL）中，搅拌溶解。滴加氯化氢的 1，4-二氧六环溶液（4M，30mL）。加入完毕，室温搅拌反应 1 小时。LCMS 监控至反应完全，浓缩，所得粗品化合物 2-5（4.10g），直接用于下一步反应。MS：324.16$[M+H]^+$

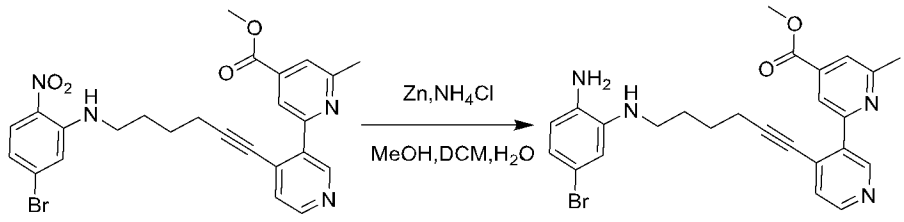
步骤五：化合物 2-6 的合成



2-5 2-6

于 100mL 反应瓶中，将化合物 2-5（4.10 g，11.81 mmol），4-溴-2-氟-1-硝基苯（3.12 g，14.17 mmol），碳酸钾（4.90 g，35.43 mmol），DMF（20mL）混合均匀，加热至 50°C 反应过夜，冷却，将反应液中加入 100 mL EA， 100 mL 水萃取，分液，有机层用饱和食盐水（100mL*3）洗涤，有机层干燥，过滤，滤液浓缩，残余物柱层析分离纯化，洗脱剂为 DCM:MeOH=18:1，洗脱液浓缩即得产品化合物 2-6 (5.45 g，产率：88.2%)。MS:523.09,525.09 $[M+H]^+$

步骤六：化合物 2-7 的合成

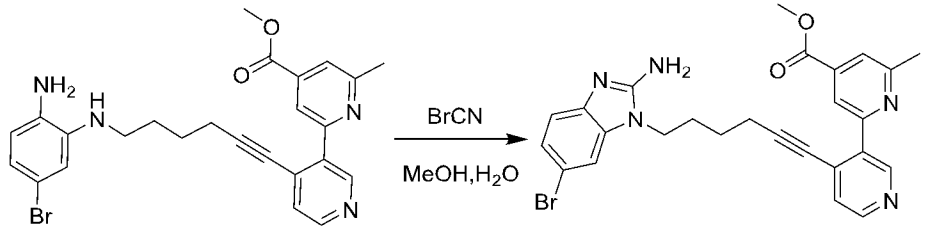


2-6 2-7

于 100 mL 单口瓶中，将化合物 2-6（2.48 g，4.73 mmol)溶于 DCM/MeOH/H_2O(20 mL/10 mL/20 mL)，冰浴下加入锌粉（2.47 g，37.84 mmol）、氯化铵（5.06 g，94.6 mmol），加完升至室温反应 4h。LCMS 监控，原料反应完毕，停止反应。后处理：抽滤，滤饼用二氯甲烷和甲醇淋洗，收集滤液，分层，

收集有机相，水洗两次，饱和食盐水洗一次，干燥，过滤，浓缩得到化合物 2-7 (2.22 g，收率：95.20%)。MS:493.12,495.12 $[M+H]^+$

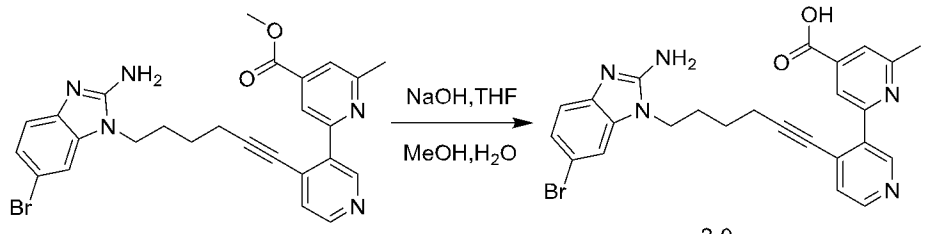
步骤七：化合物 2-8 的合成



2-7 2-8

于 100mL 单口瓶中，将化合物 2-7 (2.22 g，4.50 mmol)溶于无水甲醇(30 mL)和水（6mL）中，20℃ 下加入溴化氰(0.52 g，4.95 mmol)固体，加毕后此温度下搅拌 4h。LCMS 监控原料反应完全。在反应液中加入碳酸氢钠水溶液（0.5 N）和 DCM，搅拌分层，收集有机相，水洗两次，饱和食盐水洗一次，干燥，过滤，浓缩。残余物拌硅胶过 Flash 柱层析（洗脱剂为 DCM:MeOH=12:1）得到化合物 2-8 (1.99 g，收率：85.4%)。MS:518.11,520.11$[M+H]^+$

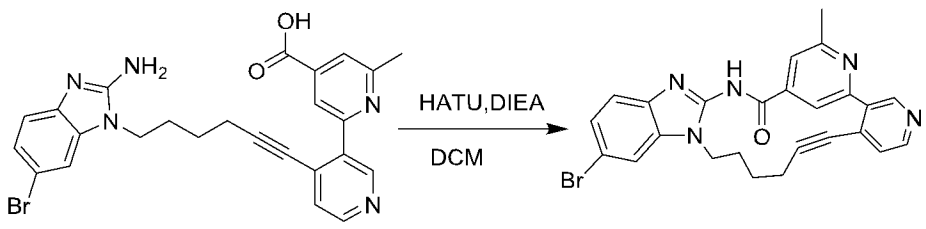
步骤八：化合物 2-9 的合成



2-8 2-9

将化合物 2-8（1.99 g，3.84mmol）溶于甲醇（8mL）和四氢呋喃（8mL）中，加入氢氧化钠（0.31 g，7.68mmol）和水（8mL）。室温反应 2 小时。LCMS 监测，反应完毕。浓缩除去甲醇和四氢呋喃。用 2N 稀盐酸调 pH 至 7。体系浓缩。通过 Flash C18 反相柱纯化（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈; 乙腈由 10-100%，20mins）。得产品化合物 2-9（1.89g，收率：97.8%）MS:504.10，506.10$[M+H]^+$。

步骤九：化合物 2-10 的合成

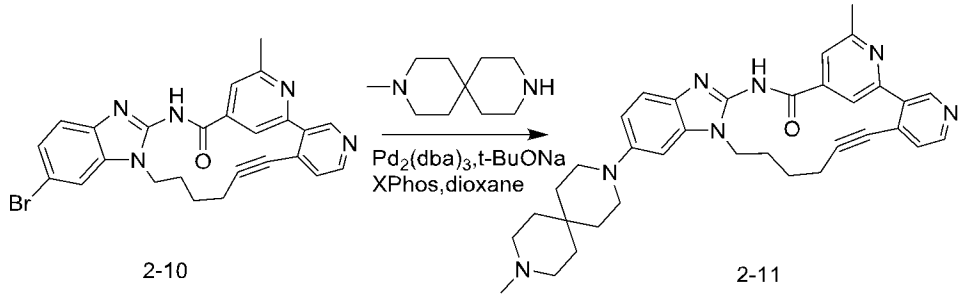


2-9 2-10

将化合物 2-9（1.89g，3.75mmol）溶于 DCM（30mL）中。搅拌，降温。0℃ 下加入 HATU（1.43g，3.75 mmol）、DIEA（3.1mL，18.75mmol）。加料完毕后，

此温度下继续搅拌 2 小时。LCMS 监测，反应完毕。加入 30mL DCM，依次用 50mL 水和 50mL 饱和食盐水洗涤。有机相干燥，过滤，浓缩。残余物拌硅胶过 Flash 柱层析（洗脱剂为 DCM:MeOH=15:1）得到化合物 2-10(0.99 g，收率：54.32%)。MS:486.09，488.09 $[M+H]^+$

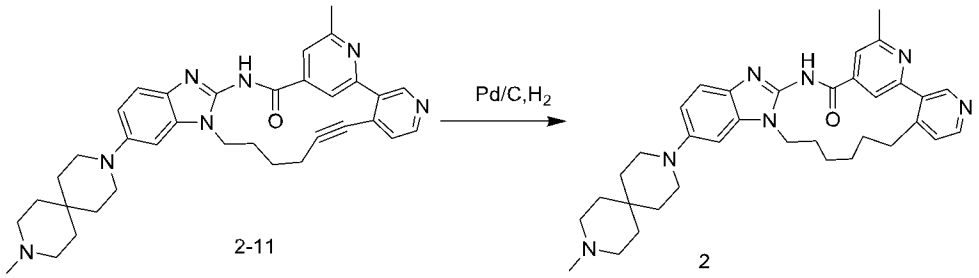
步骤十：化合物 2-11 的合成



2-10 2-11

将化合物 2-10（0.99 g，2.03mmol）加入到反应瓶中，加入无水二氧六环（20 mL）作为溶剂，再依次加入叔丁醇钠（0.39g，4.06 mmol），Xphos（195 mg，0.41 mmol），Pd_2（dba）$_3$（183 mg，0.2 mmol），3-甲基-3,9-二氮杂螺[5,5]十一烷（0.68 g，4.06 mmol），通氮气置换，100℃反应 3 小时。送 LCMS 监控反应，停止加热，减压蒸出溶剂，残余物拌硅胶过 Flash 柱层析（洗脱剂为 DCM:MeOH=12:1）得到化合物 2-11(0.81 g，收率：69.45%)。MS:574.32 $[M+H]^+$

步骤十一：化合物 2 的合成

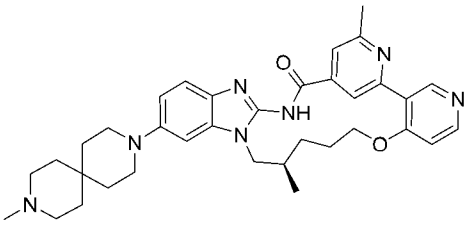


2-11 2

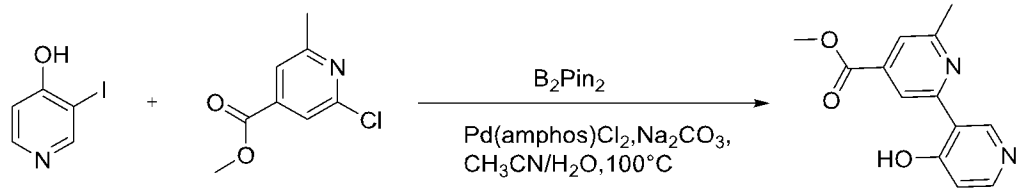
将化合物 2-11（100mg，0.174mmol）加入 MeOH（8mL）中，然后加入 15% Pd/C（15mg）。加入完毕，氢气置换 3 次，室温搅拌反应 2 小时。LCMS 监控至反应完全。停止反应，过滤，滤饼用甲醇淋洗，滤液浓缩，通过 Prep-HPLC 制备，色谱柱 luna C18，30*250 mm，流动相（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈；乙腈由 17-50%，20mins）得产品化合物 2（53mg，52.34%），MS:578.35$[M+H]^+$

实施例 3 化合物 3 的合成

(R)-2^6，7-二甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮



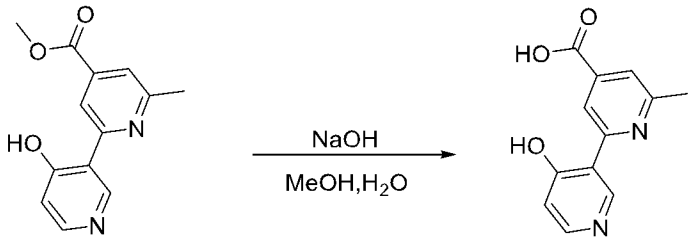
步骤一：化合物 3-1 的合成



3-1

将 4-羟基-3-碘吡啶（15 g，67.87mmol），2-氯-6-甲基异烟酸甲酯（25 g，135.74mmol），联硼酸频那醇酯（52g，203.61mmol），Pd(amphos)Cl_2（4.7 g，6.8mmol）和碳酸钠（28 g，203mmol）分散于乙腈（900 mL）和水（90 mL）中。氮气保护，油浴加热至 100℃反应 2 小时。LCMS 监测，反应完毕。降至室温。加入 1 L 水，用 1N 稀盐酸调 pH 值至中性，用 500mL 乙酸乙酯萃取 3 遍。合并有机相，干燥，浓缩。柱层析纯化（DCM/MeOH=10/1）。得产品 3-1（10g，收率 62%）。MS:245.08$[M+H]^+$。

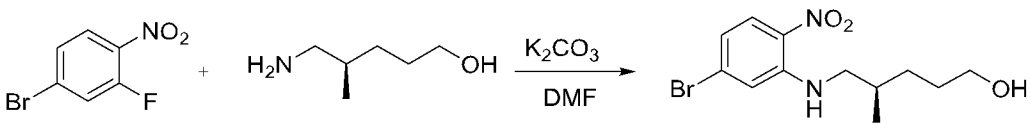
步骤二：化合物 3-2 的合成



3-1 3-2

将化合物 3-1（10 g，40.98 mmol）加入甲醇（100 mL）中，滴加 NaOH（3.28 g，81.97 mmol，溶于 20 mL 水）水溶液，加毕室温反应 1h，LCMS 监控反应完全，1 N HCl 调节 pH 为 4，有大量固体析出，过滤，烘干得到产品化合物 3-2(7.22 g，产率：76%)。MS:231.07$[M+H]^+$

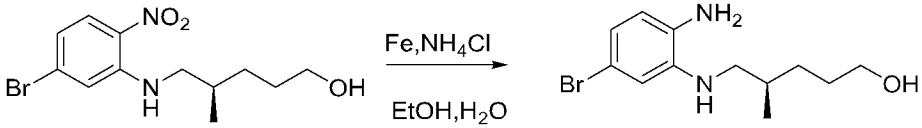
步骤三：化合物 3-3 的合成



3-3

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

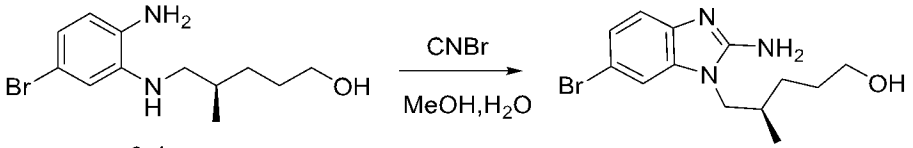
步骤四：化合物 3-4 的合成



3-3 3-4

将化合物 3-3（2.90 g，9.14 mmol），铁粉（2.55 g，45.72 mmol），氯化铵（2.45 g，45.72 mmol），乙醇（30 mL），H_2O（10 mL）混合均匀，60℃反应 1h，LCMS 监控反应完全，过滤，旋干，柱层析 DCM/MeOH=10/1 得到产品化合物 3-4（2.60 g，产率：99%）。MS:287.07,289.07[M+H]$^+$

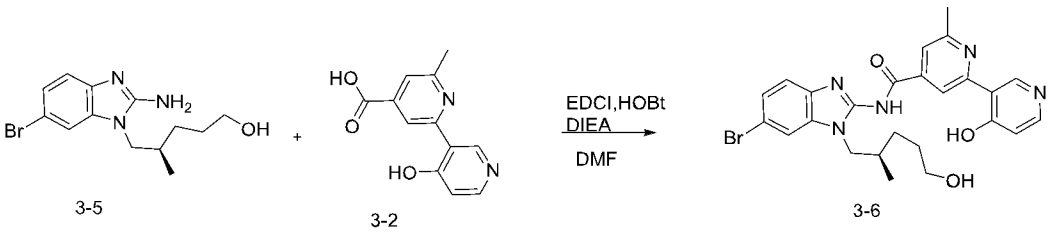
步骤五：化合物 3-5 的合成



3-4 3-5

将化合物 3-4（2.60 g，9.05 mmol），溴化氰（1.15 mg，10.86 mmol），甲醇（30 mL），水（6 mL）混合均匀，60℃反应 0.5h，LCMS 监控反应完全，调节 pH 为 8，3 x 50 mL DCM 萃取，旋干的到产品化合物 3-5(2.70 mg，产率：95%)。MS:312.06,314.06[M+H]$^+$

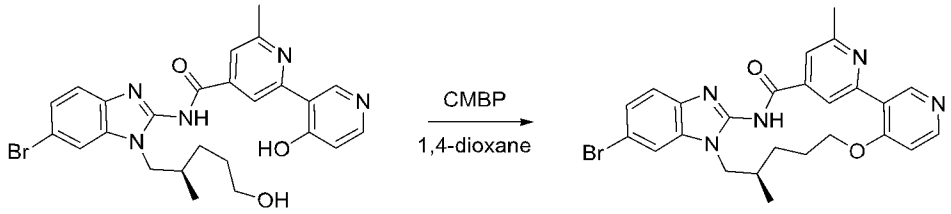
步骤六：化合物 3-6 的合成



3-5 3-2 3-6

将化合物 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℃反应 1h，LCMS 监控反应完全，加入 200 mL 水萃灭反应，3 x 10 mL DCM 萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，PTLC 纯化（DCM/MeOH=15/1），得到产品化合物 3-6 (0.16 g，产率：23.8%)。MS:524.12,526.12[M+H]$^+$

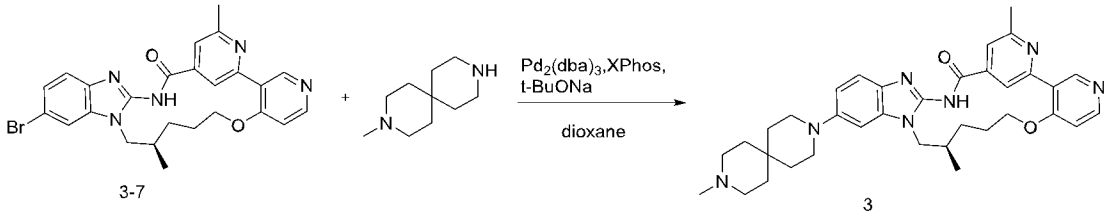
步骤七：化合物 3-7 的合成



3-6 3-7

将化合物 3-6（150 mg，0.29 mmol）加入二氧六环（4 mL）中，加入 CMBP（1380 mg，5.72 mmol）。油浴加热至 110℃反应 2 小时。LCMS 监测，反应完毕。降至室温。体系直接浓缩。通过 PTLC 纯化（DCM/MeOH=15/1）。得产品化合物 3-7（70 mg，收率：48%）。MS:506.11,508.11[M+H]$^+$

步骤八：化合物 3 的合成

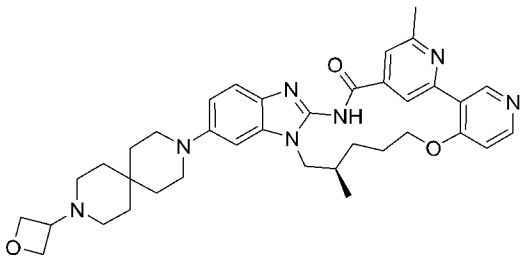


3-7 3

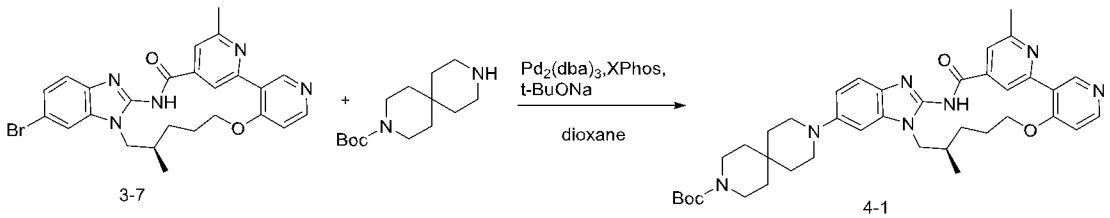
化合物 3 的合成方法和化合物 2-11 的合成方法相同，只是将化合物 2-10 替换为化合物 3-7，得到的粗品经 prep-HPLC 纯化，色谱柱 luna C18，30*250 mm，流动相（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈；乙腈由 17-50%，20mins），得到化合物 3。MS:594.35[M+H]$^+$

实施例 4 化合物 4 的合成

(R)-2^6,7-二甲基-5^6-(9-(氧杂环丁烷-3-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮



步骤一：化合物 4-1 的合成

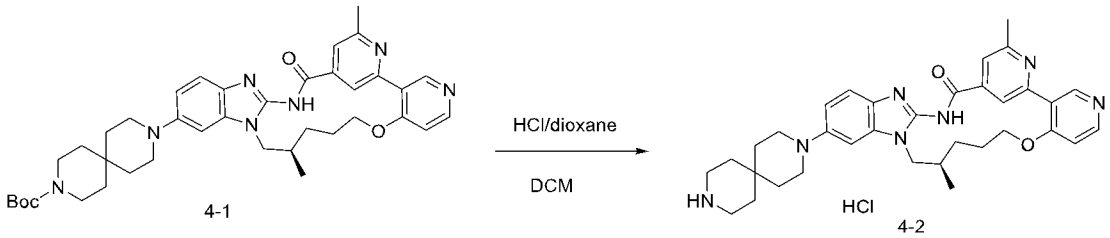


3-7 4-1

化合物 4-1 的合成方法和化合物 3 的合成方法相同，只是将 3-甲基-3,9-二氮

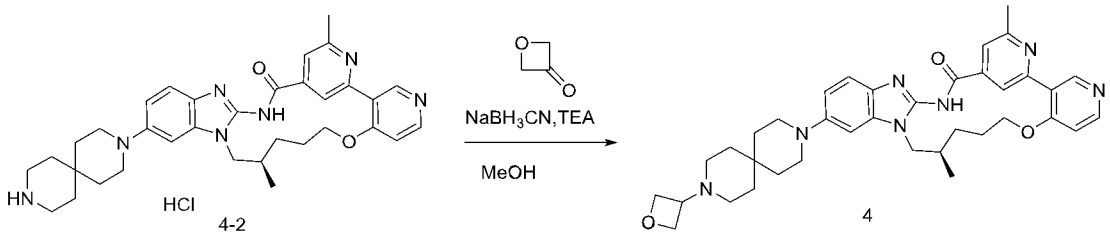
杂螺[5,5]十一烷替换为 3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸叔丁酯，得到化合物 4-1。MS: 636.36 $[M+H]^+$

步骤二：化合物 4-2 的合成



于 100 mL 反应瓶中，加入化合物 4-1 (7.2 g，10.59 mmol)，DCM（70 mL），室温下滴加盐酸二氧六环溶液（26.48 mL，105.91 mmol，4M），室温反应 2h，LCMS 监控：原料反应完全，停止搅拌。将反应液直接过滤，滤饼用二氯甲烷淋洗两次，再用正己烷淋洗一次，收集滤饼，干燥，得到产物化合物 4-2（6.50 g，产率：99.6%）。MS:580 $[M+H]^+$

步骤三：化合物 4 的合成



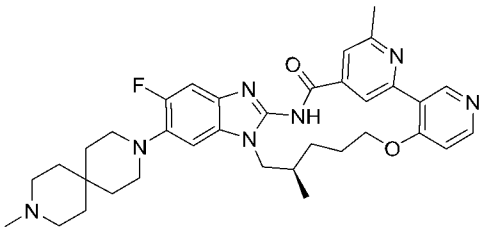
于 100 mL 单口瓶中，将化合物 4-2 (3.50 g, 5.68 mmol)溶于无水甲醇（30 mL）中，然后依次加入三乙胺（1.72 g，17.04 mmol），3-氧杂环丁酮（4.09 g，56.80 mmol），氰基硼氢化钠（7.14 g，113.60 mmol），搅拌混合均匀，升温至 60℃反应 1h，LCMS 监控原料反应完全，停止搅拌。将反应液降至室温，加入二氯甲烷（150mL），,饱和碳酸钠水溶液洗两次，水一次，饱和食盐水洗一次，干燥，过滤，滤液浓缩，浓缩过程中加入乙腈套蒸两次，过滤，滤饼用少量乙腈淋洗，收集滤饼，干燥，得到产物化合物 4(1.91g，产率：47.84%)。MS:636 $[M+H]^+$

^{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,

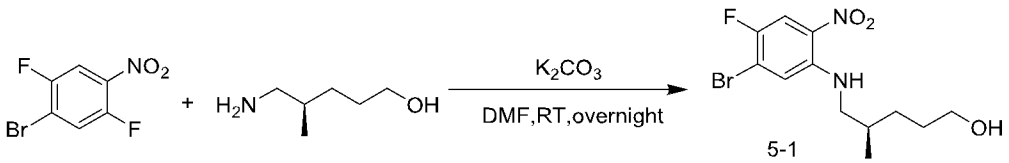
4H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

实施例 5 化合物 5 的合成

(R)-5⁵-氟-2⁶，7-二甲基-5⁶-(9-甲基-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5¹H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮

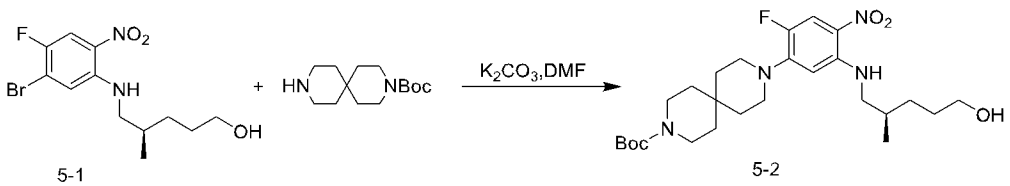


步骤一：化合物 5-1 的合成



化合物 5-1 的合成方法与化合物 3-3 相同，只是将 4-溴-2-氟-1-硝基苯替换为 4-溴-2,5-二氟硝基苯，化合物 5-1 的 MS:335.03，337.03 $[M+H]^+$

