

(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
2023年9月21日 (21.09.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/174175 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 405/14 (2006.01) *C07D 491/044* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/4427* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/080775

(22) 国际申请日: 2023年3月10日 (10.03.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202210266719.4 2022年3月17日 (17.03.2022) CN

(71) 申请人: 微境生物医药科技(上海)有限公司 (WIGEN BIOMEDICINE TECHNOLOGY (SHANGHAI) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区自由贸易试验区李冰路67弄11号, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 谢雨礼 (XIE, Yuli); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区李冰路67弄11号, Shanghai 201203 (CN)。 吴应鸣 (WU, Yingming); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区李冰路67弄11号, Shanghai 201203 (CN)。 钱立晖 (QIAN, Lihui); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区李冰路67弄11号, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市徐汇区小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (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, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE,

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

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

根据细则4.17的声明:

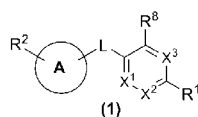
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: KIF18A INHIBITOR

(54) 发明名称: KIF18A抑制剂



(57) Abstract: A type of KIF18A inhibitor. Specifically provided are a compound represented by general formula (1), a preparation method therefor, and an isomer, a crystal form, a pharmaceutically acceptable salt, a hydrate or a solvate thereof, and a use thereof as a KIF18A inhibitor in the preparation of an anti-tumor drug.

(57) 摘要: 提供一类KIF18A抑制剂。具体涉及一种通式(1)所示的化合物及其制备方法, 及其异构体、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 以及作为KIF18A抑制剂在制备抗肿瘤药物中的用途。



WO 2023/174175 A1

KIF18A 抑制剂

本申请要求申请日为 2022 年 3 月 17 日的中国专利申请 202210266719.4 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

5

技术领域

本发明属涉及药物化学领域，更具体而言，涉及一类及具有 KIF18A 蛋白抑制作用的化合物，及其制备方法和该类化合物用于制备抗肿瘤药物中的应用。

10 背景技术

基因组的不稳定性是绝大多数肿瘤细胞的一个共同特点。大部分的肿瘤细胞具有染色体的异常获得或缺失。肿瘤细胞的染色体不稳定性(chromosome instability)会导致异常的染色体与有丝分裂纺锤体微管(spindle microtubules)的相互作用，进而造成染色体分离错误。与具有正常染色体的细胞相比，具有染色体不稳定性的细胞会产生增多的纺锤体微管聚合以及减少的纺锤体微管与着丝粒的接触转换。因此，针对微管骨架的抗有丝分裂疗法可能对于具有染色体不稳定性的细胞尤为有效。

15

驱动蛋白是一类分子马达，其在细胞分裂和细胞内囊泡和细胞器运输中起到重要作用。在纺锤体组件、染色体分离、中心体分离和动力学等多个方面，有丝分裂驱动蛋白都起到重要作用。基于马达域(motor domain)氨基酸序列的不同，人的驱动蛋白被分类为 14 个亚型，位于马达域的 ATP 酶活性驱动该蛋白沿着微管单向运动。这些蛋白质的非马达结构域负责与底物相互作用，各种不同的膜状细胞器、信号转导支架系统和染色体作为底物都可以与非马达结构域相互作用。驱动蛋白通过 ATP 水解来获得能量，从而沿着极化微管移动底物。因此，驱动蛋白通常被称为“正端”或“负端”定向马达。

20

KIF18A 蛋白属于驱动蛋白-8 亚型。KIF18A 蛋白在多种类型的癌症中过表达，例如肺癌、卵巢癌、宫颈癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌和膀胱癌。研究认为 KIF18A 影响丝粒微管正端的运动从而控制正确的染色体定位和纺锤体张力。在具有染色体不稳定性的肿瘤细胞中，异常的微管运动使这类细胞尤为依赖 KIF18A 蛋白来减少纺锤体微管与着丝粒的接触转换以及限制微管生长(Nat Commun. 2021, 12, 1213)。当具有染色体不稳定性的肿瘤细胞中缺失 KIF18A 蛋白时，细胞的中心体会发生碎片化，并且有丝分裂进程会变慢或者终止。但这些现象并不会发生在具有正常染色体的细胞中。因此 KIF18A 蛋白的活性对于正常细胞的增殖并不会有很大影响，但对于染色体不稳定的肿瘤的生长非常关键。

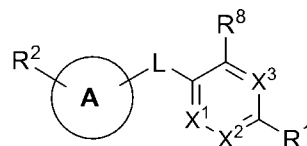
25

因此，开发 KIF18A 抑制剂是一种对抗具有染色体不稳定性的肿瘤的新的有潜力的方法。

30

发明内容

本发明提供了一种通式(1)所示的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



(1)

35

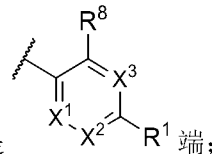
通式(1)中：

X¹ 为 -CR⁵= 或 N;

X² 为 -CR⁶= 或 N;

X³ 为 -CR⁷= 或 N;

- 5 A 环为 7-10 元亚环烷基、7-10 元亚杂环烷基、7-10 元亚杂芳基或 10 元亚芳基，其中所述 7-10 元亚环烷基、7-10 元亚杂环烷基、7-10 元亚杂芳基或 10 元亚芳基可任选被 0、1、2 或 3 个下列基团取代：H、卤素、-C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 卤代烷基或 -O-C₁₋₄ 烷基；