步骤二：化合物 5-2 的合成



于 500 mL 单口瓶中，将化合物 5-1（10.25 g，30.58 mmol）、3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸叔丁酯（11.67 g，45.87 mmol）、无水碳酸钾（10.57 g，76.45 mmol）溶于 DMF(200 mL)中，加热至 100℃搅拌 8h。LCMS 监控，原料反应完全，停止搅拌。将反应液降至室温，倒入 600 mL 水中，室温搅拌 1h，过滤，收集滤饼，滤饼柱层析纯化 DCM：MeOH=50:1-15:1，得到化合物 5-2 (13.00 g，产率：83.58 %)，黄色固体。MS: 509.31 $[M+H]^+$

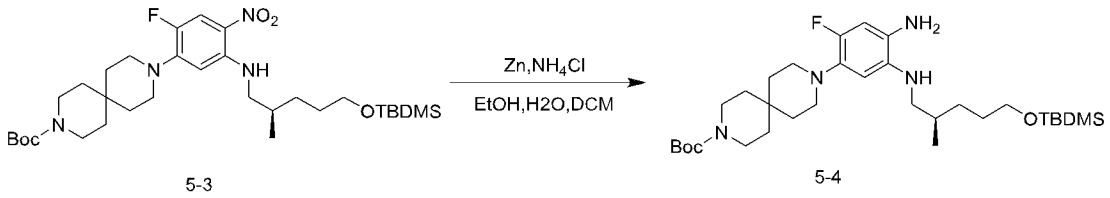
步骤三：化合物 5-3 的合成



于 100 mL 单口瓶中将化合物 5-2(2.00 g，3.93 mmol)，咪唑(0.54 g，7.86 mmol)，溶于二氯甲烷(50 mL)中，冰浴下加入化合物 TBDMSCl（0.71 g，4.72

mmol），加毕，升至室温搅拌过夜。LCMS 监控，反应完全，停止搅拌。将反应液倒入 100 mL 水中淬灭，搅拌分层，收集 DCM 相，水洗一次，饱和食盐水洗一次，干燥，过滤，浓缩。残余物拌硅胶过 Flash 硅胶柱纯化（A：PE，B：EtOAc, B 相由 0-30%，15mins）。得到化合物 5-3 (2.10 g，产率：85.74 %)。MS: 623.39 $[M+H]^+$

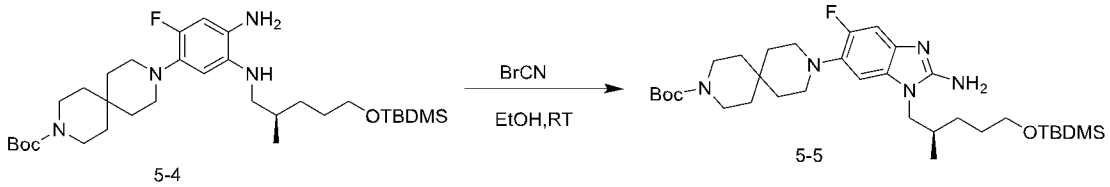
步骤四：化合物 5-4 的合成



5-3 5-4

化合物 5-4 的合成方法与化合物 1-7 相同，只是将化合物 1-6 换为化合物 5-3，化合物 5-4 的 MS:593.42 $[M+H]^+$

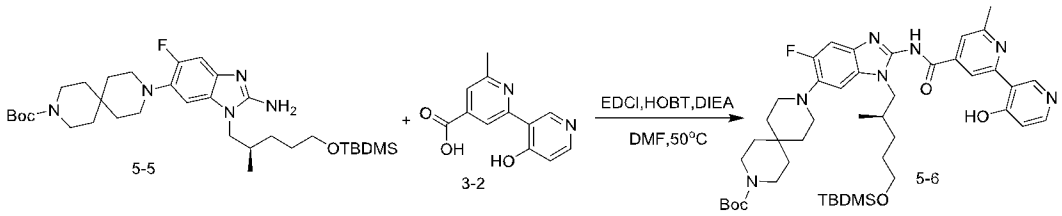
步骤五：化合物 5-5 的合成



5-4 5-5

化合物 5-5 的合成方法与化合物 1-8 相同，只是将化合物 1-7 换为化合物 5-4，化合物 5-5 的 MS:618.41 $[M+H]^+$

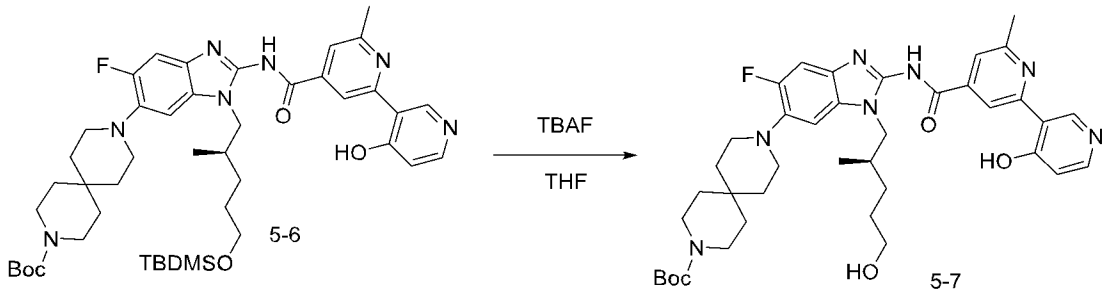
步骤六：化合物 5-6 的合成



5-5 3-2 5-6

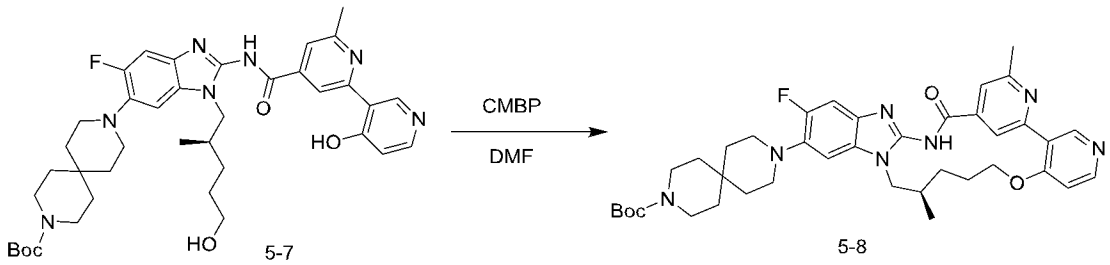
将化合物 5-5（1.70 g，2.75 mmol），化合物 3-2（0.63g，2.75 mmol），EDCI（1.58 g，8.25 mmol），HOBt（1.12 g，8.25 mmol），DIEA（1.78 g，13.76 mmol），DMF（15 mL）混合均匀，40℃反应 2h，LCMS 监控反应完全，将反应体系倒入 100 mL 冰水中，3 x 50 mL DCM 萃取，旋干柱层析 DCM/MeOH=30/1 得到产品化合物 5-6(1.70 g，产率：74.44%)。MS:830.47$[M+H]^+$

步骤七：化合物 5-7 的合成



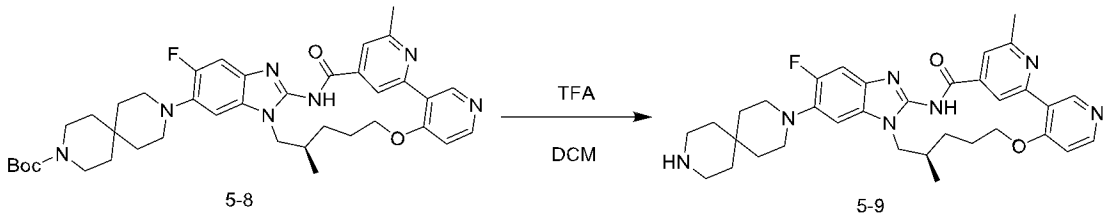
将化合物 5-6（1.60 g，1.93 mmol），TBAF（5.78 mL，1 mol/L），THF(10 mL)混合均匀，70℃反应 4h，LCMS 监控反应完全，旋干，用 50 mL 的水打浆 3 次，过滤，滤饼 3 x15 mL 水淋洗，真空干燥滤饼得到产品化合物 5-7 (1.15 g，产率：83.35%)。MS:716.39[M+H]$^+$

步骤八：化合物 5-8 的合成



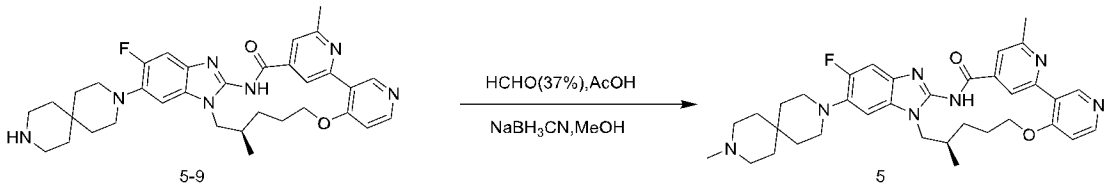
将化合物 5-7（300 mg，0.42 mmol）溶于 DMF（3 mL）中，加入 CMBP（1011 mg，4.19 mmol）。油浴加热至 110℃反应 2 小时。LCMS 监测，反应完毕。降至室温。体系直接浓缩。通过 Prep-HPLC 纯化，色谱柱 luna C18，30*250 mm，流动相（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈; 乙腈由 17-40%，20mins），得产品化合物 5-8。MS:698.38[M+H]$^+$。

步骤九：化合物 5-9 的合成



将化合物 5-8（220 mg，0.31 mmol）溶于 DCM（4 mL）中，加入 TFA（2 mL）。加毕室温反应 1 小时。LCMS 监测，反应完毕。体系直接浓缩，浓缩物溶于 20 mL DCM，饱和碳酸钾水溶液调 pH 为碱性，分液，水相 DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得产品化合物 5-9 (156 mg，产率：85.37%)。MS:598.32[M+H]$^+$。

步骤十：化合物 5 的合成

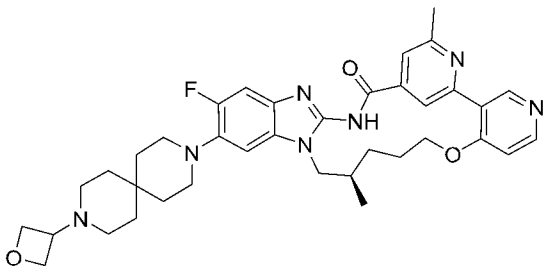


5-9 5

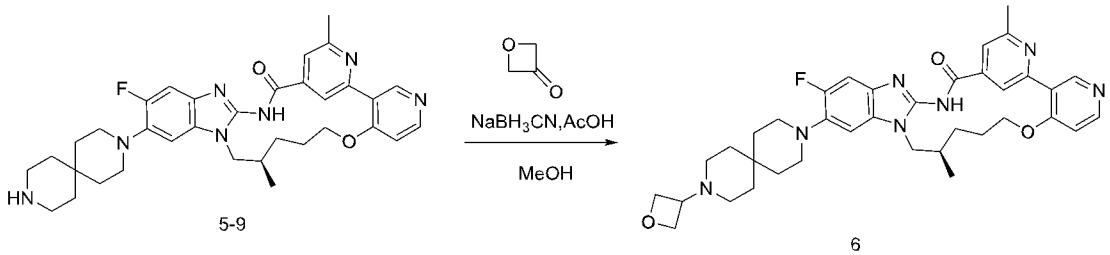
将化合物 5-9（50 mg，0.08 mmol），甲醛的水溶液 0.5 mL，1 滴 HOAc，MeOH（3 mL），混合均匀，室温下加入 $NaBH_3CN$（52.60 mg，0.84 mmol），室温反应 1h。反应液直接 Prep-HPLC 制备，色谱柱 luna C18，30*250 mm，流动相（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈；乙腈由 17-50%，20mins），得到产品化合物 5 (11.20 mg，产率：21.87%)。MS:612.34$[M+H]^+$

实施例 6 化合物 6 的合成

(R)-5[5]-氟-2[6]，7-二甲基-5[6]-(9-(氧杂环丁烷-3-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5[1]H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮



步骤一：化合物 6 的合成



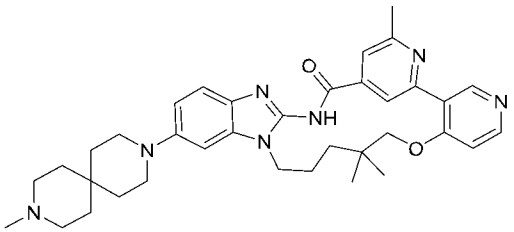
5-9 6

将化合物 5-9 (100 mg，0.17 mmol)溶于无水甲醇（4 mL）中，然后加入冰醋酸（100 mg，1.67 mmol），3-氧杂环丁酮（121 mg，1.67 mmol），氰基硼氢化钠（105 mg，1.67 mmol），搅拌混合均匀，室温反应 2h，LCMS 监控原料反应完全，停止搅拌。将反应液加入二氯甲烷（15mL），饱和碳酸钠水溶液洗两次，水一次，饱和食盐水洗一次，干燥，过滤，浓缩，Prep-HPLC 制备，色谱柱 luna C18，30*250 mm，流动相（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈；乙腈由 17-50%，20mins），得到产品化合物 6(22.90 mg，产率：19.56%)。MS:654.35$[M+H]^+$

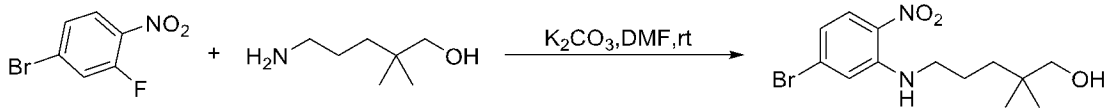
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.67 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.20 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.41 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.15 – 4.00 (m, 2H), 3.39 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 2.96 (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).

实施例 7 化合物 7 的合成

2^6,9,9-三甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮



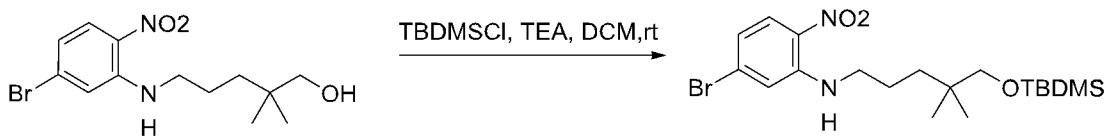
步骤一：化合物 7-1 的合成



7-1

将 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），碳酸钾（3.77 g，27.27 mmol），DMF（20 mL）混合均匀，室温搅拌过夜，加入 60 mL 乙酸乙酯，3 x 40 mL 饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤旋干，得到产品化合物 7-1 (3.00 g，产率：99.6%)。MS:331.06 $[M+H]^+$

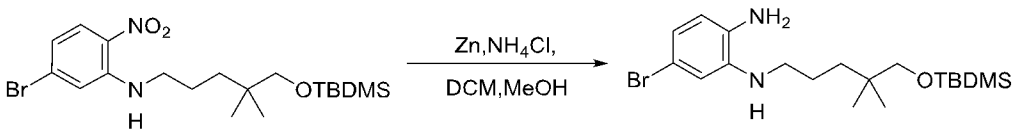
步骤二：化合物 7-2 的合成



7-1 7-2

将化合物 7-1（2.10 g，6.97 mmol），三乙胺（2.91 mL，20.91 mmol），DCM（20mL）混合均匀，室温下加入 TBDMSCl（1.58 g，10.46 mmol），保温反应 2h。将反应液旋干，柱层析 PE/EA=10/1 得到产品化合物 7-2 (3.00 g，产率：96.6%)。MS:445.14 $[M+H]^+$

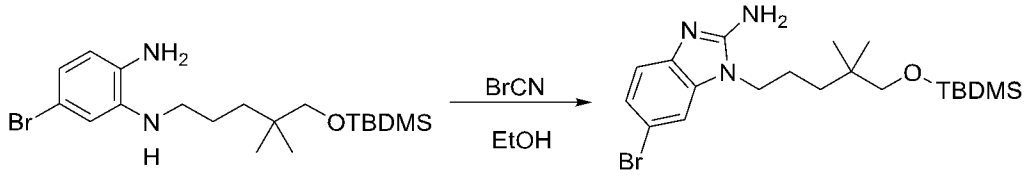
步骤三：化合物 7-3 的合成



7-2 7-3

于反应瓶中加入化合物 7-2 (1.50 g，3.37 mmol)，Zn (2.20 g，33.67mmol)，氯化铵（1.80 g，33.67 mmol），DCM（10 mL），H_2O（10 mL），MeOH（10 mL），40℃反应 1h。LCMS 监控反应完全，过滤，分液，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干得到产品化合物 7-3（0.90 g，产率：64%）。MS:415.17$[M+H]^+$

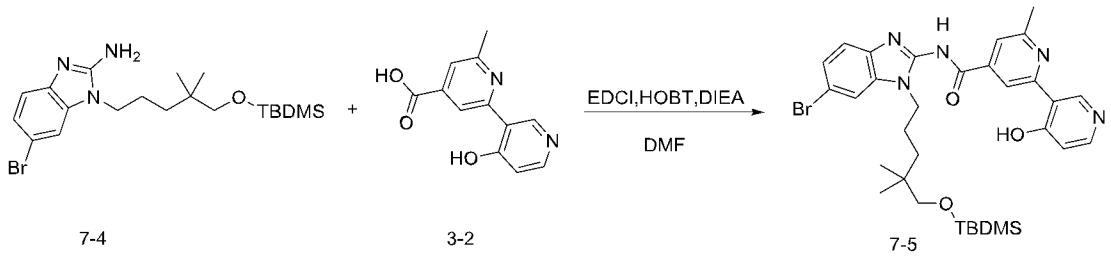
步骤四：化合物 7-4 的合成



7-3 7-4

将化合物 7-3 (0.90 g，2.17 mmol)，无水乙醇（20 mL），溴化氰（0.25 g，2.38 mmol），混合均匀，室温反应 1h。LCMS 监控反应完全，直接旋干，用于下一步反应。化合物 7-4 (0.60 g，产率：95%)。MS:440.17 $[M+H]^+$

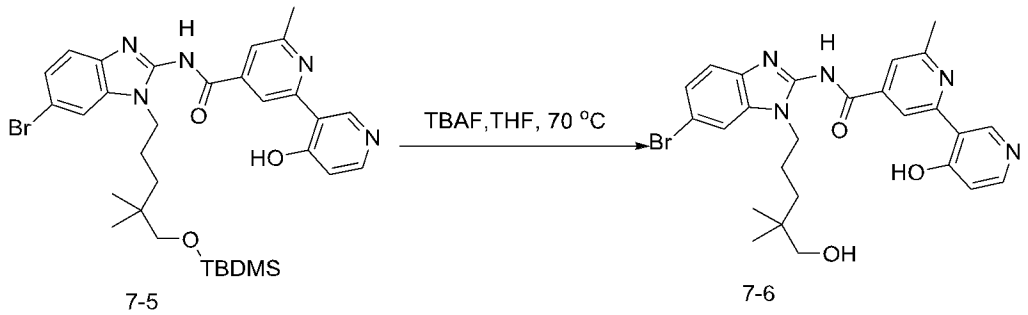
步骤五：化合物 7-5 的合成



7-4 3-2 7-5

将化合物 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）混合均匀，70℃反应 30 min。LCMS 监控反应完全，加入 30 mL 乙酸乙酯，3 x 20 mL 饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干得到产品化合物 7-5（1.20 g，产率：90%）。MS:652.22$[M+H]^+$

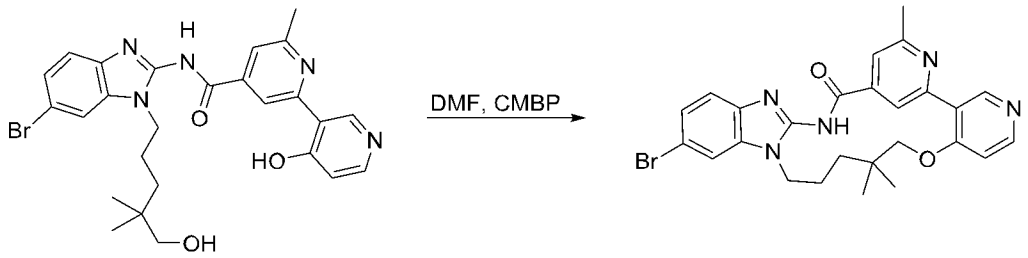
步骤六：化合物 7-6 的合成



7-5 7-6

将化合物 7-5（900 mg，1.38 mmol），TBAF（10 mL，1M），混合均匀，70℃反应 1h，LCMS 监控反应完全，直接 Flash C18 反向纯化，流动相 A 0.05%甲酸水溶液；B，MeOH；梯度 60-100% B；20 min。旋干得到产品化合物 7-6 (560 mg，产率：95%)。MS:538.14[M+H]$^+$

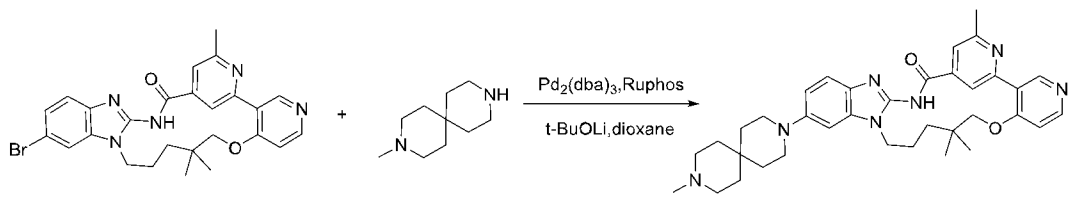
步骤七：化合物 7-7 的合成



7-6 7-7

将化合物 7-6（560 mg，1.04 mmol），CMBP（2.51 g，10.40 mmol），DMF（10mL），混合均匀，130℃反应 4h，LCMS 监控反应完全，直接过反相纯化，流动相 A 0.05%甲酸水溶液；B，MeOH；梯度 60-100% B；20 min。旋干得到产品化合物 7-7 (120 mg，产率：22%)。MS:520.13[M+H]$^+$

步骤八：化合物 7 的合成



7-7 7

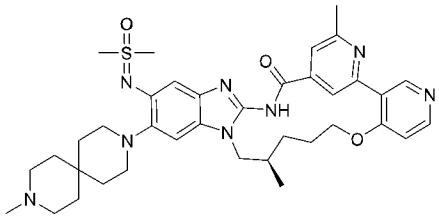
将化合物 7-7（35 mg，0.07 mmol），2-甲基-2,7-二氮螺环[3.5]壬烷（45.30 mg，0.27 mmol），Pd_2（dba）$_3$（25 mg，0.03 mmol），dioxane（2 mL），Ruphos（19mg，0.04 mmol），叔丁醇锂(32 mg, 0.40 mmol)，混合均匀，氮气保护，100℃反应 1 h。直接 Prep-HPLC 制备，色谱柱 luna C18，30*250 mm，流动相（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈；乙腈由 17-50%，20mins），得到产品化合物 7 (26 mg，0.02 mmol，60 %)。MS:608.36[M+H]$^+$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.46

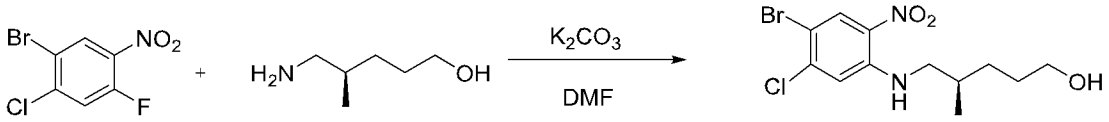
(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 4.21 – 4.15 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.15 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (s, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (dd, *J* = 11.2, 6.2 Hz, 2H), 1.83 (s, 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).

实施例 8 化合物 8 的合成

（R） -5⁵-（（二甲基（氧代）-l⁶ 磺胺亚基）氨基）-2⁶,7-二甲基 5⁶-（9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5¹H-11-氧代-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮



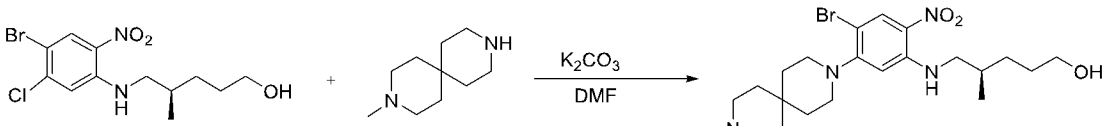
步骤一：化合物 8-1 的合成



8-1

将 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)，碳酸钾（1.30 g，9.43 mmol）和 DMF（6 mL）混合均匀，氮气保护，60℃下反应 1h。LCMS 监控反应完全，冷却反应到室温，倒入 50 mL 冰水中，过滤，3 x15 mL 水淋洗，真空干燥滤饼得到产品化合物 8-1 (0.8 g，2.27mmol，产率：96.48%)。MS:351.00, 353.00[M+H]⁺

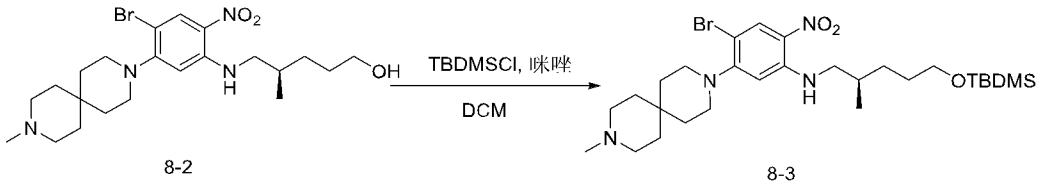
步骤二：化合物 8-2 的合成



8-1 8-2

将化合物 8-1 (0.8 g, 2.27mmol), 3-甲基-3,9-二氮杂螺[5,5]十一烷(0.50 g, 2.96 mmol)，碳酸钾（1.26 g，9.10 mmol）和 DMF（8 mL）混合均匀，氮气保护，100℃下反应 18h。LCMS 监控反应完全，冷却反应到室温，倒入 50 mL 冰水中，过滤，3 x15 mL 水淋洗，真空干燥滤饼得到产品化合物 8-2 (1.0 g，2.07mmol，产率：96.48%)。MS:483.19, 485.19[M+H]⁺

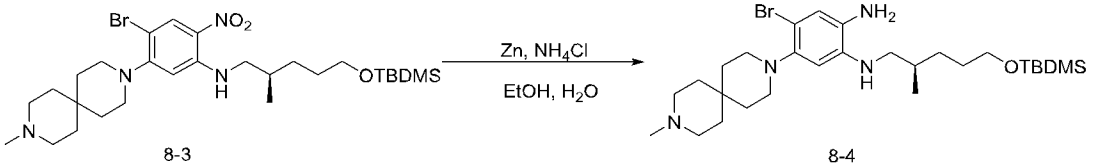
步骤三：化合物 8-3 的合成



8-2 8-3

于反应瓶中加入化合物 8-2 (1.0 g, 2.07mmol), 咪唑(0.51g, 7.45mmol), DCM（20 mL），0℃下加入 TBDMSCl（0.56 g，3.72 mmol），继续反应 1h，LCMS 监控反应完全，旋干，柱层析，PE/EA=1/1 得到产品化合物 8-3（1.20 g, 2.00 mmol 产率：80.88%）。MS:597.28,599.28 $[M+H]^+$

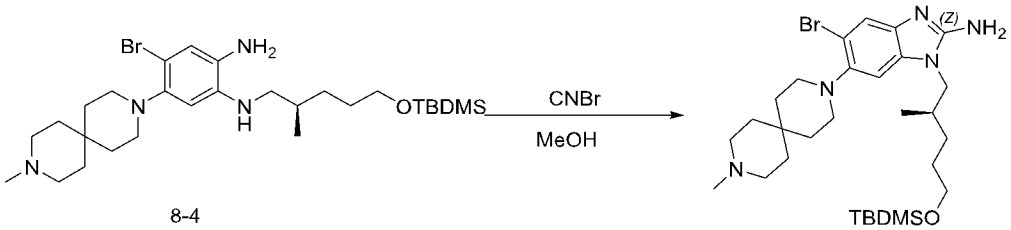
步骤四：化合物 8-4 的合成



8-3 8-4

将化合物 8-3（1.90 g，4.40 mmol），锌粉（1.09 g，16.73 mmol），氯化铵（0.89 g，16.73 mmol），乙醇（20 mL），H_2O（10 mL）混合均匀，55℃反应 1h，LCMS 监控反应完全，过滤，冷却旋干，柱层析 DCM/MeOH=10/1 得到产品化合物 8-4（0.95 g，1.69 mmol，产率：99%）。MS:567.30,569.30$[M+H]^+$

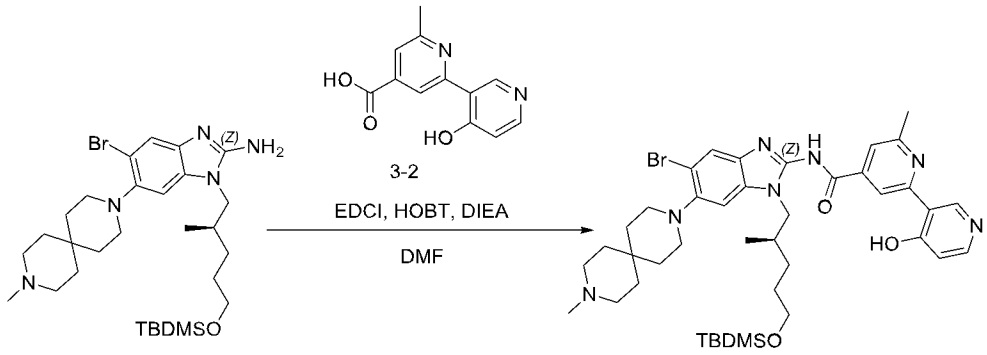
步骤五：化合物 8-5 的合成



8-4 8-5

将化合物 8-4（0.95 g，1.69 mmol），溴化氰（0.21mg，2.03 mmol），甲醇（5 mL），水（1 mL）混合均匀，15℃反应 1h，LCMS 监控反应完全，调节 pH 为 8，3 x 50 mL DCM 萃取，旋干的到产品化合物 8-5 (0.90 g，1.52 mmol，产率：89.79%)。MS:592.30,594.29$[M+H]^+$

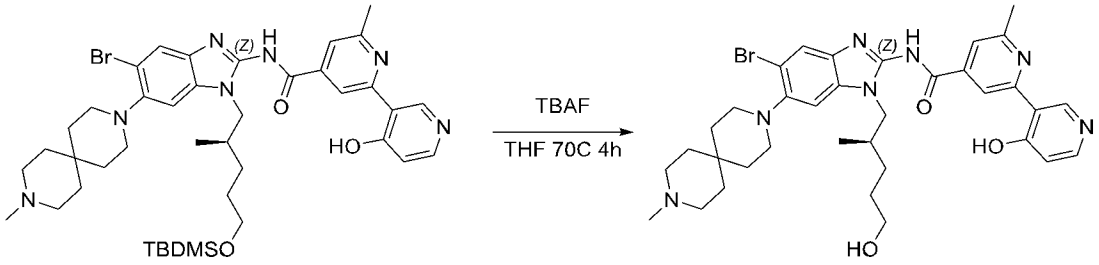
步骤六：化合物 8-6 的合成



8-5 8-6

将化合物 8-5（0.90 g，1.52 mmol），4'-羟基-6-甲基-[2,3'-联吡啶]-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）混合均匀，60℃反应 12h，LCMS 监控反应完全，将反应体系倒入 500 mL 冰水中 3 x 50 mL DCM 萃取，旋干柱层析 DCM/MeOH=10/1 得到产品化合物 8-6 (0.8 g，0.93 mmol，产率：65.46%)。MS:804.36,806.35[M+H]$^+$

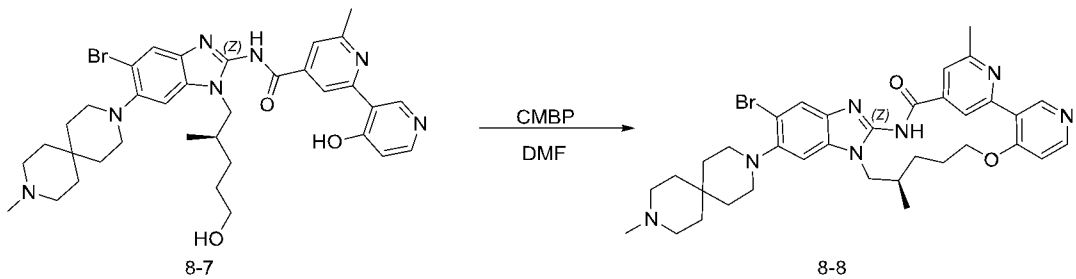
步骤七：化合物 8-7 的合成



8-6 8-7

将化合物 8-6（0.8 g，0.93 mmol），TBAF（1.57 mL，3.98mmol），THF(5 mL)混合均匀，70℃反应 4h，LCMS 监控反应完全，旋干，用 5 mL 的水打浆 3 次，过滤 3 x5 mL 水淋洗，真空干燥滤饼得到产品化合物 8-7 (0.5 g，0.72 mmol，产率：72.83%)。MS:690.27,692.27[M+H]$^+$

步骤八：化合物 8-8 的合成

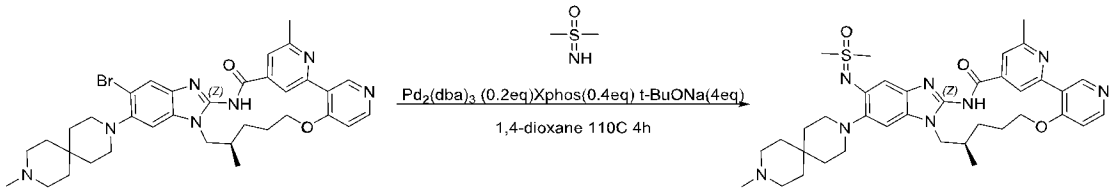


8-7 8-8

将化合物 8-7（0.5 g，0.72 mmol），CMBP（2.62 g，10.86 mmol），DMF (10 mL)混合均匀，100℃反应 4h，LCMS 监控反应完全，旋干，柱层析 DCM/MeOH=10/1 得到产品化合物 8-8（300 mg，4.46 mmol，产率：61.61%）。

MS:672.26,674.26[M+H]$^+$

步骤九：化合物 8 的合成

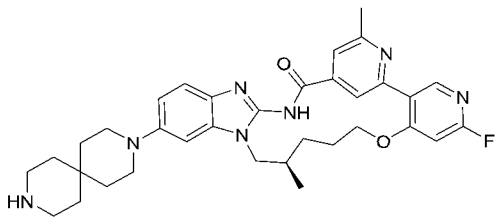


8-8 8

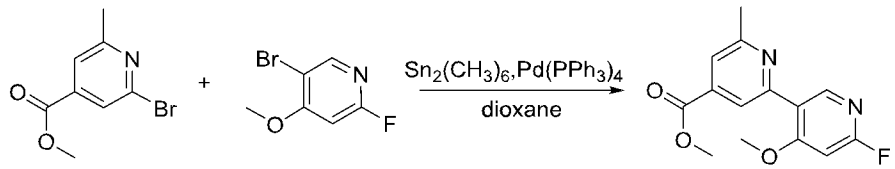
将化合物 8-8（300 mg，4.46 mmol），二甲基亚磺酰亚胺（82.95 mg，0.90 mmol）$Pd_2(dba)_3$（108.5 mg，0.12 mmol），Xphos（112.98 mg，0.24 mmol），t-BuONa（170.8 mg，1.76 mmol），1,4-dioxane (5 mL)混合均匀，110℃反应 4h，LCMS 监控反应完全，旋干，Prep-HPLC 制备，色谱柱 luna C18，30*250 mm，流动相（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈；乙腈由 17-40%，20mins），得到产品化合物 8（30 mg，0.59 mmol，产率：6.09%）。MS:685.36,686.36[M+H]$^+$

实施例 9 化合物 9 的合成

（R） -1^6-氟-2^6,7-二甲基 5^6-（3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮



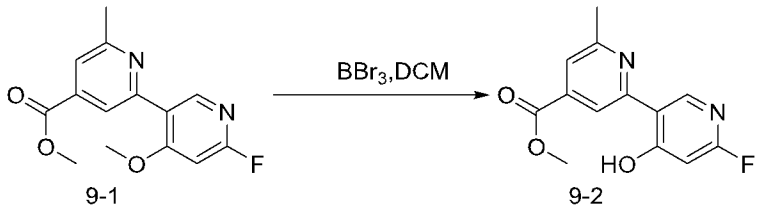
步骤一：化合物 9-1 的合成



9-1

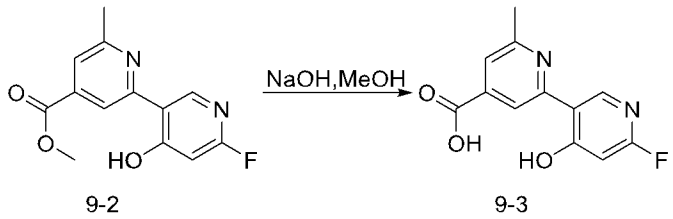
将 2-溴-6-甲基异烟酸甲酯（3.50 g，15.21 mmol），六甲基二锡（5.48 g，16.73 mg），四三苯基膦钯（1.76 g，1.52 mmol），二氧六环（20 mL），混合均匀，氮气保护，100℃反应 40 min，加入 5-溴-2-氟-4-甲氧基吡啶（2.82 g，13.69 mmol），保温反应过夜，LCMS 监控反应完全。冷却到室温，旋干，柱层析 PE/EA=2/1 得到产品化合物 9-1（1.70 g，产率：40%）。MS:277.09[M+H]$^+$

步骤二：化合物 9-2 的合成



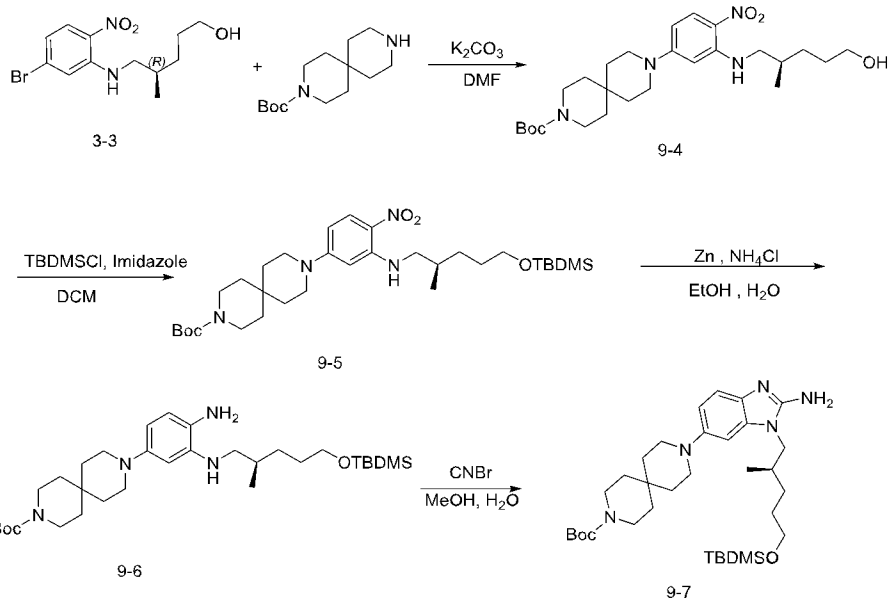
将化合物 9-1（1.70 g，6.15 mmol），加入到的 BBr_3 的 DCM 溶液里（30 mL，1M）冰浴下反应 10 min，加入 30 mL 水，3 x 20 mL DCM 萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，得到粗产品化合物 9-2（2.0 g）。化合物 9-2 的 MS:263.08$[M+H]^+$

步骤三：化合物 9-3 的合成



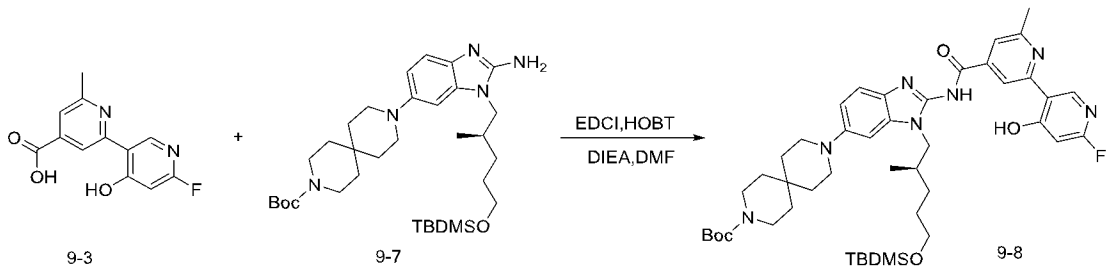
将化合物 9-2（1.60 g，6.10 mmol）溶于 MeOH（30 mL）中，室温下加入 NaOH（1.22 g，30.51 mmol）的水（20 mL）溶液，保温反应 30min，LCMS 监控反应完全，旋干有机溶剂，20 mL DCM 萃取水相，调节水相 pH 为 4，过滤，真空干燥得到产品化合物 9-3（1.00 g，66%）。化合物 9-3 的 MS:249.06$[M+H]^+$

步骤四：化合物 9-7 的合成



化合物 9-7 的制备采用与化合物 8-5 相同的合成方法。化合物 9-7 的 MS: 600.42 $[M+H]^+$

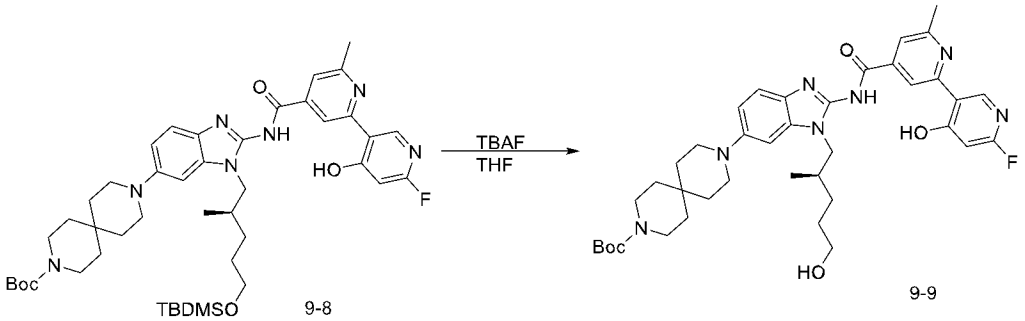
步骤五：化合物 9-8 的合成



9-3 9-7 9-8

将化合物 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）混合均匀，70 ℃反应 30min。LCMS 监控反应完全，加入 30 mL 乙酸乙酯，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干得到粗产品化合物 9-8。化合物 9-8 的 MS:830.47$[M+H]^+$

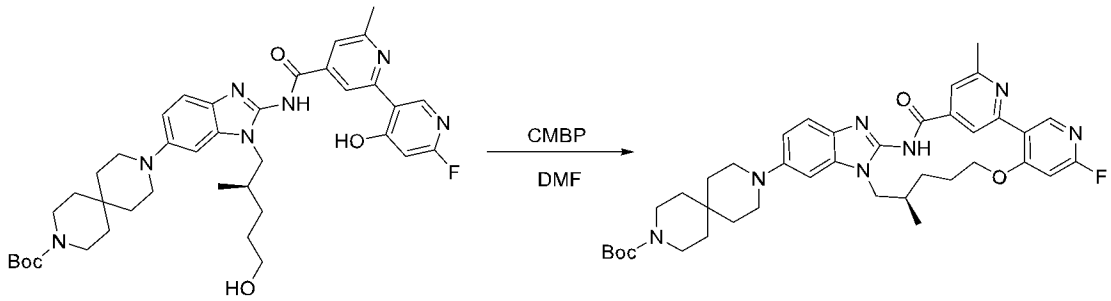
步骤六：化合物 9-9 的合成



9-8 9-9

化合物 9-9 的制备采用与化合物 5-7 相同的合成方法，只是将原料化合物 5-6 替换为化合物 9-8。化合物 9-9 的 MS：716.39$[M+H]^+$

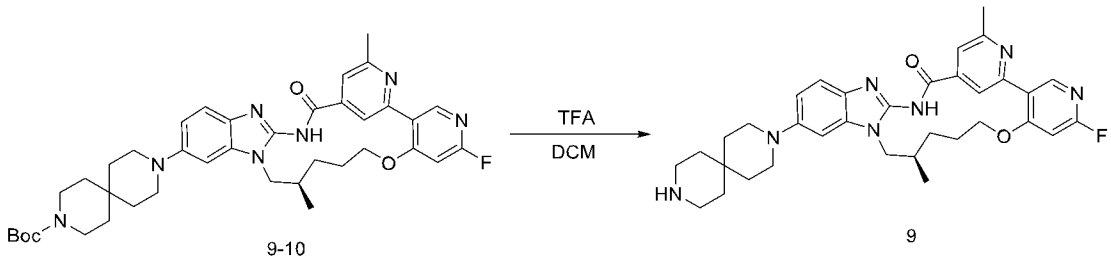
步骤七：化合物 9-10 的合成



9-9 9-10

化合物 9-10 的制备采用与化合物 5-8 相同的合成方法，只是将原料化合物 5-7 替换为化合物 9-9。 化合物 9-10 的 MS：698.38$[M+H]^+$

步骤八：化合物 9 的合成

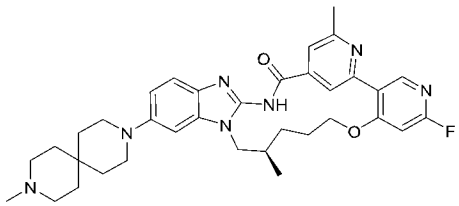


9-10 9

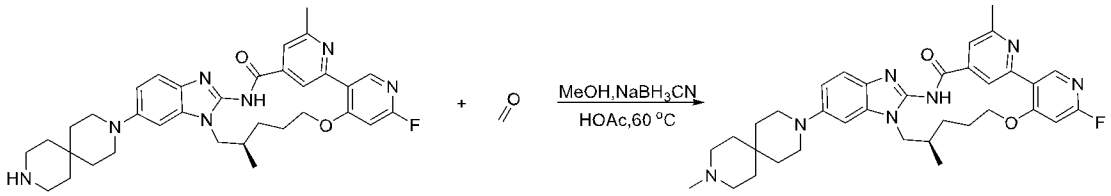
将化合物 9-10（1.20 g，1.72 mmol）溶于 DCM（10 mL）中，室温下加入 TFA（3 mL），室温反应 1h，LCMS 监控反应完全，加入饱和碳酸钠水溶液调节 pH 为 8，3 x 20 mL DCM/MeOH（10/1）的混合溶剂萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干得到产品化合物 9。MS：598.32[M+H]$^+$

实施例 10 化合物 10 的合成

（R）-1^6-氟-2^6,7-二甲基-5^6-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮



步骤一：化合物 10 的合成

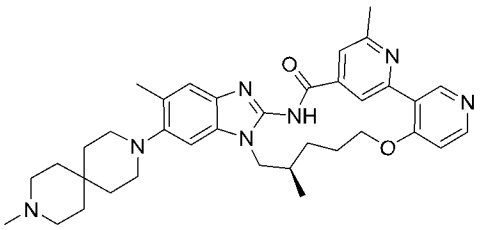


9 10

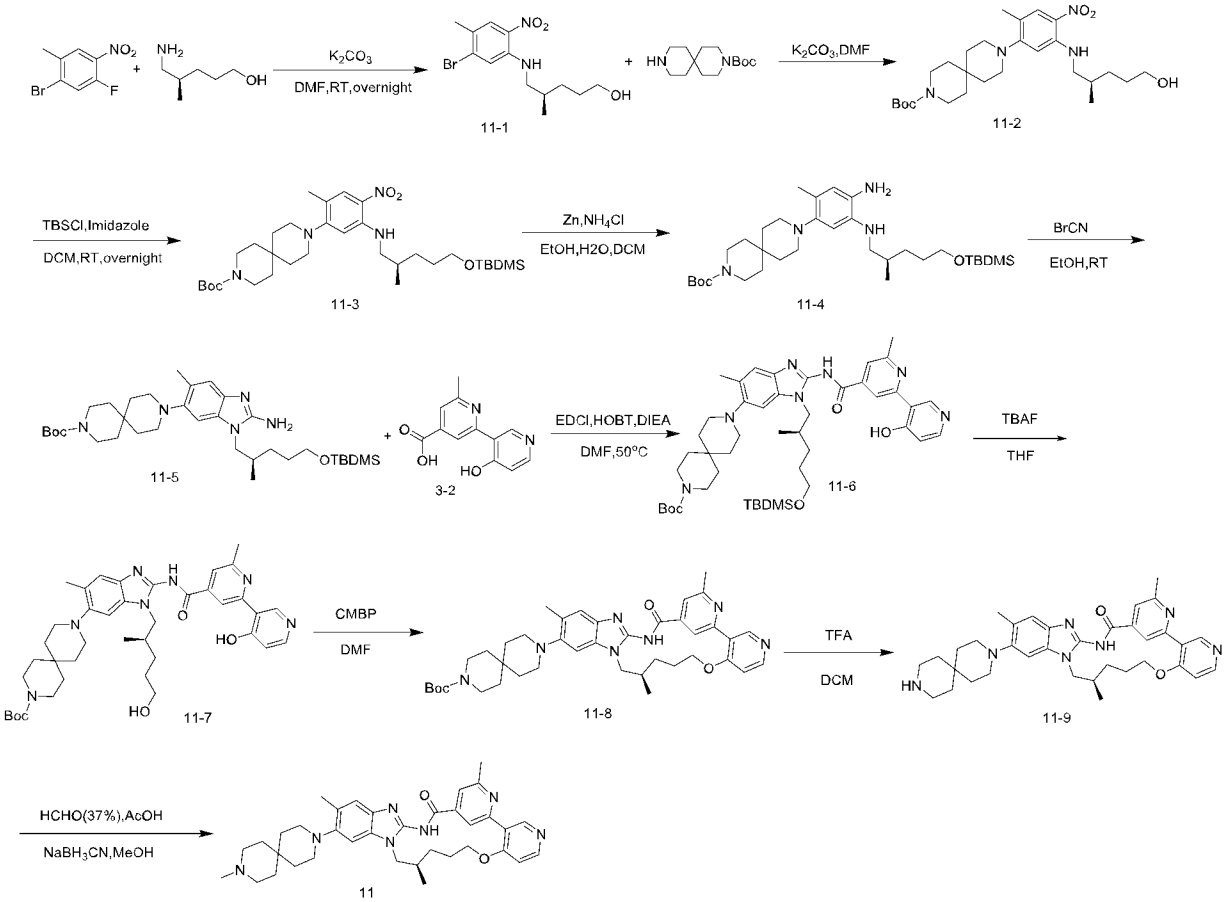
将化合物 9（20 mg，0.03 mmol），甲醛的水溶液 0.1 mL，1 滴 HOAc，MeOH（2mL），混合均匀，室温下加入 $NaBH_3CN$（4 mg，0.06 mmol），60℃反应 1h。反应液直接 Prep-HPLC 制备，色谱柱 luna C18，30*250 mm，流动相（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈；乙腈由 17-50%，20mins），得到产品。化合物 10 的 MS:612.34[M+H]$^+$

实施例 11 化合物 11 的合成

(R)-2^6，5^5,7-三甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮

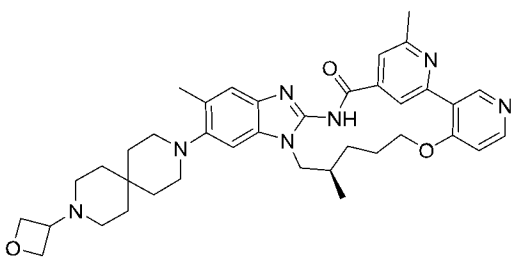


化合物 11 的合成方法与化合物 5 相同，只是将 4-溴-2,5-二氟硝基苯替换为 2-溴-4-氟-5-硝基甲苯。合成路线如下，化合物 11 的 MS:608.36 $[M+H]^+$

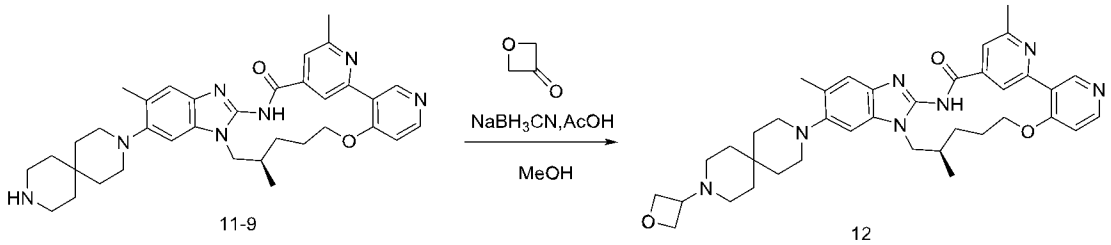


实施例 12 化合物 12 的合成

(R)-2⁶，5⁵，7-三甲基-5⁶-(9-(氧杂环丁烷-3-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5¹H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮



步骤一：化合物 12 的合成

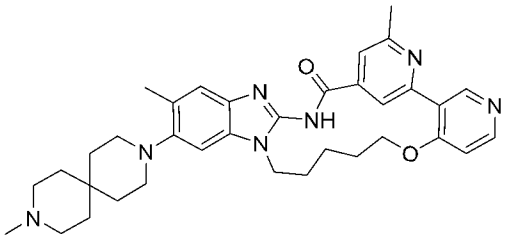


11-9 12

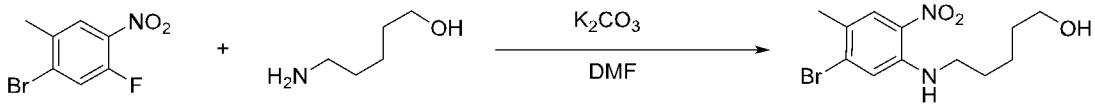
化合物12的合成方法与化合物6相同，只是将化合物5-9替换为化合物11-9。化合物 12 的 MS:650.37 $[M+H]^+$

实施例 13 化合物 13 的合成

2^6，5^5-二甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮



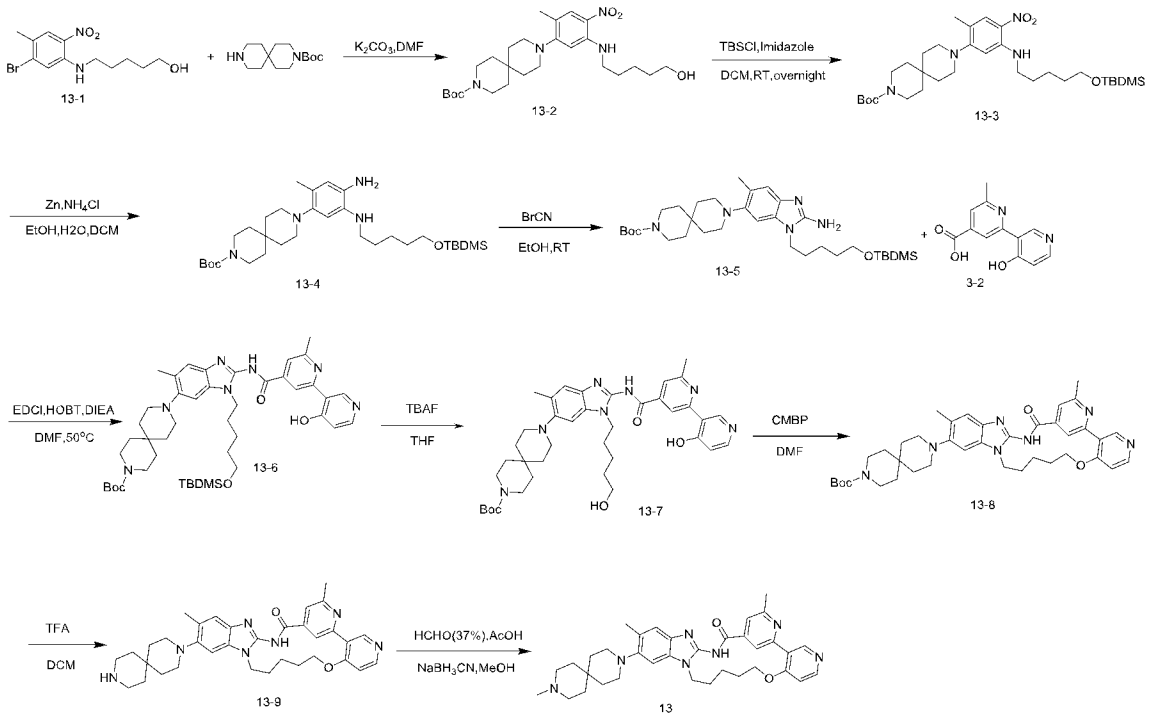
步骤一：化合物 13-1 的合成



13-1

于 250 mL 单口瓶中，将 2-溴-4-氟-5-硝基甲苯 (5 g，21.0 mmol) 溶解于 DMF（50 mL）中，加入碳酸钾（5.81g，42.0 mmol）和 5-氨基戊烷-1-醇(2.38 g，23.10 mmol)，室温下反应过夜，TLC 监控原料消失后，将反应液倒入 300 mL 水中，有大量橘红色固体析出，过滤，100 mL x2 水淋洗，真空干燥滤饼得产品化合物 13-1（6.1 g，产率：92%)。MS:317.04，319.03$[M+H]^+$

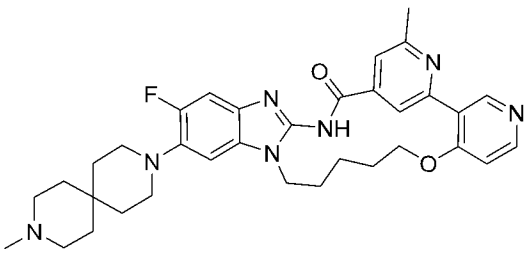
步骤二：化合物 13 的合成



化合物 13 的其他合成步骤与化合物 11 相同，只是将化合物 11-1 替换为化合物 13-1。化合物 13 的 MS:594.35 $[M+H]^+$。

实施例 14 化合物 14 的合成

5^5-氟-2^6-甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮

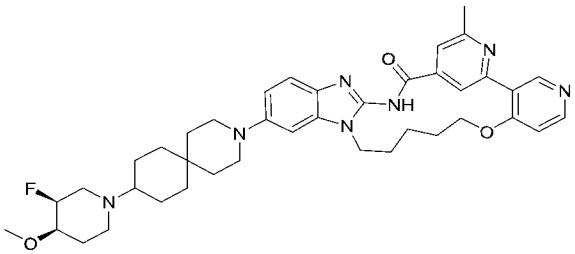


化合物 14 的合成步骤与化合物 13 相同，只是将 2-溴-4-氟-5-硝基甲苯替换为 4-溴-2,5-二氟硝基苯。化合物 14 的 MS:598.32 $[M+H]^+$.

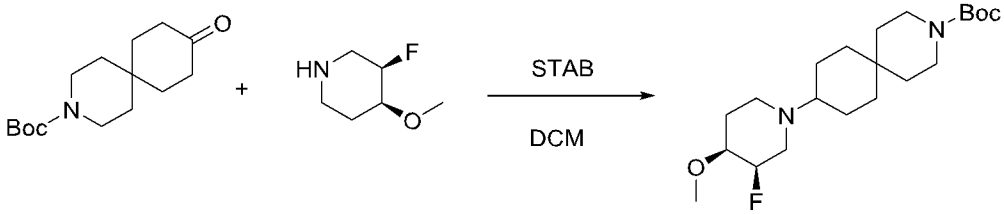
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.28 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.98 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.56 (s, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.91 (s, 4H), 1.59 (dt,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

实施例 15 化合物 15 的合成

5^6-（9-（（3S，4R）-3-氟-4-甲氧基哌啶-1-基）-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮



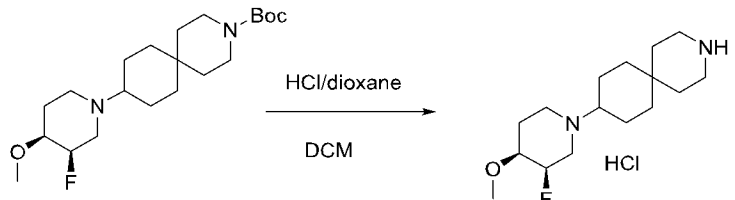
步骤一：化合物 15-1 的合成



15-1

于 50 mL 单口瓶中，将 3-Boc-9-氧代-3-氮杂螺[5.5]十一烷 (0.50 g，1.87 mmol) 溶于 DCM（10 mL）中，加入（3R，4S）-3-氟-4-甲氧基哌啶（0.25g，1.87 mmol）和三乙酰基硼氢化钠(1.19 g，5.61 mmol)，室温下反应过夜，LCMS 监控原料反应完毕，将反应液倒入 20 mL 碳酸氢钠水溶液中，分液，有机相浓缩，柱层析 DCM：MeOH=30:1-10:1，得产品 15-1（0.62 g，产率：86%）。MS:385.28$[M+H]^+$

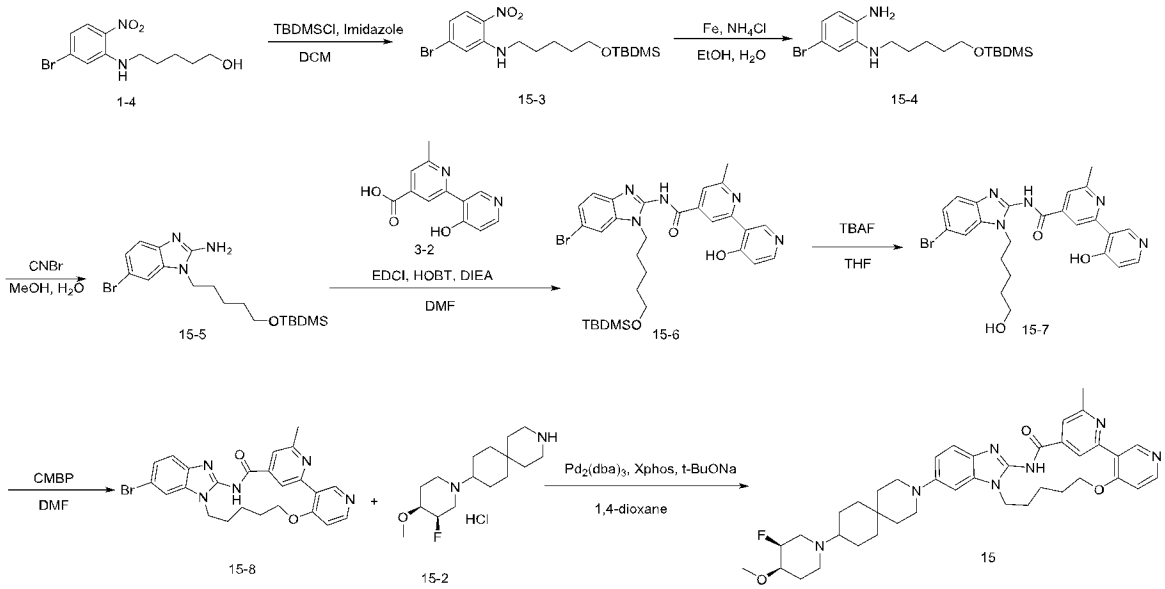
步骤二：化合物 15-2 的合成



15-1 15-2

化合物 15-2 的合成方法和化合物 4-2 的合成方法相同，只是将化合物 4-1 替换为化合物 15-1。化合物 15-2 的 MS: 285.23 $[M+H]^+$

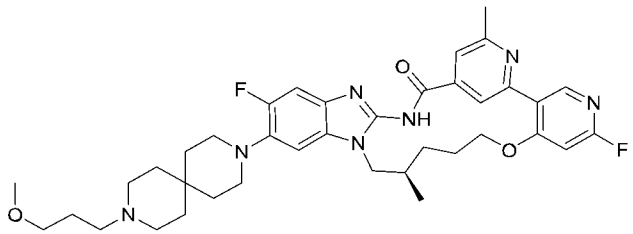
步骤三：化合物 15 的合成



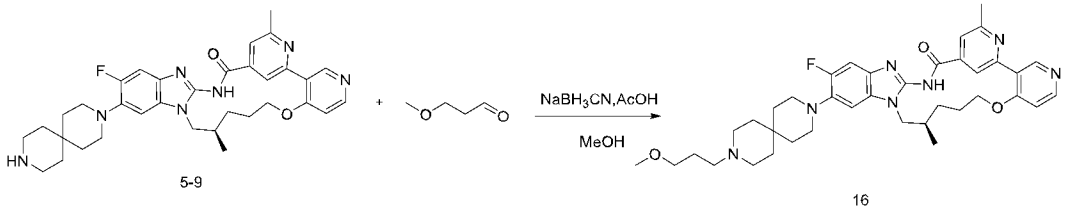
化合物 15 的合成方法和化合物 3 的合成方法相同，只是将化合物 3-3 替换为化合物 1-4。化合物 15 的 MS: 696.40 $[M+H]^+$

实施例 16 化合物 16 的合成

（R） -1^6,5^5-二氟-5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮



步骤一：化合物 16 的合成

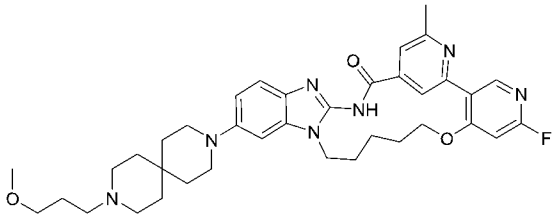


化合物 16 的合成方法与化合物 6 相同，只是将 3-氧杂环丁酮替换为 3-甲氧基丙醛。化合物 16 的 MS:688.37 $[M+H]^+$

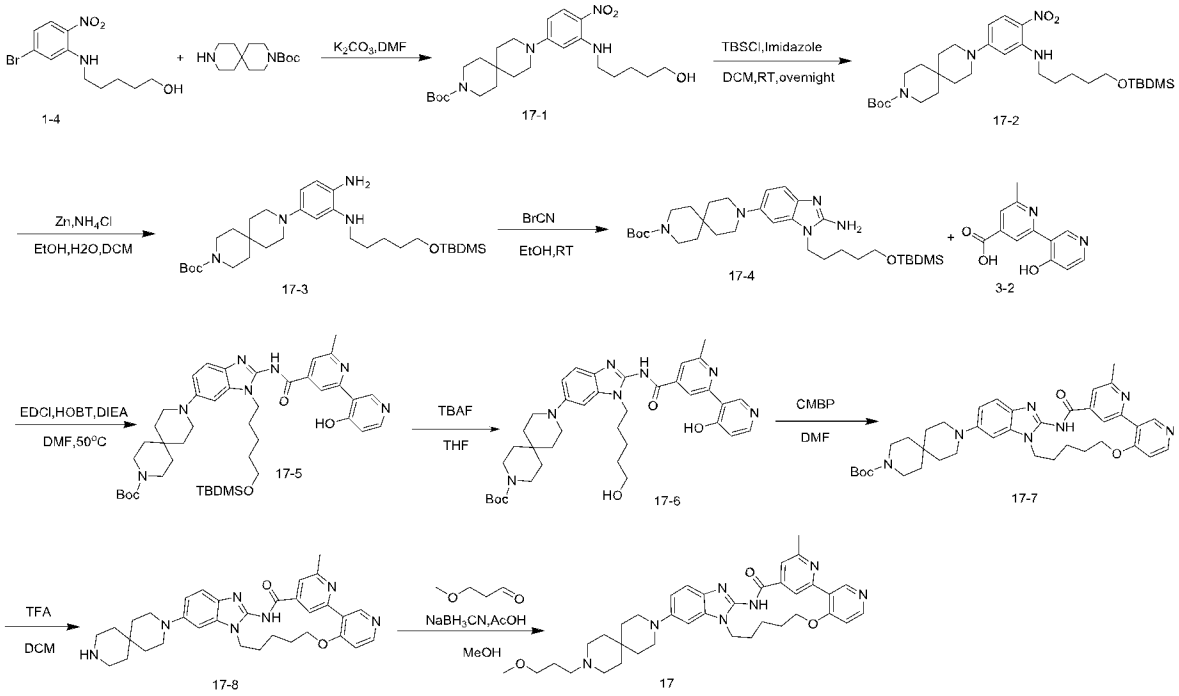
实施例 17 化合物 17 的合成

1^6-氟-5^6-(9-(3-甲氧基丙基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6-甲基-5^1H-11-

氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮

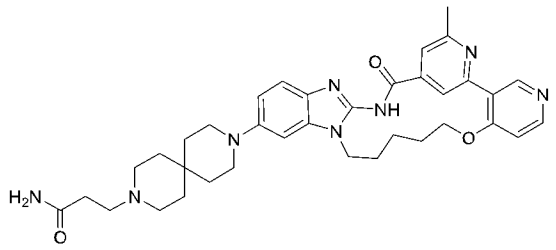


化合物 17 的合成方法和化合物 16 的合成方法相同，只是将化合物 5-1 替换为化合物 1-4，合成路线如下，化合物 17 的 MS：656.36[M+H]$^+$

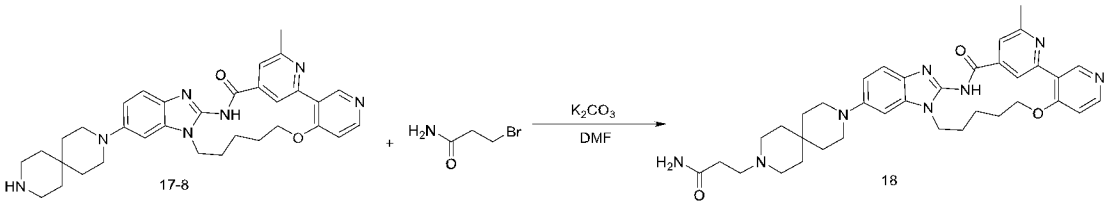


实施例 18 化合物 18 的合成

3-（9-（2^6-甲基-3-氧代-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷-5^6-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）丙酰胺



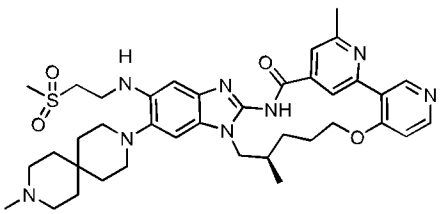
步骤一：化合物 18 的合成



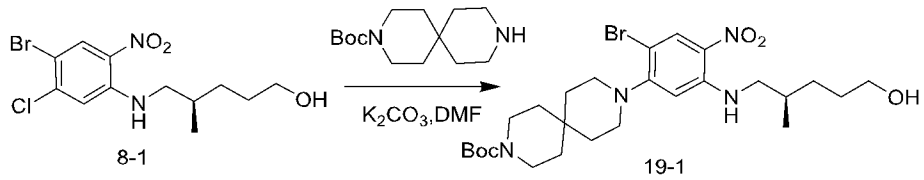
于 50 mL 单口瓶中，将化合物 17-8（50 mg，0.09 mmol）溶解于 DMF（2 mL）中，加入 3-溴丙酰胺（27 mg，0.18 mmol）和碳酸钾（40 mg，0.27 mmol），氮气保护，70℃下反应 2h。LCMS 监测原料消失，过滤，滤液浓缩，Prep-HPLC 制备，色谱柱 luna C18，30*250 mm，流动相（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈；乙腈由 15-40%，20mins），得到产品化合物 18 (30.8 mg，产率：55%)。MS:637.35 $[M+H]^+$

实施例 19 化合物 19 的合成

(R) -2^6,7-二甲基 5^6-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^5-((2-(甲基磺酰基)乙基)氨基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮

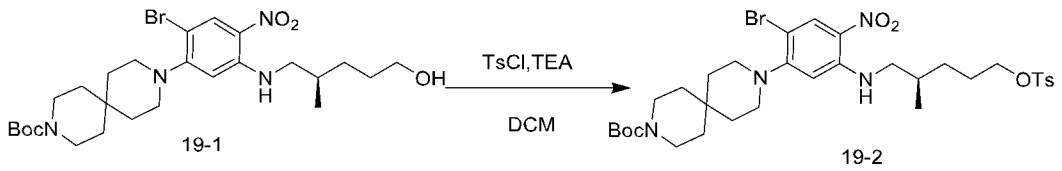


步骤一：化合物 19-1 的合成



于 100mL 反应瓶中，将化合物 8-1（5.60 g，16.00 mmol），3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸叔丁酯（4.88 g，19.19 mmol），碳酸钾（4.42 g，31.99 mmol），DMF（25mL）混合均匀，加热至 100°C 反应 8h，冷却，将反应液中加入 100 mL EA，50 mL 水萃取，分液，有机层用饱和食盐水（50mL*3）洗涤，有机层干燥，过滤，滤液浓缩，残余物柱层析分离纯化，洗脱剂为 DCM:MeOH=20:1，洗脱液浓缩即得产品化合物 19-1 (9.11 g，产率：99%)。MS:569.23,571.23 $[M+H]^+$

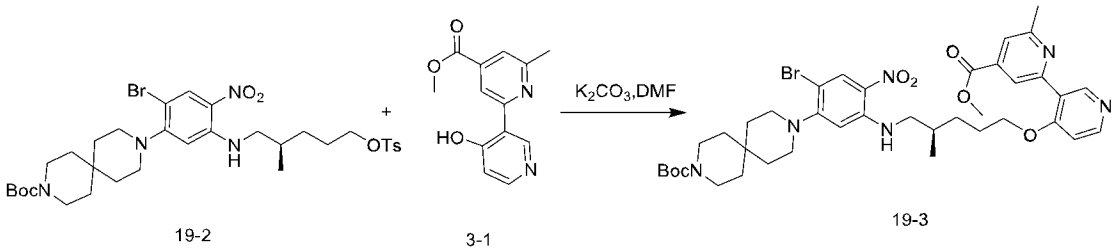
步骤二：化合物 19-2 的合成



19-1 19-2

于反应瓶中加入化合物 19-1 (9.11 g,16 mmol),三乙胺(4.45 mL,32.01mmol),DCM（100 mL），冰浴下分批加入对甲苯磺酰氯（3.97 g，20.80 mmol），加毕后升至室温反应 22h，LCMS 监控反应基本完全，反应液加入 100 mL 水萃取，分液，有机层用饱和食盐水（50mL*2）洗涤，有机层干燥，过滤，滤液浓缩，残余物柱层析分离纯化，洗脱剂为 PE:DCM=3:1，洗脱液浓缩即得产品化合物 19-2 (10.19 g，产率：88.05%)。MS:723.22,723.22 $[M+H]^+$

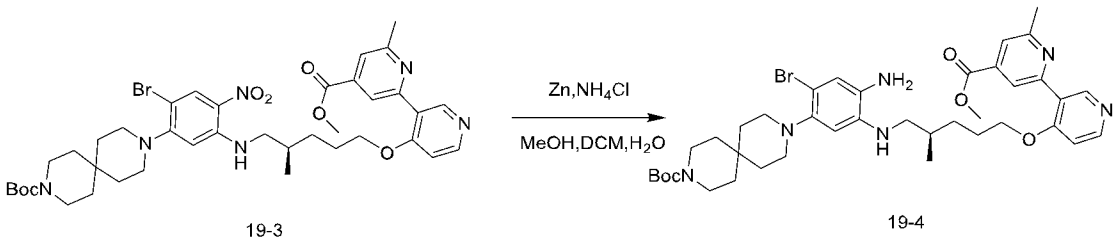
步骤三：化合物 19-3 的合成



19-2 3-1 19-3

于 100mL 反应瓶中，将化合物 19-2（4.55 g，6.30 mmol），化合物 3-1（2.00 g，8.19 mmol），碳酸钾（1.74 g，12.60 mmol），DMF（20mL）混合均匀，加热至 100oC 反应 2h，冷却，将反应液中加入 100 mL EA， 50 mL 水萃取，分液，有机层用饱和食盐水（50mL*3）洗涤，有机层干燥，过滤，滤液浓缩，残余物柱层析分离纯化，洗脱剂为 DCM:MeOH=25:1，洗脱液浓缩即得产品化合物 19-3(3.88 g，产率：77%)。MS:795.30,797.30 $[M+H]^+$

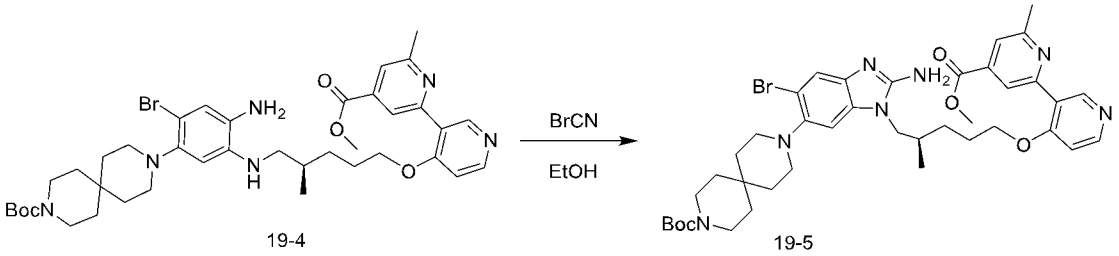
步骤四：化合物 19-4 的合成



19-3 19-4

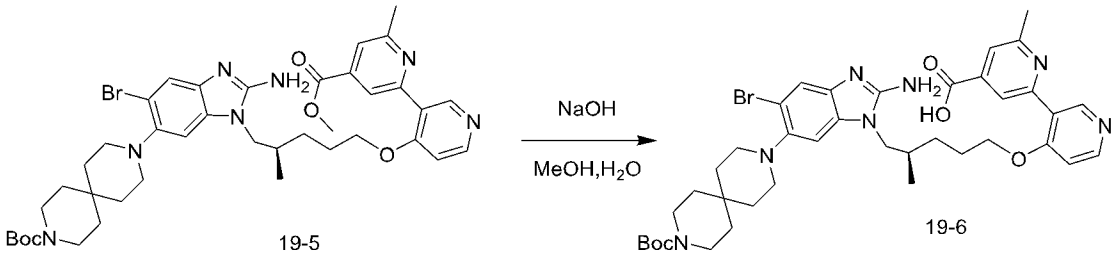
于 100 mL 单口瓶中，将化合物 19-3（3.76 g，4.73 mmol)溶于 DCM/MeOH/H_2O(20 mL/10 mL/20 mL)，冰浴下加入锌粉（2.47 g，37.84 mmol）、氯化铵（5.06 g，94.6 mmol），加完升至室温反应 3h。LCMS 监控，原料反应完毕，停止反应。后处理：垫硅藻土过滤，滤饼用二氯甲烷淋洗，收集滤液，分层，收集二氯甲烷相，水洗两次，饱和食盐水洗一次，干燥，过滤，浓缩得到化合物 19-4 (3.58 g，收率：99%)。MS:765.32，767.32 $[M+H]^+$

步骤五：化合物 19-5 的合成



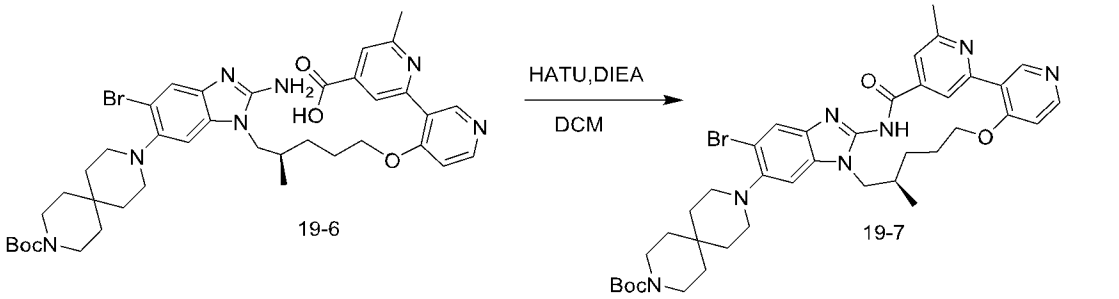
于 100mL 单口瓶中，将化合物 19-4(2.15 g，2.82 mmol)溶于无水乙醇(30 mL)中，冰浴下加入溴化氰(0.31 g，2.96 mmol)固体，加毕继续冰浴搅拌 2h。LCMS 监控原料反应完全。在反应液中加入碳酸钾水溶液（0.5 N）和 DCM，搅拌分层，收集二氯甲烷相，水洗两次，饱和食盐水洗一次，干燥，过滤，浓缩。残余物拌硅胶过 Flash 柱层析（洗脱剂为 DCM:MeOH=13:1）得到化合物 19-5 (1.74 g，收率：79%)。MS:790.32，792.32$[M+H]^+$

步骤六：化合物 19-6 的合成



将化合物 19-5（1.74 g，2.21mmol）溶于甲醇（8mL）中，加入氢氧化钠（0.18 g，4.42mmol）和水（8mL）。室温反应 1 小时。LCMS 监测，反应完毕。浓缩除去甲醇。用 2 mol/L 稀盐酸调 pH 至 7。体系浓缩。Flash C18 反相柱层析纯化（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈；乙腈由 0-100%，20mins）。得产品化合物 19-6（1.68 g，收率：98%）。MS:776.31，778.31$[M+H]^+$。

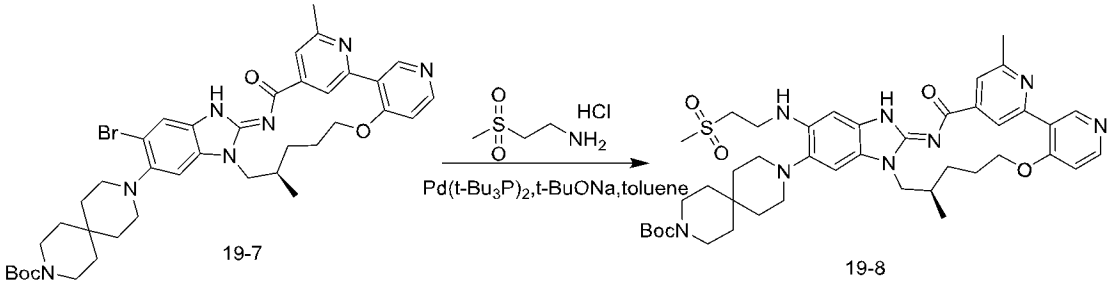
步骤七：化合物 19-7 的合成



将化合物 19-6（1.64g，2.11mmol）溶于 DCM（17mL）中。搅拌，降温。0℃

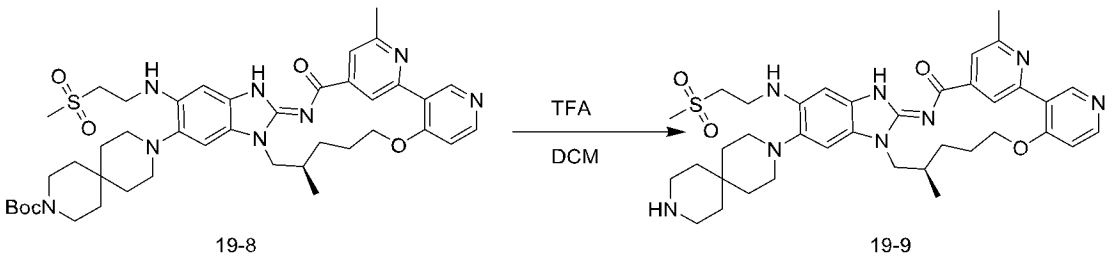
下加入 HATU（0.84g，2.21mmol）、DIEA（0.70mL，4.21mmol）。加料完毕后，自然升至室温反应 2 小时。LCMS 监测，反应完毕。加入 30mL DCM，用 20mL 饱和食盐水洗涤。有机相干燥，过滤，浓缩。残余物拌硅胶过 Flash 柱层析（洗脱剂为 DCM:MeOH=25:1）得到化合物 19-7(1.57 g，收率：98%)。MS:758.29，760.30 $[M+H]^+$

步骤八：化合物 19-8 的合成



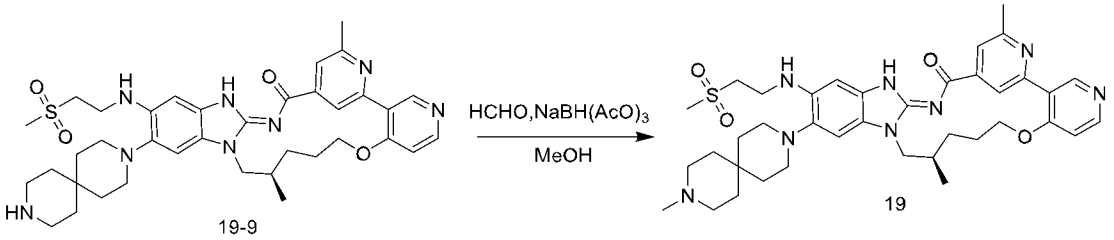
将化合物 19-7（257 mg，0.34mmol）、2-甲砜基乙胺盐酸盐（108mg，0.68mmol）、叔丁醇钠（98mg，1.02mmol）、二(三叔丁基膦)钯（36mg，0.07mmol）甲苯（10mL）依次加入单口瓶中，氮气置换 3 次。微波，100℃反应 2h。LCMS 监控反应。减压蒸除溶剂，残余物拌硅胶过 Flash 柱层析（洗脱剂为 DCM:MeOH=40:1）得到化合物 19-8(166 mg，收率：61%)。MS:801.40$[M+H]^+$

步骤九：化合物 19-9 的合成



将化合物 19-8（128mg，0.16mmol）加入 DCM（4mL）中，搅拌溶解。滴加三氟乙酸（2mL）。加入完毕，室温搅拌反应 2 小时。LCMS 监控至反应完全，浓缩，所得粗品 19-9（124mg，111%），直接用于下一步反应。MS：701.35 $[M+H]^+$

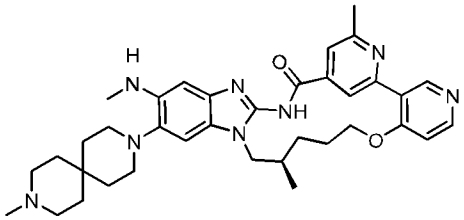
步骤十：化合物 19 的合成



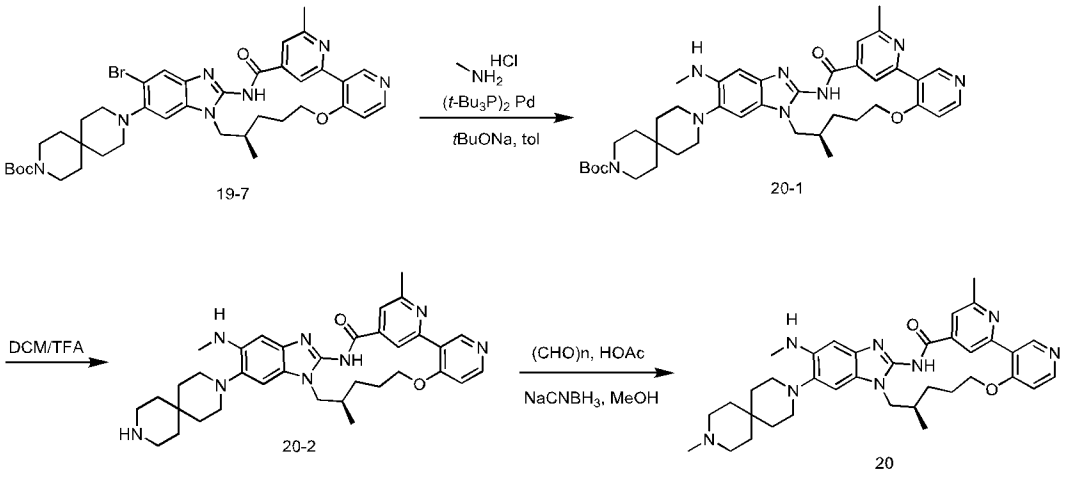
将上一步粗品化合物 19-9（100 mg，0.14mmol）溶于 MeOH（5 mL）中，依次加入甲醛（5.09 mg，0.18 mmol），三乙酰氧基硼氢化钠（36 mg，0.18 mmol）室温反应 1h。LCMS 监控反应完全，Prep-HPLC 制备，色谱柱 luna C18，30*250 mm，流动相（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈；乙腈由 17-50%，20mins）得到产品化合物 19 (21 mg，20.6%)。MS:715.37$[M+H]^+$

实施例 20 化合物 20 的合成

(R) -2⁶,7-二甲基 5⁶-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5⁵-(甲基氨基)-5¹H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮

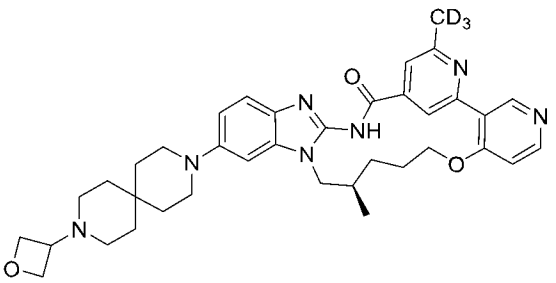


化合物 20 的合成方法与化合物 19 相同，只是将 2-(甲砜基)乙胺盐酸盐替换为甲胺盐酸盐。合成路线如下。化合物 20 的 MS:623.37 [M+H]

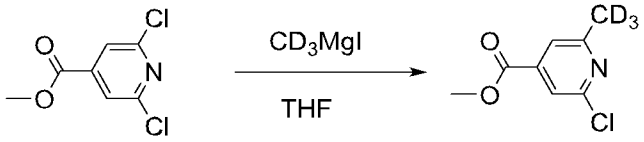


实施例 21 化合物 21 的合成

(R)-7-甲基-2⁶-（甲基-d₃）5⁶-(9-(氧杂环丁烷-3-基)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5¹H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮



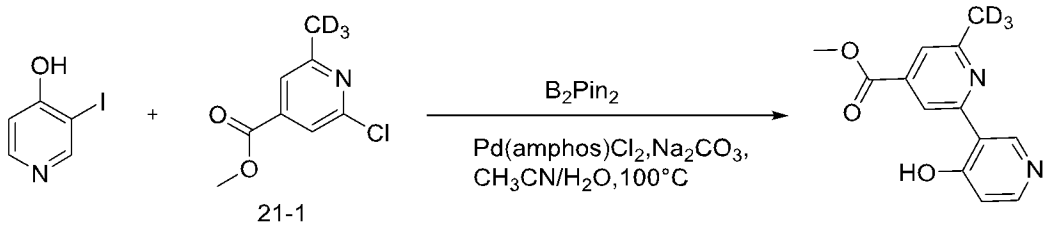
步骤一：化合物 21-1 的合成



21-1

于 50mL 单口瓶中，将 2,6-二氯异烟酸甲酯（2.06 g，10 mmol）溶于 THF（10 mL）中，-78℃，滴加氘代甲基碘化镁（1 mol/L）（30 mL，30 mmol）。-20 度，反应 2 小时。LCMS 监测，反应完毕。体系倒入氯化铵溶液淬灭，乙酸乙酯萃取。浓缩，柱层析纯化（PE/EA=5/1）。得产品化合物 21-1（0.45g，收率 24 %），MS:189.04[M+H]$^+$。

步骤二：化合物 21-2 的合成

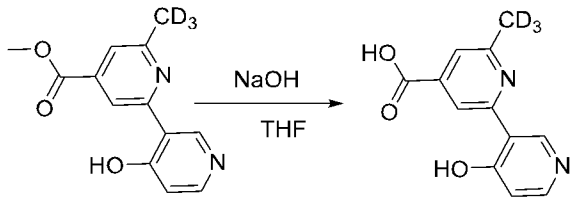


21-1

21-2

将 4-羟基-3-碘吡啶（15 g，67.87mmol），化合物 21-1（25 g，135.74mmol），联硼酸频那醇酯（52g，203.61mmol），Pd(amphos)Cl_2（4.7 g，6.8mmol）和碳酸钠（28 g，203mmol）分散于乙腈（900 mL）和水（90 mL）中。氮气保护，油浴加热至 100℃反应 2 小时。LCMS 监测，反应完毕。降至室温。加入 1 L 水，用 1N 稀盐酸调 pH 值至中性，用 500mL 乙酸乙酯萃取 3 遍。合并有机相，干燥，浓缩。柱层析纯化（DCM/MeOH=10/1）。得产品化合物 21-2（10g，收率 62%）。MS:248.10[M+H]$^+$。

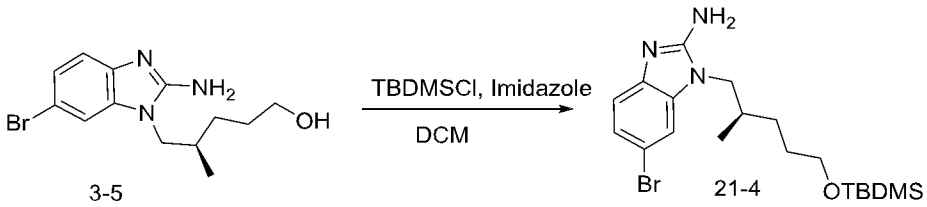
步骤三：化合物 21-3 的合成



21-2 21-3

化合物 21-3 的合成方法和化合物 3-2 的合成方法相同，只是将原料由化合物 3-1 替换为化合物 21-2，化合物 21-3 的 MS: 234.09 $[M+H]^+$

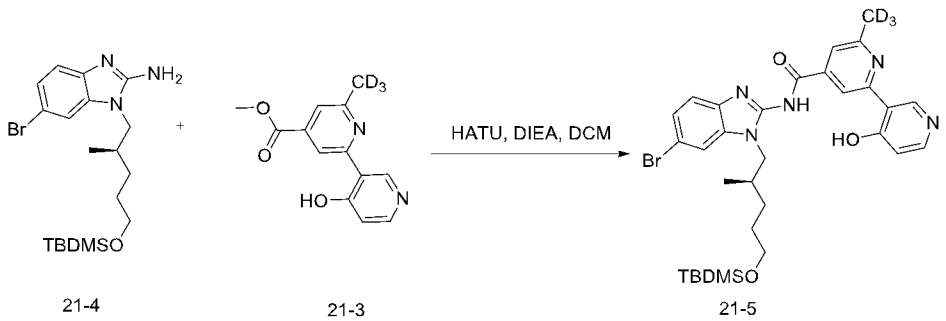
步骤四：化合物 21-4 的合成



3-5 21-4

化合物 21-4 的合成方法和化合物 1-6 的合成方法相同，只是将原料由化合物 1-5 替换为化合物 3-5，化合物 21-4 的 MS: 426.15,428.15 $[M+H]^+$

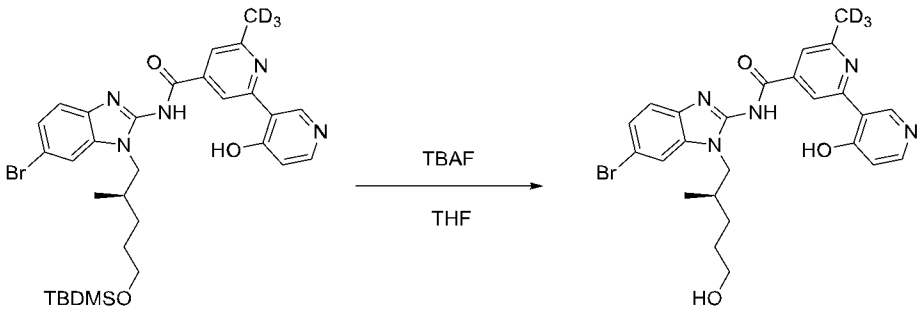
步骤五：化合物 21-5 的合成



21-4 21-3 21-5

化合物 21-5 的合成方法和化合物 1-9 的合成方法相同，只是将原料由化合物 1-3 和化合物 1-8 替换为化合物 21-3 和化合物 21-4，化合物 21-5 的 MS: 641.23，643.23 $[M+H]^+$

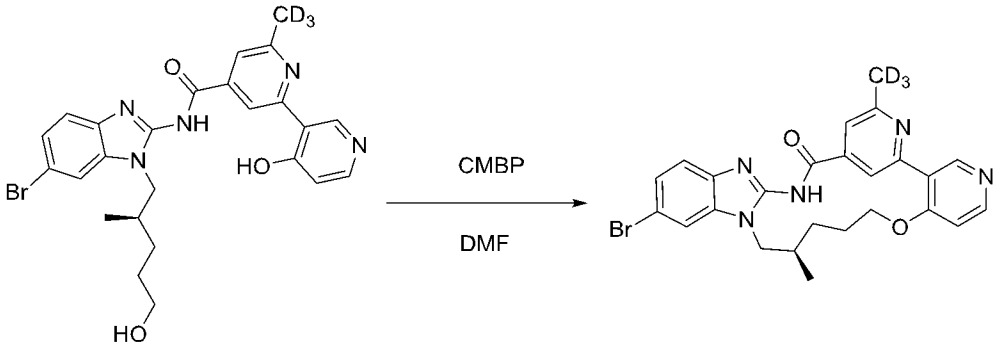
步骤六：化合物 21-6 的合成



21-5 21-6

化合物 21-6 的合成方法和化合物 1-10 的合成方法相同，只是将原料由化合物 1-9 替换为化合物 21-5，化合物 21-6 的 MS: 527.14，529.14[M+H]$^+$

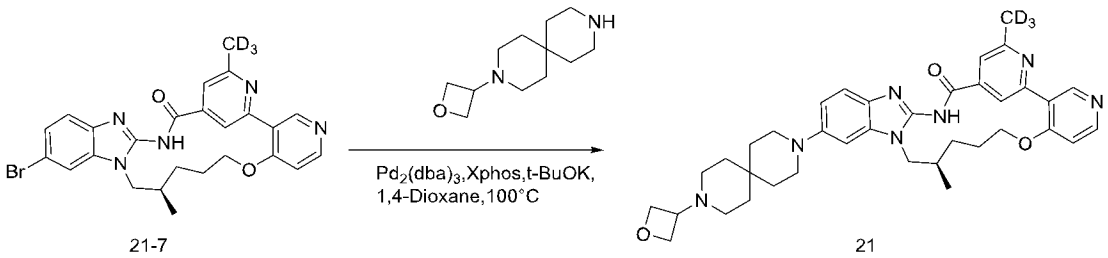
步骤七：化合物 21-7 的合成



21-6 21-7

化合物 21-7 的合成方法和化合物 5-8 的合成方法相同，只是将原料由 5-7 替换为 21-6，化合物 21-7 的 MS:509.13，511.13 [M+H]$^+$

步骤八：化合物 21 的合成

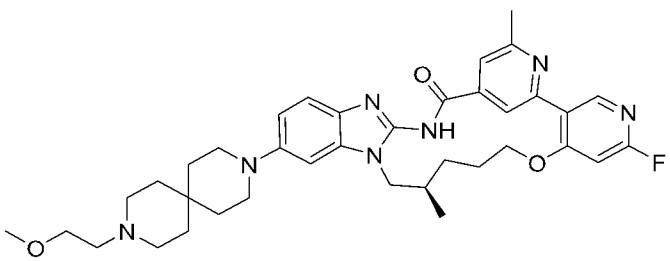


21-7 21

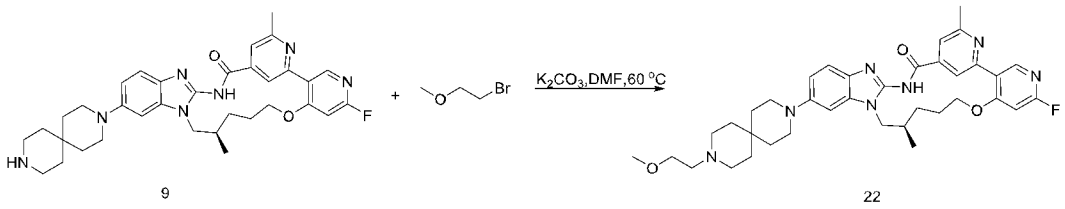
化合物 21 的合成方法和化合物 3 的合成方法相同，只是将原料由化合物 3-7 替换为化合物 21-7，将原料由 3-甲基-3,9-二氮杂螺[5,5]十一烷替换为 3-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮螺[5.5]十一烷，化合物 21 的 MS:639.38 [M+H]$^+$

实施例 22 化合物 22 的合成

（R）-1^6-氟-5^6-（9-（2-甲氧基乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮



步骤一：化合物 22 的合成

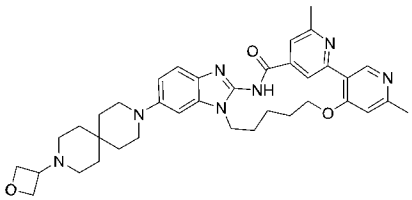
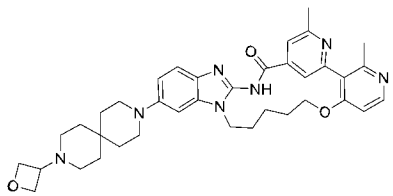
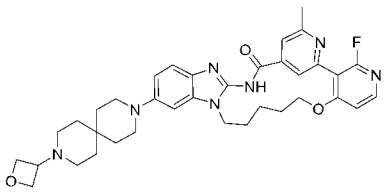
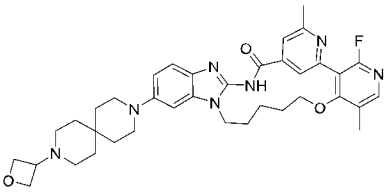


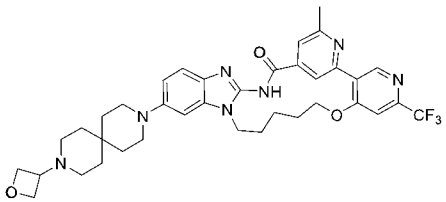
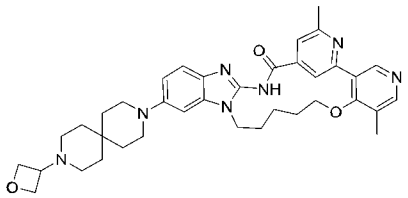
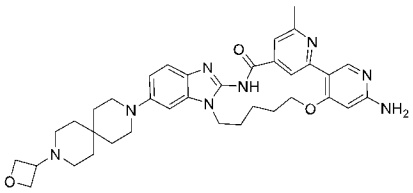
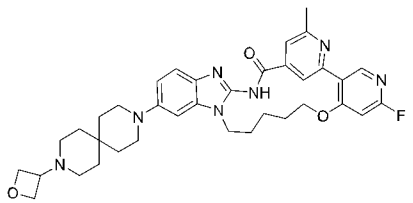
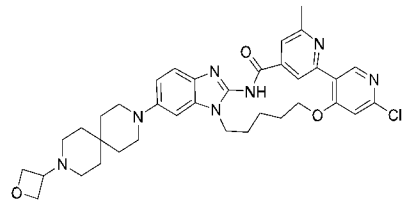
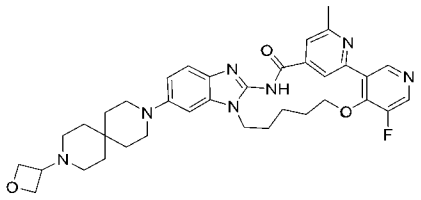
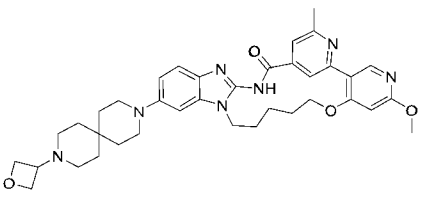
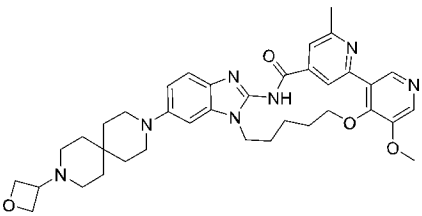
9 22

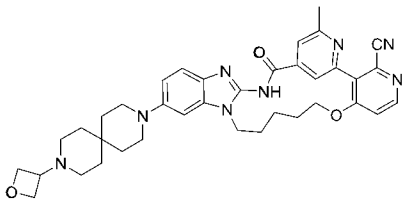
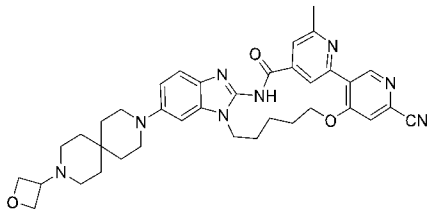
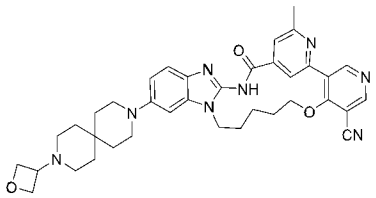
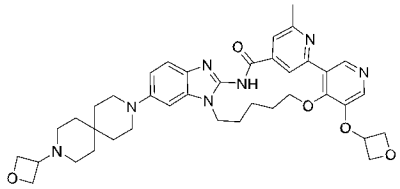
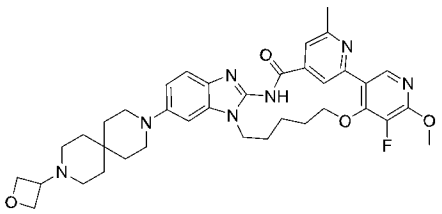
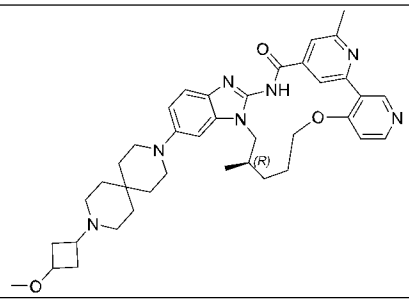
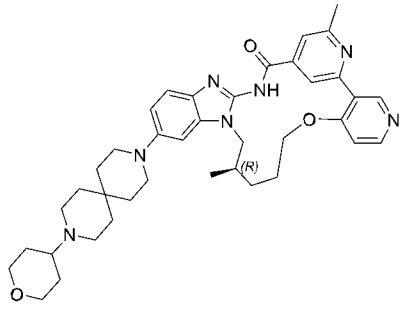
将化合物 9（50 mg，0.08 mmol），1-溴-2-甲氧基乙烷（14. mg， 0.10 mmol），K_2CO_3（35 mg，0.25 mmol），DMF（2 mL）混合均匀，60℃反应 3h。LCMS 监控反应完全，反应液直接 Prep-HPLC 制备，色谱柱 luna C18，30*250 mm，流动相（A:0.1%甲酸水溶液，B:乙腈; 乙腈由 17-50%，20mins），得到产品。化合物 22 的 MS:656.36$[M+H]^+$

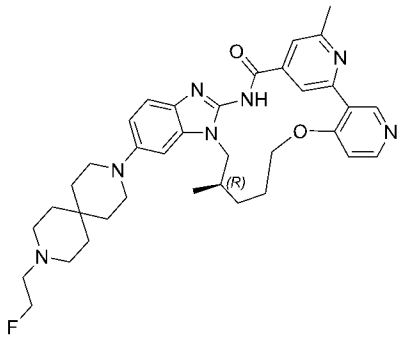
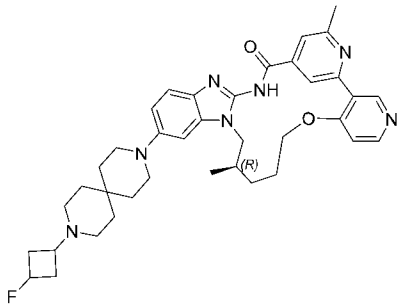
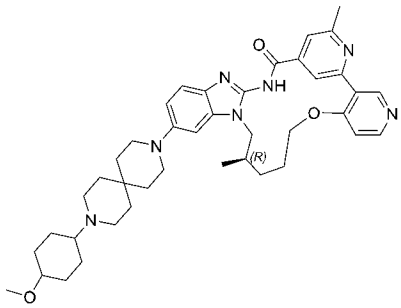
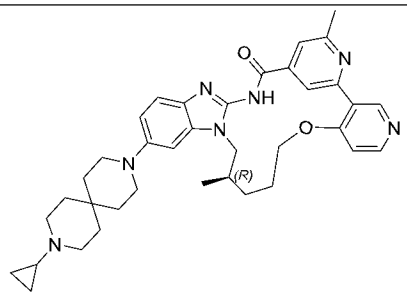
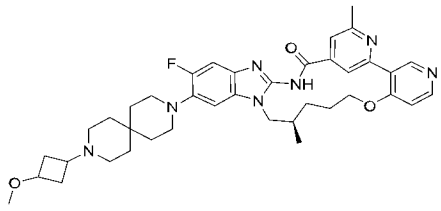
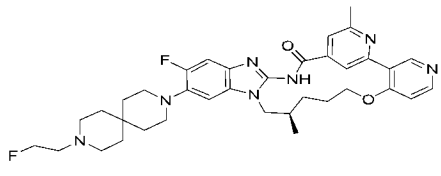
按照制备上述化合物类似方法制备以下表 1 所示实施例。

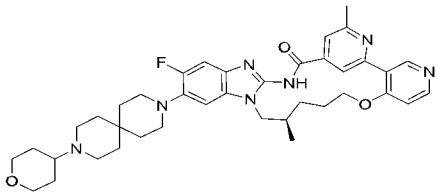
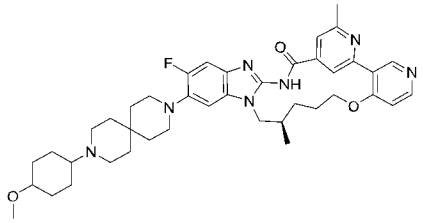
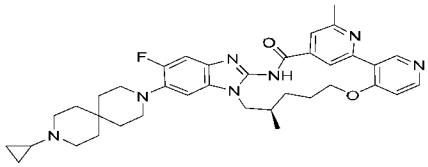
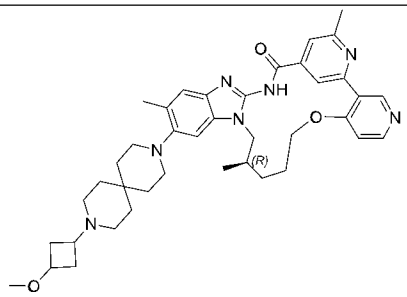
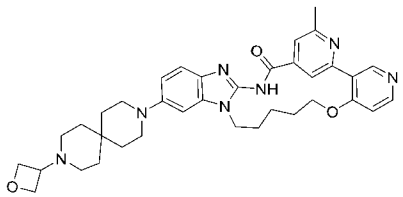
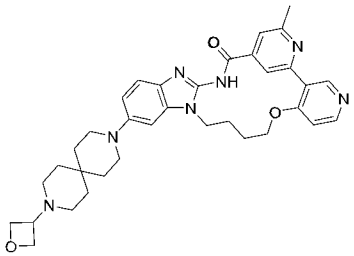
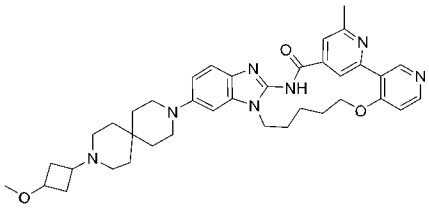
表 1

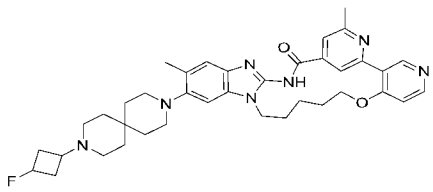
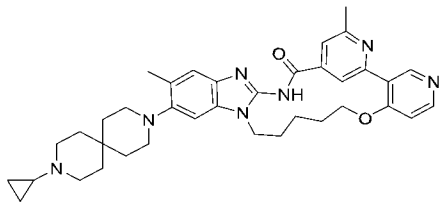
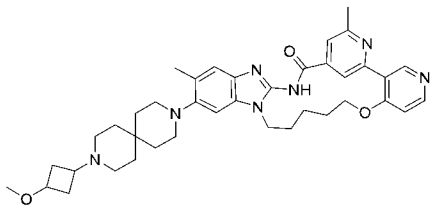
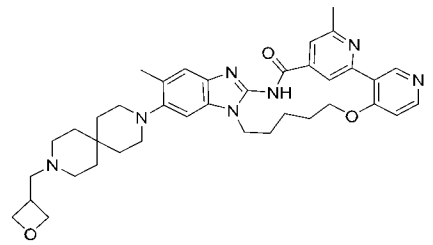
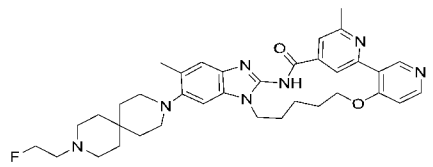
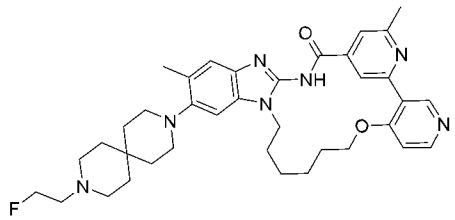
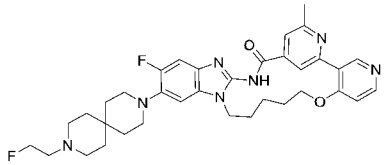
实施例	结构	化合物名称	MS: $[M+H]^+$
23		$1^6,2^6$-二甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	636.36
24		$1^2,2^6$-二甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基团）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	636.36
25		1^2-氟-2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	640.33
26		1^2-氟-$1^5,2^6$-二甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	654.35

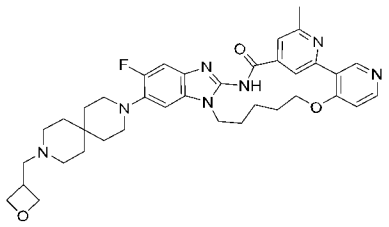
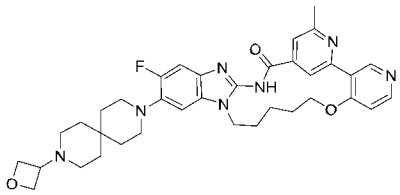
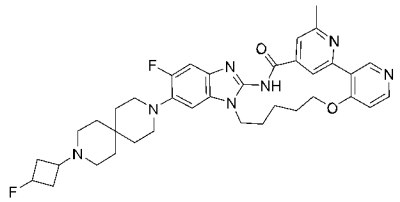
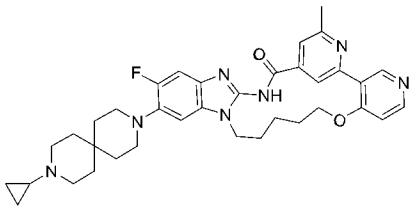
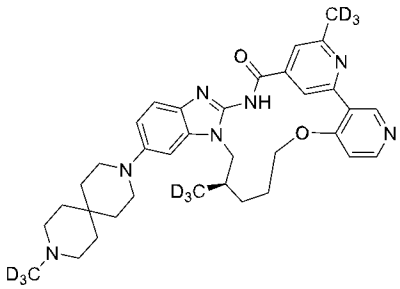
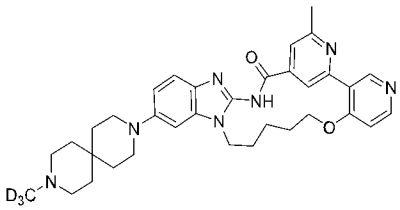
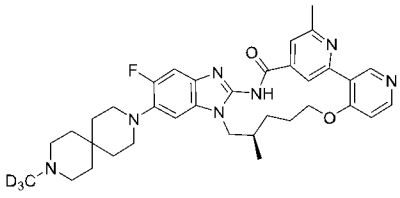
27		2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]-1^6-（三氟甲基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	690.33
28		1^5,2^6-二甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基团）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	636.36
29		1^6-氨基-2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	637.35
30		1^6-氟-2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	640.33
31		1^6-氯-2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基类）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	656.30
32		1^5-氟-2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	640.33
33		1^6-甲氧基-2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基团）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	652.35
34		1^5-甲氧基-2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基团）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	652.35

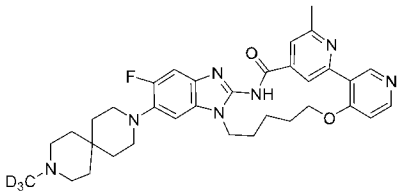
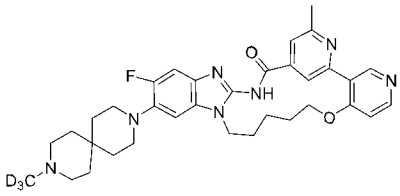
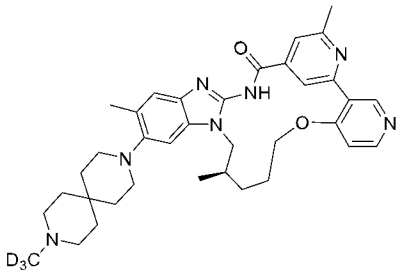
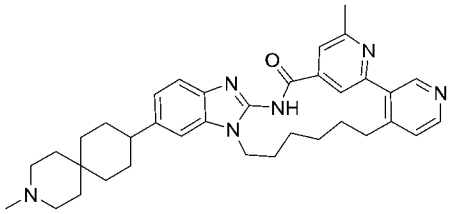
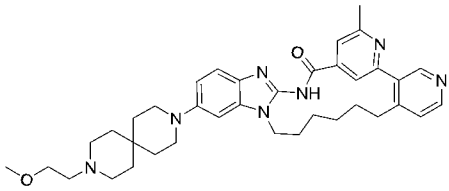
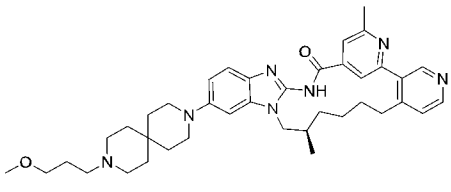
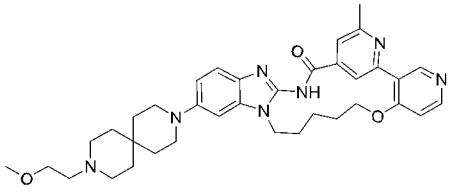
35		2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-3-氧代-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-1^2-碳腈	647.34
36		2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-3-氧代-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-1^6-碳腈	647.34
37		2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-3-氧代-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-1^5-碳腈	647.34
38		2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基尔）-1^5-（氧杂环丁烷-3-基氧基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	694.36
39		1^5-氟-1^6-甲氧基-2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	670.34
40		(R)-5^6-(9-(3-甲氧基环丁基)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	664.39
41		(R)-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	664.39

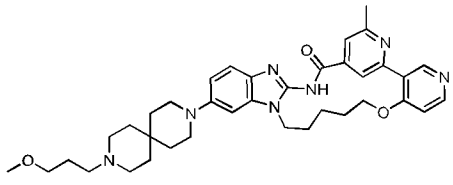
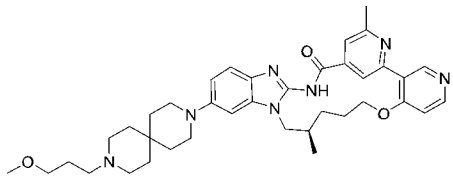
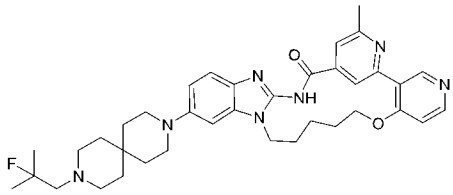
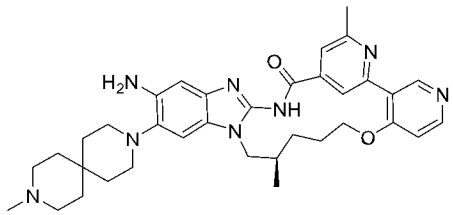
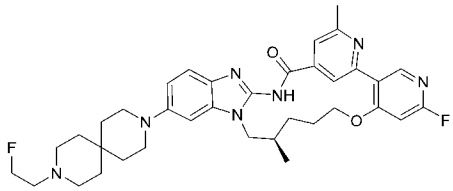
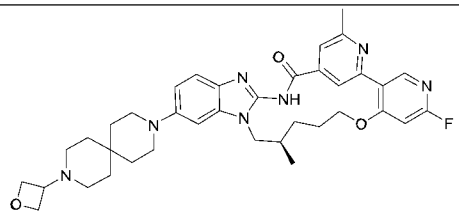
42		(R)-5⁶-(9-(2-氟乙基)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2⁶，7-二甲基-5¹H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	626.35
43		(R)-5⁶-(9-(3-氟环丁基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2⁶，7-二甲基-5¹H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	652.37
44		(R)-5⁶-(9-(4-甲氧基环己基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2⁶，7-二甲基-5¹H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	692.42
45		(R)-5⁶-(9-环丙基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2⁶，7-二甲基-5¹H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	620.36
46		(R)-5⁵-氟-5⁶-(9-(3-甲氧基环丁基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2⁶，7-二甲基-5¹H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	682.38
47		(R)-5⁵-氟-5⁶-(9-(2-氟乙基)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2⁶，7-二甲基-5¹H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	644.34

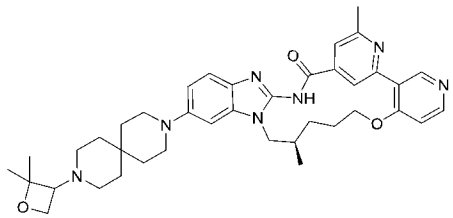
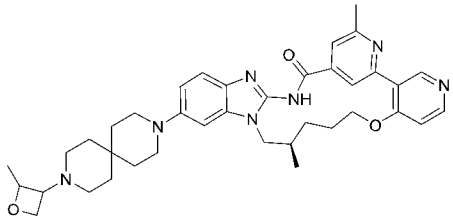
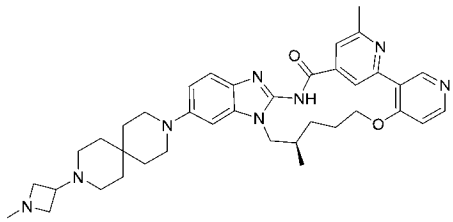
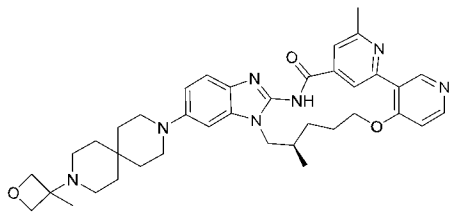
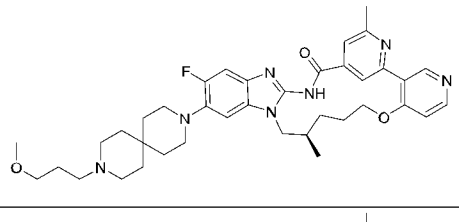
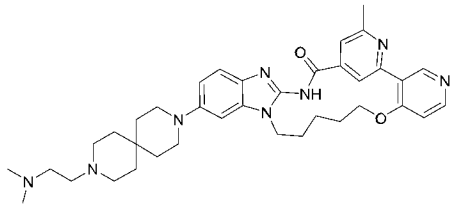
48		(R)-5^5-氟-2^6, 7-二甲基-5^6-(9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3, 9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	682.38
49		(R)-5^5-氟-5^6-(9-(4-甲氧基环己基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	710.41
50		(R)-5^6-(9-环丙基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^5-氟-2^6, 7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	638.35
51		(R)-5^6-(9-(3-甲氧基环丁基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5, 7-三甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	678.41
52		2^6-甲基-5^6-(9-(氧杂四元环-3-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	622.34
53		2^6-甲基-5-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-10-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-联吡啶环十烷基-3-酮	608.33
54		5^6-(9-(3-甲氧基环丁基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6-甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	650.37

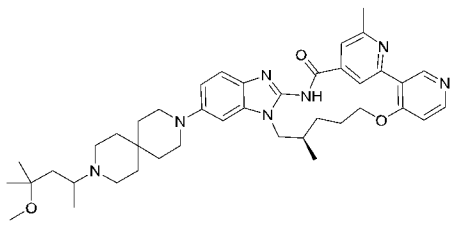
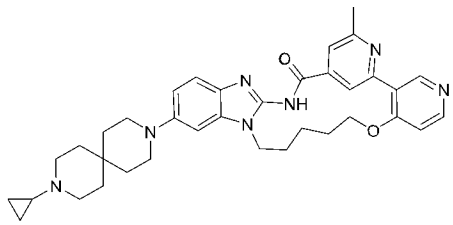
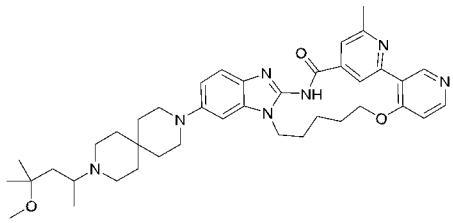
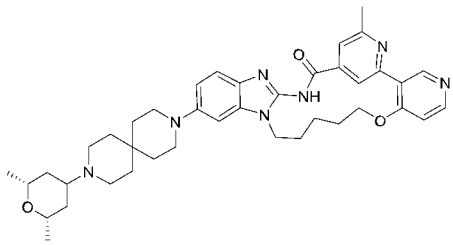
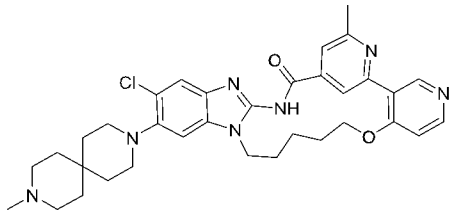
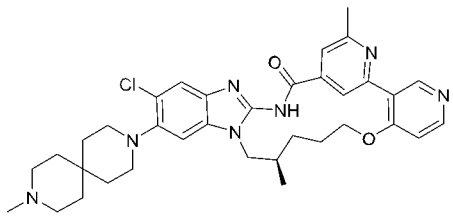
55		5^6-(9-(3-氟环丁基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	652.37
56		5^6-(9-环丙基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	620.36
57		5^6-(9-(3-甲氧基环丁基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	664.39
58		2^6，5^5-二甲基-5^6-(9-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	650.37
59		5^6-(9-(2-氟乙基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	626.35
60		5^6-（9-（2-氟乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,5^5-二甲基-5^1H-12-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十二烷基-3-酮	640.37
61		5^5-氟-5^6-(9-(2-氟乙基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6-甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	630.33

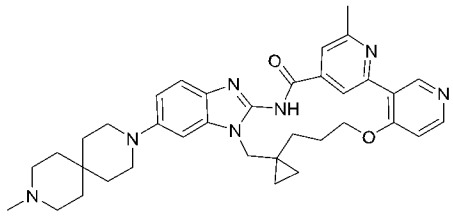
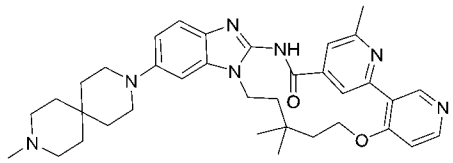
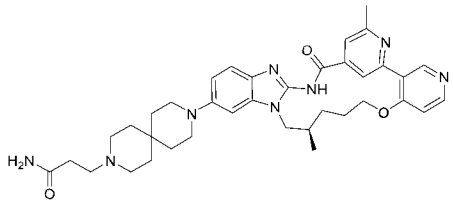
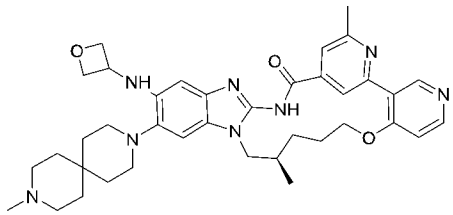
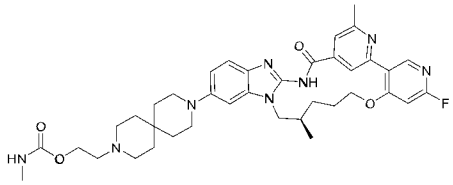
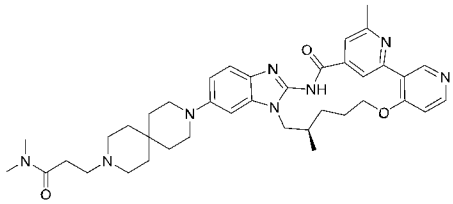
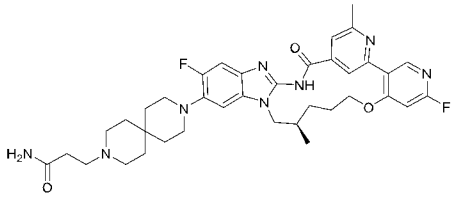
62		5^5-氟-2^6-甲基-5^6-(9-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	654.35
63		5^5-氟-2^6-甲基-5^6-(9-(氧杂环丁烷-3-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	640.33
64		5^5-氟-5^6-(9-(3-氟环丁基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6-甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	656.34
65		5^6-(9-环丙基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^5-氟-2^6-甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	624.34
66		(R)-2^6，7-二(甲基-d_3)-5^6-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	603.40
67		2^6-甲基-5^6-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	583.35
68		(R)-5^5-氟-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	615.36

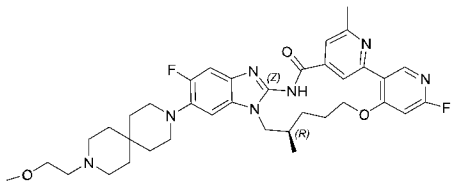
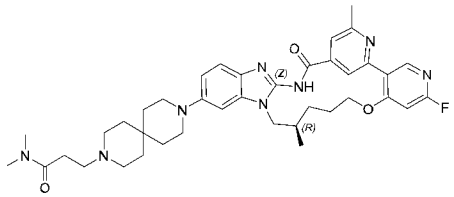
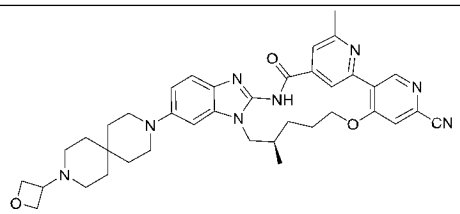
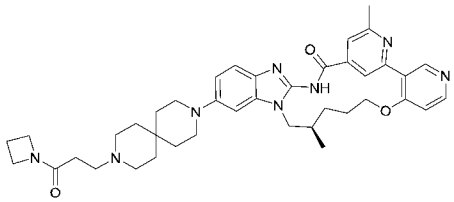
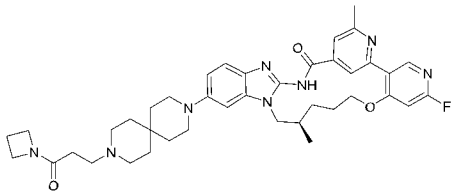
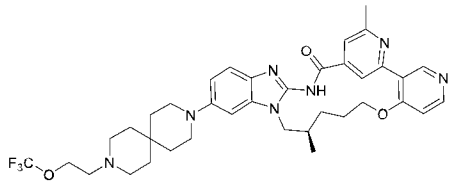
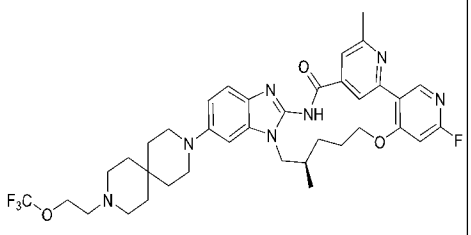
69		5^5-氟-2^6-甲基-5^6-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	601.34
70		2^6，5^5-二甲基-5^6-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	601.34
71		(R)-2^6，5^5,7-三甲基-5^6-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮	611.38
72		2^6-甲基-5^6-（3-甲基-3-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基）-5^1H-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	577.36
73		5^6-（9-（2-甲氧基乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	622.38
74		（R） -5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶环十一烷基-3-酮	650.41
75		5^6-（9-（2-甲氧基乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	624.36

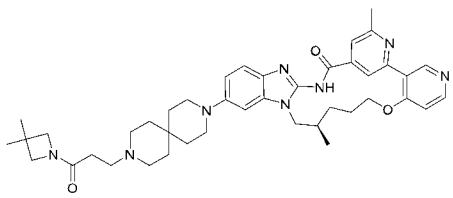
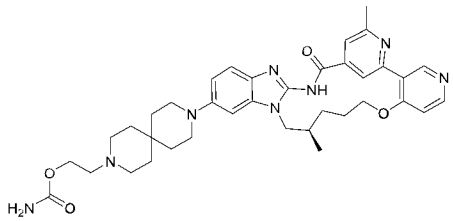
76		5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	637.37
77		（R） -5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	652.39
78		5^6-（9-（2-氟-2-甲基丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	640.37
79		（R）-5^5-氨基-2^6,7-二甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	609.36
80		（R） -1^6-氟-5^6-（9-（2-氟乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	644.34
81		（R） -1^6-氟-2^6,7-二甲基 5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	654.35

82		（7R）-5^6-（9-（2,2-二甲基氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	664.39
83		（7R）-2^6,7-二甲基 5^6-（9-（2-甲基氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	650.37
84		（R） -2^6,7-二甲基 5^6-（9-（1-甲基氮杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	649.39
85		（R） -2^6,7-二甲基 5^6-（9-（3-甲基氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	650.37
86		（R） -5^5-氟-5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	670.38
87		5^6-（9-（2-（二甲基氨基）乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	637.39

88		（7R）-5^6-（9-（4-甲氧基-4-甲基戊-2-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	694.44
89		5^6-（9-环丙基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	606.35
90		5^6-（9-（4-甲氧基-4-甲基戊烷-2-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	680.42
91		5^6-（9-（（2R，6S）-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	678.41
92		5^5-氯-2^6-甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	614.29
93		（R） -5^5-氯-2^6,7-二甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	628.31

94		6'-甲基-6'-（9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）螺[环丙烷-1,7'-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基]-3'-酮	606.35
95		2^6,8,8-三甲基 5^6-（9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	608.36
96		（R） -3-（9-（2^6,7-二甲基-3-氧代-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷-5-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）丙酰胺	651.37
97		（R） -2^6,7-二甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^5-（氧杂环丁烷-3-基氨基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	665.38
98		（R） -2-（9-（16-氟-2^6,7-二甲基-3-氧代-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷-5^6-基）-3,9-二氮杂螺[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-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷-5^6-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-N，N-二甲基丙酰胺	679.40
100		（R） -3-（9-（1^6,5^5-二氟-2^6,7-二甲基-3-氧代-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷-5^6-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）丙酰胺	687.35

101		（R） -1^{6},5^{5}-二氟-5^{6}-（9-（2-甲氧基乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^{6},7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	674.36
102		（R） -3-（9-（1^{6}-氟-2^{6},7-二甲基-3-氧代-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷-5^{6}-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-N，N-二甲基丙酰胺	697.39
103		（R） -2^{6},7-二甲基 5^{6}-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-3-氧代-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-1^{6}-腈	661.35
104		（R） -5^{6}-（9-（3-（氮杂环丁烷-1-基）-3-氧代丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^{6},7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	691.40
105		（R） -5^{6}-（9-（3-（氮杂环丁烷-1-基）-3-氧代丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-1^{6}-氟-2^{6},7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	709.39
106		（R） -2^{6},7-二甲基 5^{6}-（9-（2-（三氟甲氧基）乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4)，2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-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）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	710.34

108		（R） -5^6-（9-（3-（3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基）-3-氧代丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮	719.43
109		（R） -2-（9-（2^6,7-二甲基-3-氧代-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷-5^6-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）氨基甲酸乙酯	667.36

实施例 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).

实施例 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).

实施例 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).

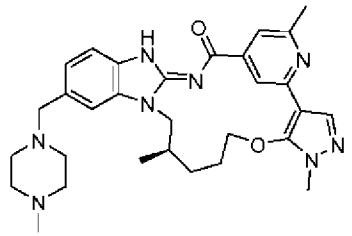
实施例 90：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.14 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.88 (d, 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).

实施例 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).

对照化合物 1

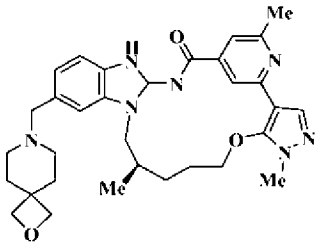
按照 WO2020260252 专利中第 129 页实施例 I-021 所述，制备以下对照化合物 1。



对照化合物 1（BI-4020）

对照化合物 2

按照 CN114163454A 第 47 页实施例 51 所述，制备以下对照化合物 2。



对照化合物 2

药理实验

实施例 A：细胞增殖抑制活性测定

过表达不同 EGFR 突变的悬浮细胞 Ba/F3 (EGFR Del19/T790M/C797S)、Ba/F3 (EGFR L858R/T790M/C797S)、Ba/F3 (EGFR Del19/C797S)、Ba/F3 (EGFR L858R/C797S)采用含 10%FBS、1%PS 的 PRMI 1640 培养，携带 EGFR WT 的贴壁细胞 A431 细胞采用含 10%FBS、1%PS 的 DMEM 培养。化合物活性检测实验步骤如下：

（1） 取对数生长期的贴壁细胞，胰酶消化计数后后，按一定密度接种至96孔板，37℃、5% CO_2培养过夜，贴壁；取对数生长期的悬浮细胞，计数后按一定密度接种至96孔板；

（2） 化合物制备：采用DMSO将化合物进行3倍梯度稀释，而后采用培养基稀释100倍，得到10×工作液；

（3） 每孔加入含不同浓度化合物的10×工作液，将细胞在37℃、5% CO_2培养箱中孵育72小时；

（4） 取出96孔细胞培养板，每孔加入50μL CTG试剂，振荡2 min，反应10 min后，采用PerkinElmer reader读取发光信号值Lum；

（5）计算各孔的细胞生存抑制率，采用GraphPad Prism 6.0软件对数据进行分析，利用非线性回归方程拟合数据得出剂量-效应曲线，计算化合物 IC_{50}：

细胞生存抑制率（%）=（1-（Lum 待测化合物-Lum 培养基对照）/（Lum 细胞对照-Lum 培养液对照））×100%

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

X：化合物浓度的对数；Y：细胞生存抑制率。

细胞增殖抑制活性 IC_{50}结果见表2。

表2

实施例	过表达不同EGFR突变的Ba/F3细胞 IC_{50} (nM)				A431细胞 IC_{50} (nM)
	Del19/ T790M/ C797S	L858R/ T790M/ C797S	Del19/ C797S	L858R/ C797S	携带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

以上实验表明，本发明化合物对 Ba/F3（EGFR Del19/C797S）、Ba/F3（EGFR L858R/C797S）、Ba/F3（EGFR L858R/T790M/C797S）和 Ba/F3(EGFR Del19/T790M/C797S)二突变或三突变细胞株均具有较好增殖抑制活性，对携带 EGFR 野生型细胞株 A431 抑制作用较弱，表明本发明化合物具有较好的细胞抑制活性和选择性。

实施例 B：小鼠药代动力学试验

使用雌性 BALB/c 小鼠（20-30 g)进行小鼠 PK 研究。制备化合物，现用现配。通过静脉注射或口服灌胃给药，通过小鼠眼眶静脉丛采血，每个时间点将 100 μL 的全血至 K2-EDTA 管中。

静脉注射给予 1 mg/kg，于给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、24 h 采集全血；灌胃口服给予 5 mg/kg，分不同批次给药后于 0.25、0.5、1、2、4、6、24 h 采集全血，或者于 2、4、6 h 同时处死小鼠取脑。全血样品，离心并分离血浆；脑组织样品加入 4 倍体积的缓冲液进行匀浆，并将血浆和脑组织样品放入-80℃冰箱保存备用。将上述血浆和脑组织样品，通过乙腈沉淀蛋白后，取上清液，并与水 1:1 混合，取 10 μL 至 LC-MS/MS 检测。其中，口服给药血浆的药代动力学数据结果如表 3 所示。

表 3

实施例	$T_{1/2}$（h）	C_{max}（ng/mL）	AUC_{last}(h*ng/mL)
对照化合物 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

实施例 C：大鼠药代动力学试验

使用雄性 SD 大鼠（200-300 g)进行大鼠 PK 研究。制备化合物，现用现配。

通过静脉注射或口服灌胃给药，通过大鼠眼眶静脉丛采血，每个时间点采集 100 μL 的全血至 K2-EDTA 管中。

静脉注射给予 1 mg/kg，于给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、4、7、24、48、72 h 采集全血；灌胃口服给予 5 mg/kg，分不同批次给药后于 0.25、0.5、1、2、4、7、24、48、72 h 采集全血，或者于 4、24 h 同时处死大鼠取脑。脑组织样品加入 4 倍体积的缓冲液进行匀浆，并将全血和脑组织样品放入-80℃冰箱保存备用。将上述全血和脑组织样品，通过乙腈沉淀蛋白后，取上清液，并与水 1:2 混合，取 10 μL 至 LC-MS/MS 检测。其中，口服给药血浆的药代动力学数据结果如表 4 所示。

表 4

实施例	$T_{1/2}$（h）	C_{max}（ng/mL）	AUC_{last}(h*ng/mL)
对照化合物 1	2.94	10.5	96
对照化合物 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

由实施例 B 和 C 的实验表明，本发明化合物显示出优异的药代动力学性质，并显著优于对照化合物 1 和 2。

实施例 D：肝微粒体代谢稳定性测定

采用人、大鼠、小鼠和犬肝微粒体进行化合物的肝微粒体代谢稳定性研究。具体实验步骤如下：

（1） 每孔加入 40 μL $MgCl_2$、306 μL PBS 至 96 孔板中，而后加入 4 μL 化合物，DMSO 的终浓度≤0.5%，同时设置不加化合物的空白孔；

（2） 每孔加入 20 mg/mL 的肝微粒体 10 μL，37℃孵育 10 min；

（3） 每孔加入 40 μL NADPH 的工作液开始反应，同时设置不加 NADPH 的对照孔；

（4） 起始反应后 0、5、15、45 min，分别取出 50 μL 样本，加入终止反应液，振荡 5 min。

（5） 而后样品在3,220g离心10分钟，取出50 μL上清液加入200 μL水混合稀释用于LC-MS/MS分析。

体外内在清除率(in vitro CL_{int}，以μL/min/mg为单位)使用以下等式(重复测定的平均值)由体外半衰期$t_{1/2}$(分钟)换算：

体外清除率=0.693/体外半衰期$t_{1/2}$×[孵育体积(μL)/(蛋白量(mg)]

结果如表5所示。

表5

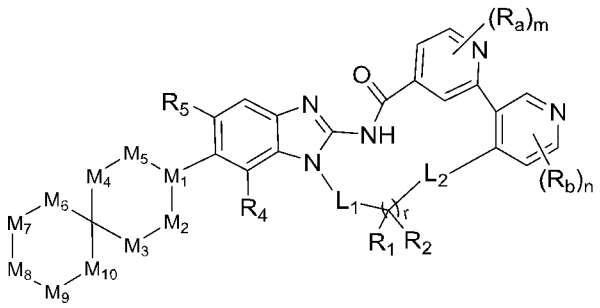
实施例	CL_{int}(μL/min/mg蛋白)			
	人	大鼠	小鼠	犬
1	7.2	14.2	32.7	8.9
3	6.6	8	23.1	7.9
4	26.3	5.6	/	24
5	9.1	8.9	22.8	2.2
6	41.5	2.9	/	20.6
12	24.9	0	5.5	10.4
13	4	7	6.2	4.2
59	4.82	23.3	8.93	0
76	8	15.6	23	0
77	17	6.7	25.1	0
78	4.3	12.2	69.5	22
86	11.4	4.5	21.7	11.5

实验表明，本发明化合物表现出优异的肝微粒体代谢稳定性。

虽然本发明已通过其实施方式进行了全面的描述，但是值得注意的是，各种变化和修改对于本领域技术人员都是显而易见的。这样的变化和修改都应该包括在本发明所附权利要求的范围内。

权利要求书

1. 一种如式（I）所示化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物：



式（I）

其中，

L_1、L_2独立地选自键、$-CR_hR_i-$、$-NR_h-$或-O-；

每个R_a、R_b相同或不同，分别独立地选自H、氘、卤素、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任选地被一个或多个氘、卤素、CN、氧代、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-OR_h$或$-NR_hR_i$取代；

每个R_1和R_2相同或不同，独立地选自R_h；或

R_1和R_2与它们所连接的原子一起形成3-14元杂环基或C_{3-14}碳环基；其中，所述3-14元杂环基或C_{3-14}碳环基任选地被一个或多个R_h取代；

M_1选自CR_c或N；

M_3、M_4、M_7、M_8和M_9独立地选自CR_cR_c或NR_c；

M_2、M_5、M_6和M_{10}独立地选自不存在、CR_cR_c、$-CR_cR_c-CR_cR_c-$或NR_c；

R_4为H、氘、卤素、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}卤代烯基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}卤代炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}卤代环烷基或氰基；

R_5为H、氘、卤素、$-NH_2$、$-N=S(O)ReR_f$、-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}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基；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}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或多个R_h取代。

每个R_c相同或不同，分别独立地选自H、氘、卤素、CN、NO_2、氧代、C_{1-6}

烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、-C_{0-6}亚烷基-C_{6-14}芳基、-C_{0-6}亚烷基-5-14元杂芳基、-C_{0-6}亚烷基-C_{3-14}碳环基、-C_{0-6}亚烷基-3-14元杂环基、-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}亚烷基-C_{6-14}芳基、-C_{0-6}亚烷基-5-14元杂芳基、-C_{0-6}亚烷基-C_{3-14}碳环基、-C_{0-6}亚烷基-3-14元杂环基、R_e、R_f和R_g任选地被一个或多个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分别独立地选自氢、氘、卤素、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}环烷基、-O-C_{3-14}杂环基、-S-C_{3-14}杂环基、-S-C_{3-14}环烷基、-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}环烷基、-$S(O)_2$-C_{3-14}杂环基、-$S(O)NH_2$、-$S(O)NHC_{1-6}$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}亚烷基-C_{6-14}芳基、-C_{0-6}亚烷基-5-14元杂芳基、-C_{0-6}亚烷基-C_{3-14}碳环基或-C_{0-6}亚烷基-3-14元杂环基；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}环烷基、-O-C_{3-14}杂环基、-S-C_{3-14}杂环基、-S-C_{3-14}环烷基、-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}环烷基、-$S(O)_2$-C_{3-14}杂环基、-$S(O)NHC_{1-6}$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}亚烷基-C_{6-14}芳基、-C_{0-6}亚烷基-5-14元杂芳基、-C_{0-6}亚烷基-C_{3-14}环烷基和-C_{0-6}亚烷基-3-14元杂环基任选地被一个或多个氢、氘、卤素、CN、OH、NH_2、-COOH、氧代、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}卤代烯基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}卤代炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、-$NH(C_{1-6}$烷基)、-$NH(C_{1-6}$卤代烷基)、-$N(C_{1-6}$烷基)$_2$、-$N(C_{1-6}$卤代烷基)$_2$、-$N(C_{1-6}$烷基)(C_{1-6}卤代烷基)、-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} 环烷基、-$S(O)_2$-C_{3-14} 杂环基、-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} 卤代烷基)、-CONH(C_{1-6} 烷基)、-CONH(C_{1-6} 卤代烷基)、-CON(C_{1-6} 烷基)$_2$、-CON(C_{1-6} 卤代烷基)$_2$、-CON(C_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 卤代烷基)、-C_{0-6} 亚烷基-NHC(=O) C_{1-6} 烷基、-C_{0-6} 亚烷基-NHC(=O) C_{1-6} 卤代烷基、-C_{0-6} 亚烷基-NHC(=O) C_{2-6} 烯基、取代的或未被取代的-C_{0-6} 亚烷基-C_{3-14} 碳环基、取代的或被取代的-C_{0-6} 亚烷基-3-14 元杂环基取代；

m 为 0、1、2 或 3；

n 为 0、1、2 或 3；或

r 为 0、1、2、3、4 或 5。

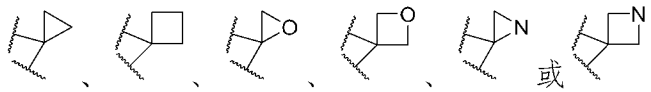
2. 根据权利要求 1 所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，L_1 选自-CR_hR_i-。

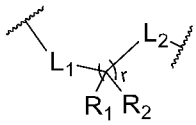
3. 根据权利要求 1 或 2 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，L_1 选自-CH_2-。

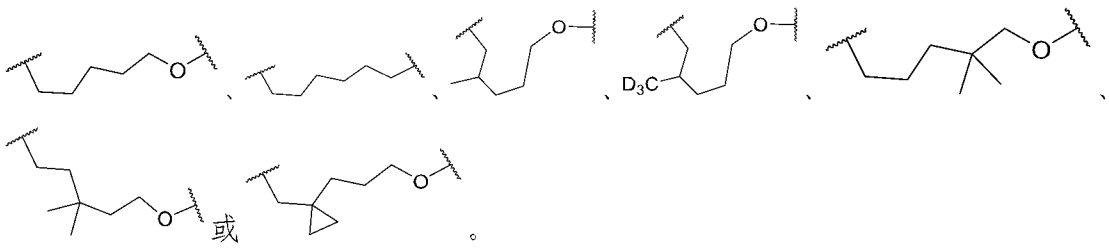
4. 根据权利要求 1-3 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，L_2 为键或-O-。

5. 根据权利要求 1-4 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，R_1 或 R_2 独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、氘代的 C_{1-6} 烷基、羟基、C_{1-6} 卤代烷基、卤素、-NH_2、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基。

6. 根据权利要求 1-5 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，R_1 或 R_2 为 H 或 C_{1-3} 烷基。

7. 根据权利要求 1-4 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，R_1 和 R_2 与它们所连接的原子一起形成  或 。

8. 根据权利要求 1-4 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，  为

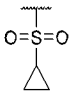


9. 根据权利要求 1-8 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，R_a 为 H、氘、卤素、CN、OH、NH_2、C_{1-6} 烷基、氘代的 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷基或-NH-C(O)-C_{1-6} 烷基。

10. 根据权利要求 1-9 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，R_a 为 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} 卤代烷基。

11. 根据权利要求 1-10 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，R_a 为 H 或 CH_3。

12. 根据权利要求 1-11 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，R_b 为 H、氘、卤素、CN、OH、NH_2、C_{1-6} 烷基、氘代的 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、-S-C_{1-6} 烷基、-S(=O)-CH_3、-S(=O)$_2$-C_{1-6} 烷基、-S(=O)$_2$-C_{3-6} 环烷基或-O-3-6 元杂环基。

13. 根据权利要求 1-12 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，R_b 为 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 

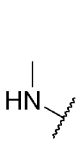
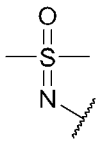
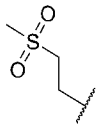
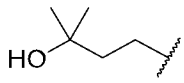
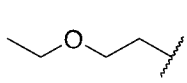
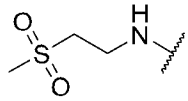
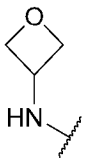
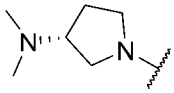
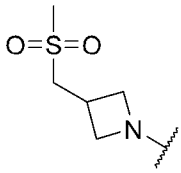
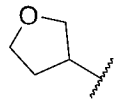
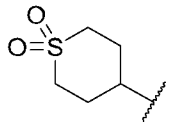
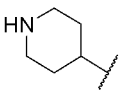
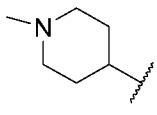
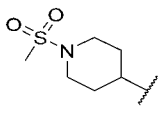
。

14. 根据权利要求 1-13 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，R_b 为 H 或 C_{1-3} 烷基；优选地，R_b 为 H 或 CH_3。

15. 根据权利要求 1-14 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，R_4 为 H。

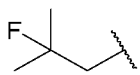
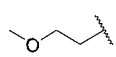
16. 根据权利要求 1-15 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，R_5 为 H、卤素、C_{1-6} 烷基、-NH_2、-NH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)$_2$、C_{3-6} 环烷基或 4-6 元杂环基；其中，

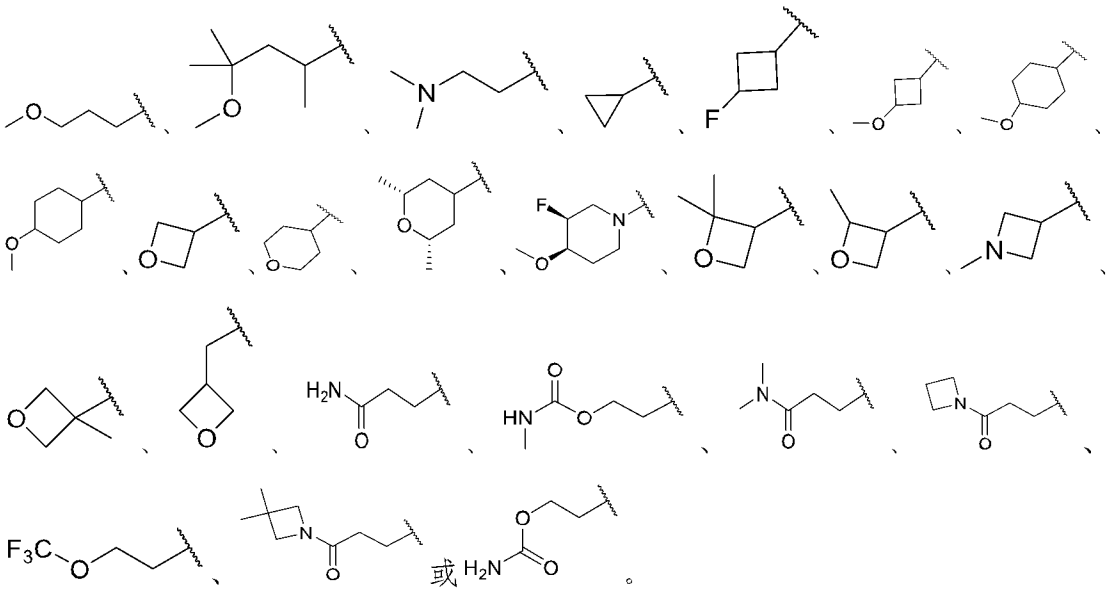
所述 C_{1-6} 烷基、$-NH_2$、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基)、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、C_{3-6} 环烷基和 4-6 元杂环基任选地被一个或多个 OH、NH_2、氧代、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、$-S(O)_2-C_{1-6}$ 烷基、$-C_{1-6}$ 烷基- $S(O)_2-C_{1-6}$ 烷基、$-NH(C_{1-6}$ 烷基)或$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 取代。

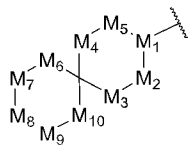
17. 根据权利要求 1-16 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，R_5 为 H、F、Cl、CH_3、$-NH_2$、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

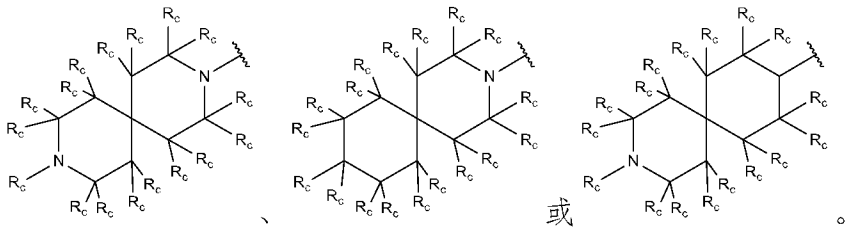
18. 根据权利要求 1-17 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，R_5 为 H。

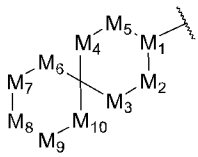
19. 根据权利要求 1-18 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，R_c 为 H、氘、卤素、NO_2、CN、OH、NH_2、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基；其中，所述-OH、NH_2、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环基可任选地被一个或多个卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、NH_2、-COOH、$-NH(C_{1-6}$ 烷基)、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、$-CONH_2$、$-CONH(C_{1-6}$ 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 元杂环基、$-O-C_{1-6}$ 卤代烷基、$-OC(=O)NH_2$、$-OCONH(C_{1-6}$ 烷基)或$-OCON(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 取代。

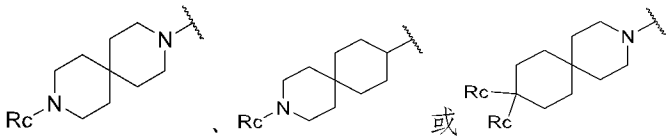
20. 根据权利要求 1-19 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，R_c 为 H、氘、CH_3、CD_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、OH、F、Cl、NH_2、  、  、  、

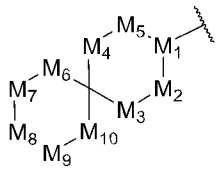


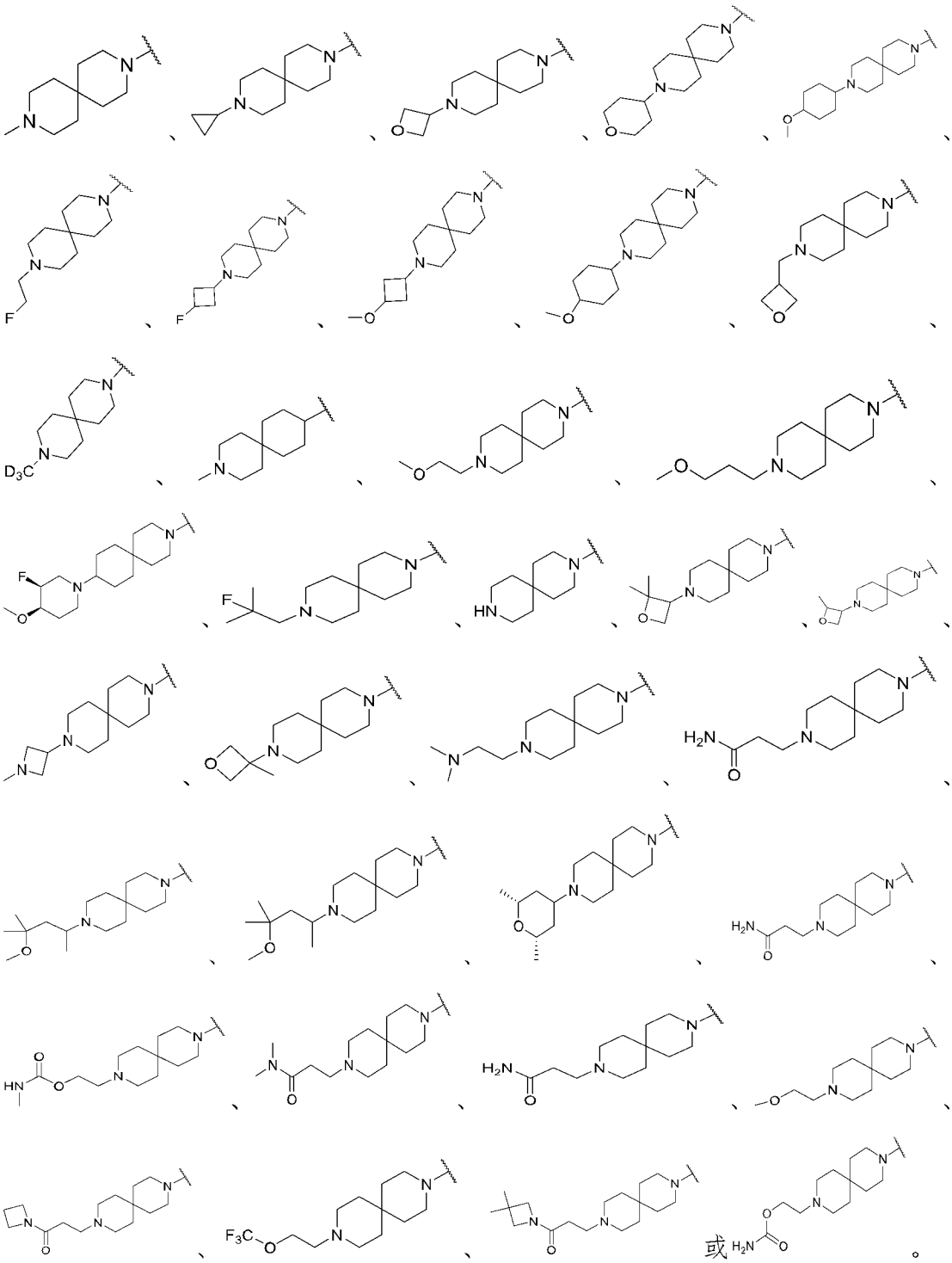
21. 根据权利要求 1-20 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，  为



22. 根据权利要求 1-21 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，  为



23. 根据权利要求 1-22 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，  为

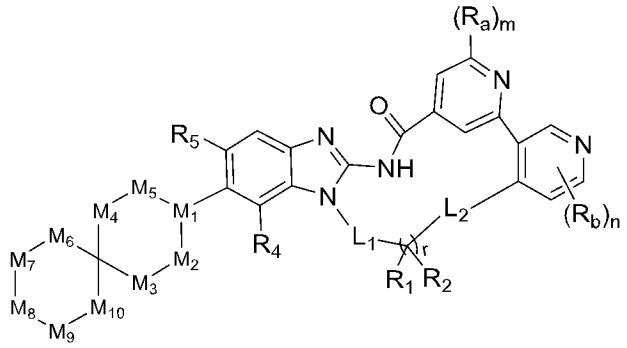


24. 根据权利要求 1-23 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，m 为 0、1 或 2。

25. 根据权利要求 1-24 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，n 为 0、1 或 2。

26. 根据权利要求 1-25 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，r 为 2、3 或 4。

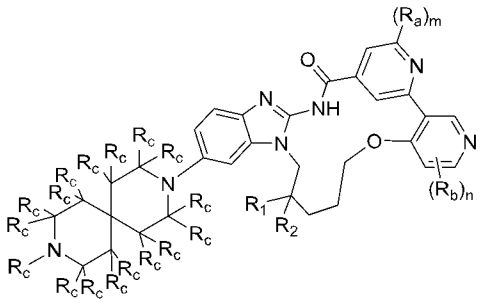
27. 根据权利要求 1-26 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，所述式（I）化合物选自如下所示的式（II）化合物：



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 的定义如权利要求 1-26 任意一项所定义。

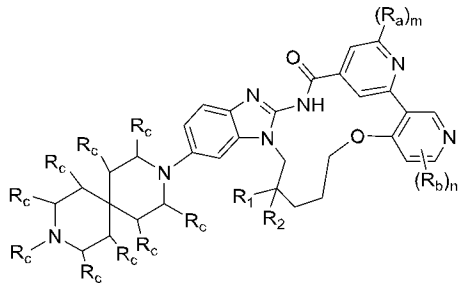
28. 根据权利要求 1-26 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，所述式（I）化合物选自如下所示的式（III）化合物：



式（III）

其中，式（III）化合物中的 R_a、R_b、R_c、R_1、R_2、m 和 n 的定义如权利要求 1-26 任意一项所定义。

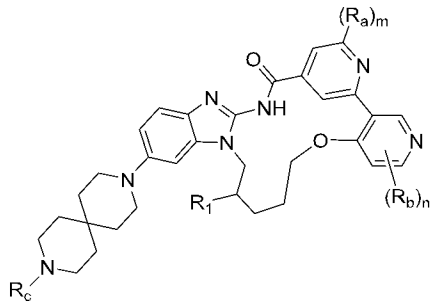
29. 根据权利要求 1-26 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，所述式（I）化合物选自如下所示的式（IV）化合物：



式（IV）

其中，式（IV）化合物中的 R_a、R_b、R_c、R_1、R_2、m 和 n 的定义如权利要求 1-26 任意一项所定义。

30. 根据权利要求 1-26 任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，所述式（I）化合物选自如下所示的式（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 的定义如权利要求 1-26 任意一项所定义。

31. 根据权利要求 1 所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，其特征在于，所述化合物选自：

2^6-甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3，4)，2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

2^6-甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-2^6，7-二甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(氧杂环丁烷-3-基)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-2^6，7-二甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-

氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(氧杂环丁烷-3-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

2^6,9,9-三甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -5^5-（（二甲基（氧代）-l^6 磺胺亚基）氨基）-2^6,7-二甲基 5^6-（9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧代-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -1^6-氟-2^6,7-二甲基 5^6-（3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R）-1^6-氟-2^6,7-二甲基-5^6-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-2^6，5^5,7-三甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-2^6，5^5，7-三甲基-5^6-(9-(氧杂环丁烷-3-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

2^6，5^5-二甲基-5^6-(9-甲基-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^5-氟-2^6-甲基-5^6-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（（3S，4R）-3-氟-4-甲氧基哌啶-1-基）-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -1^6,5^5-二氟-5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

1^6-氟-5^6-(9-(3-甲氧基丙基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6-甲基-5^1H-11-

氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

3-（9-（2^6-甲基-3-氧代-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷-5^6-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）丙酰胺；

(R) -2^6,7-二甲基 5^6-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^5-((2-(甲基磺酰基)乙基)氨基)-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R) -2^6,7-二甲基 5^6-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^5-(甲基氨基)-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-7-甲基-2^6-（甲基-d$_3$）5^6-(9-(氧杂环丁烷-3-基)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -1^6-氟-5^6-（9-（2-甲氧基乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

1^6,2^6-二甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

1^2,2^6-二甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基团）-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

1^2-氟-2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

1^2-氟-1^5,2^6-二甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]-1^6-（三氟甲基）-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶

并环十一烷基-3-酮；

1^5,2^6-二甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基团）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

1^6-氨基-2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

1^6-氟-2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

1^6-氯-2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基类）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

1^5-氟-2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

1^6-甲氧基-2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基团）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

1^5-甲氧基-2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基团）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-3-氧代-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-1^2-碳腈；

2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-3-氧代-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-1^6-碳腈；

2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-3-氧代-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一

烷基-1^5-碳腈；

2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基尔）-1^5-（氧杂环丁烷-3-基氧基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

1^5-氟-1^6-甲氧基-2^6-甲基-5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^6-(9-(3-甲氧基环丁基)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮

(R)-5^6-(9-(2-氟乙基)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^6-(9-(3-氟环丁基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^6-(9-(4-甲氧基环己基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^6-(9-环丙基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6, 7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-5^6-(9-(3-甲氧基环丁基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-5^6-(9-(2-氟乙基)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-2^6，7-二甲基-5^6-(9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^5-氟-5^6-(9-(4-甲氧基环己基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^6-(9-环丙基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^5-氟-2^6，7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^6-(9-(3-甲氧基环丁基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5，7-三甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

2^6-甲基-5^6-(9-(氧杂四元环-3-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

2^6-甲基-5-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-10-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-联吡啶环十烷基-3-酮；

5^6-(9-(3-甲氧基环丁基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6-甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-(9-(3-氟环丁基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6, 5^5-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-(9-环丙基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-(9-(3-甲氧基环丁基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6, 5^5-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

2^6，5^5-二甲基-5^6-(9-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-(9-(2-氟乙基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6，5^5-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（2-氟乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,5^5-二甲基-5^1H-12-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十二烷基-3-酮；

5^5-氟-5^6-(9-(2-氟乙基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^6-甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^5-氟-2^6-甲基-5^6-(9-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-

基)-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^{5}-氟-2^{6}-甲基-5^{6}-(9-(氧杂环丁烷-3-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^{5}-氟-5^{6}-(9-(3-氟环丁基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2^{6}-甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^{6}-(9-环丙基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{5}-氟-2^{6}-甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-2^{6}，7-二(甲基-d_3)-5^{6}-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

2^{6}-甲基-5^{6}-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2，1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2，4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-5^{5}-氟-2^{6}，7-二甲基-5^{6}-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^{5}-氟-2^{6}-甲基-5^{6}-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

2^{6}，5^{5}-二甲基-5^{6}-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

(R)-2^{6}，5^{5},7-三甲基-5^{6}-(9-(甲基-d_3)-3，9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5(2,1)-苯并[d]咪唑-1(3,4),2(2,4)-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

2^{6}-甲基-5^{6}-（3-甲基-3-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基）-5^{1}H-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^{6}-（9-（2-甲氧基乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^{6}-甲基-5^{1}H-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R）-5^{6}-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^{6},7-二甲基-5^{1}H-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶环十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（2-甲氧基乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（2-氟-2-甲基丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -5^5-氨基-2^6,7-二甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -1^6-氟-5^6-（9-（2-氟乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -1^6-氟-2^6,7-二甲基 5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（7R）-5^6-（9-（2,2-二甲基氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（7R）-2^6,7-二甲基 5^6-（9-（2-甲基氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮

（R） -2^6,7-二甲基 5^6-（9-（1-甲基氮杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -2^6,7-二甲基 5^6-（9-（3-甲基氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -5^5-氟-5^6-（9-（3-甲氧基丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（2-（二甲基氨基）乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（7R）-5^6-（9-（4-甲氧基-4-甲基戊-2-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-（9-环丙基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（4-甲氧基-4-甲基戊烷-2-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^6-（9-（（2R，6S）-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6-甲基-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

5^5-氯-2^6-甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R）-5^5-氯-2^6,7-二甲基-5^6-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

6'-甲基-6'-（9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）螺[环丙烷-1,7'-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基]-3'-酮；

2^6,8,8-三甲基 5^6-（9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -3-（9-（（2^6,7-二甲基-3-氧代-5^1H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪

唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷-5-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）丙酰胺；

（R） -2^6,7-二甲基-5^6-（9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^5-（氧杂环丁烷-3-基氨基）-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -2-（9-（16-氟-2^6,7-二甲基-3-氧代-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷-5^6-基）-3,9-二氮杂螺[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^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷-5^6-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-N，N-二甲基丙酰胺；

（R） -3-（9-（1^6,5^5-二氟-2^6,7-二甲基-3-氧代-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷-5^6-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）丙酰胺；

（R） -1^6,5^5-二氟-5^6-（9-（2-甲氧基乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -3-（9-（1^6-氟-2^6,7-二甲基-3-氧代-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷-5^6-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-N，N-二甲基丙酰胺；

（R） -2^6,7-二甲基 5^6-（9-（氧杂环丁烷-3-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-3-氧代-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-1^6-腈；

（R） -5^6-（9-（3-（氮杂环丁烷-1-基）-3-氧代丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^6,7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -5^6-（9-（3-（氮杂环丁烷-1-基）-3-氧代丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-1^6-氟-2^6,7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -2^6,7-二甲基 5^6-（9-（2-（三氟甲氧基）乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十

一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -1^{6}-氟-2^{6},7-二甲基 5^{6}-（9-（2-（三氟甲氧基）乙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；

（R） -5^{6}-（9-（3-（3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基）-3-氧代丙基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）-2^{6},7-二甲基-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷基-3-酮；或

（R） -2-（9-（2^{6},7-二甲基-3-氧代-5^{1}H-11-氧杂-4-氮杂-5（2,1）-苯并[d]咪唑-1（3,4），2（2,4）-二吡啶并环十一烷-5^{6}-基）-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基）氨基甲酸乙酯。

32. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包含治疗有效量的至少一种权利要求 1-31 任一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物和至少一种药学上可接受的辅料。

33. 根据权利要求 1-31 中任一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物、药学上可接受的盐或氘代物，或权利要求 32 所述的药物组合物在制备抗肿瘤药物中的应用；优选地，所述抗肿瘤药物应用于以下病症：头颈部癌、黑色素瘤、膀胱癌、食道癌、间变性大细胞淋巴瘤、肾细胞癌、乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝细胞癌、胃肠道基质瘤、甲状腺癌、胆管癌、子宫内膜癌、多发性骨髓瘤或间皮瘤。

34. 根据权利要求 33 所述的应用，其特征在于，所述肿瘤为携带 EGFR 基因突变的恶性肿瘤：优选地，所述 EGFR 基因突变选自：EGFR Del19 基因突变、EGFR L858R 基因突变、EGFR T790M 基因突变和 EGFR C797S 基因突变中的一种或多种。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/103621

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D498/18(2006.01)i; C07D498/22(2006.01)i; A61K31/439(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D A61K A61P

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

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

CNABS, CNTXT, CNKI, 万方数据库, WANFANG DATABASE, 百度学术, BAIDU SCHOLAR, VEN, ENTXT, STN; 贝达药业, 大环化合物, 苯并[d]咪唑, 二氮杂螺[5.5]十一烷, 吡啶, EGFR抑制剂, macrocyclic, benzo[d]imidazole, diazaspiro[5.5]undecane, pyridin, EGFR inhibitors.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 114007698 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 01 February 2022 (2022-02-01) description, pp. 7-8, 15-24, 29-30, 34, and 93-99	1-34
X	CN 114057771 A (BEIJING ANSHI BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 18 February 2022 (2022-02-18) claims 1-6 and 8-10	1-34
A	CN 114656482 A (NANJING SANHOME PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 24 June 2022 (2022-06-24) entire document	1-34
A	CN 114163454 A (SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO., LTD. et al.) 11 March 2022 (2022-03-11) entire document	1-34
A	WO 2022011123 A1 (BLOSSOMHILL THERAPEUTICS INC.) 13 January 2022 (2022-01-13) entire document	1-34

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 September 2023	**28 September 2023**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/103621

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	114007698	A	01 February 2022	JP	2022538228	A	01 September 2022
				US	2022380382	A1	01 December 2022
				EP	3986564	A1	27 April 2022
				WO	2020260252	A1	30 December 2020
CN	114057771	A	18 February 2022	WO	2022117051	A1	09 June 2022
CN	114656482	A	24 June 2022	WO	2022135432	A1	30 June 2022
CN	114163454	A	11 March 2022	None			
WO	2022011123	A1	13 January 2022	US	2023257396	A1	17 August 2023
				JP	2023532946	A	01 August 2023
				CA	3187834	A1	13 January 2022
				IL	299732	A	01 March 2023
				BR	112023000463	A2	28 March 2023
				KR	20230037564	A	16 March 2023
				TW	202216730	A	01 May 2022
				EP	4178958	A1	17 May 2023
				CN	116171279	A	26 May 2023

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/103621

A. 主题的分类

C07D498/18(2006.01)i；C07D498/22(2006.01)i；A61K31/439(2006.01)i；A61P35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC：C07D A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNABS，CNTXT，CNKI，万方数据库，百度学术，VEN，ENTXT，STN；贝达药业，大环化合物，苯并[d]咪唑，二氮杂螺[5.5]十一烷，吡啶，EGFR抑制剂，macrocyclic，benzo[d]imidazole，diazaspiro[5.5]undecane，pyridin，EGFR inhibitors。

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 114007698 A (勃林格殷格翰国际有限公司) 2022年2月1日 (2022-02-01) 说明书第7-8,15-24,29-30,34,93-99页	1-34
X	CN 114057771 A (北京鞍石生物科技有限责任公司) 2022年2月18日 (2022-02-18) 权利要求1-6,8-10	1-34
A	CN 114656482 A (南京圣和药业股份有限公司) 2022年6月24日 (2022-06-24) 全文	1-34
A	CN 114163454 A (上海翰森生物医药科技有限公司 等) 2022年3月11日 (2022-03-11) 全文	1-34
A	WO 2022011123 A1 (BLOSSOMHILL THERAPEUTICS INC) 2022年1月13日 (2022-01-13) 全文	1-34

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"D" 申请人在国际申请中引证的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年9月27日	2023年9月28日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 陆涛 电话号码 (+86) 020-28958408

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/103621

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
CN	114007698	A	2022年2月1日	JP	2022538228	A	2022年9月1日
				US	2022380382	A1	2022年12月1日
				EP	3986564	A1	2022年4月27日
				WO	2020260252	A1	2020年12月30日
CN	114057771	A	2022年2月18日	WO	2022117051	A1	2022年6月9日
CN	114656482	A	2022年6月24日	WO	2022135432	A1	2022年6月30日
CN	114163454	A	2022年3月11日		无		
WO	2022011123	A1	2022年1月13日	US	2023257396	A1	2023年8月17日
				JP	2023532946	A	2023年8月1日
				CA	3187834	A1	2022年1月13日
				IL	299732	A	2023年3月1日
				BR	112023000463	A2	2023年3月28日
				KR	20230037564	A	2023年3月16日
				TW	202216730	A	2022年5月1日
				EP	4178958	A1	2023年5月17日
				CN	116171279	A	2023年5月26日