L 为 -(C=O)-NR³-*** 或 -NR³-(C=O)-***; ***代表连接的是

- 10 R¹ 为 -CN 或 -Z-R¹⁰, 其中 Z 为化学键、-C₀₋₄ 亚烷基-、-NR¹¹-、-NR¹¹SO₂-、-SO₂NR¹¹-、-NR¹¹-S(=O)(=NH)-**、-S(=O)(=NH)-、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-C₀₋₄ 亚烷基-O-**、-(C=O)-、-(C=O)NR¹¹-、-C(=N-OH)-或 -NR¹¹(C=O)-**; 或所述基团 -Z-R¹⁰ 为 -N=S(=O)-(R¹⁰)₂, 其中所述两个 R¹⁰ 可以与它们各自连接的硫原子组合以形成含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的或部分饱和的 3 元、4 元、5 元或 6 元单环; **代表连接的是 R¹⁰ 端;

- 15 R² 为 卤素或基团 -Y-R¹², 其中 Y 为化学键、-C₀₋₄ 亚烷基-、-N(C₀₋₁ 烷基)-C₀₋₄ 亚烷基-***、-(C(=O)NR^a(C₁₋₄ 烷基)-***、-O-C₀₋₄ 亚烷基-***、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-SO₂NR¹²-*** 或 -S(=O)(=NH)-***; ***代表连接的是 R¹² 端;

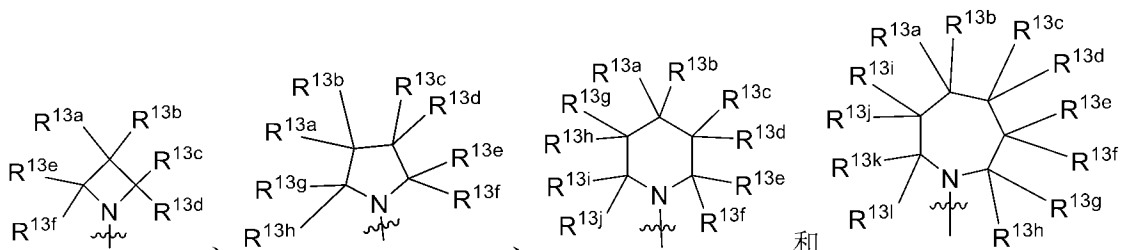
R³ 为 H 或 C₁₋₆ 烷基;

R⁵ 为 H、卤素、C₁₋₈ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基;

R⁶ 为 H、卤素、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、-OH、-O-R^{6a} 或 -O-R^{6b};

R⁷ 为 H、卤素、C₁₋₈ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基;

- 20 R⁸ 选自由以下组成的组:



- 25 R^{13a}、R^{13b}、R^{13c}、R^{13d}、R^{13e}、R^{13f}、R^{13g}、R^{13h}、R¹³ⁱ、R^{13j}、R^{13k} 和 R^{13l} 各自独立地为 H、卤素、R^{13m} 或 R¹³ⁿ; 或 R^{13a} 和 R^{13b} 对、R^{13c} 和 R^{13d} 对、R^{13e} 和 R^{13f} 对、R^{13g} 和 R^{13h} 对、R¹³ⁱ 和 R^{13j} 对或 R^{13k} 和 R^{13l} 对中的每一对可以独立地与它们各自连接的碳原子组成螺接到 R⁸ 环的饱和的或部分饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元单环; 其中所述 3 元、4 元、5 元、6 元单环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子, 并且进一步地, 其中所述 3 元、4 元、5 元、6 元单环被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代: F、Cl、Br、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、-OR^a、-OC₁₋₄ 卤代烷基、CN、-NR^aR^a 或氧代;

R¹⁰ 为 H、R^{10a}、R^{10b} 或 R^{10c} ;

R¹¹ 为 H、R^{11a} 或 R^{11b};

- 30 R¹² 为 R^{12a} 或 R^{12b};

R^{6a}、R^{10a}、R^{11a}、R^{12a} 或 R^{13m} 为在每种情况下独立地选自: 含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环或 4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元、11 元或 12 元双环, 其中所述单环和双环可各自独立地任选被 0、1、2 或 3 个下列基团取代: F、Cl、Br、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、-OR^a、-OC₁₋₄ 卤代烷基、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烷基 OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^b、

-N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆ 烃基 NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆ 烃基 OR^a, -C₁₋₆ 烃基 NR^aR^a, -C₁₋₆ 烃基 OR^a, -C₁₋₆ 烃基 N(R^a)C(=O)R^b, -C₁₋₆ 烃基 OC(=O)R^b, -C₁₋₆ 烃基 C(=O)NR^aR^a, -C₁₋₆ 烃基 C(=O)OR^a, R⁴ 和氧代;

R^{6b}, R^{10b}, R^{11b}, R^{12b} 或 R¹³ⁿ 为在每种情况下独立地选自: C₁₋₆ 烃基, 其中所述烃基可任选被 0、1、2、3、4 或 5 个下列基团取代: F、Cl、Br、-R^a、-OR^a、-OC₁₋₄ 卤代烃基和 CN;

R^{10c} 为在每种情况下独立地选自: C₁₋₆ 烃基, 其中所述烃基可任选被 0、1、2、3、4 或 5 个下列基团取代: F、Cl、Br、-R^a、-R^c、-OR^a、-OC₁₋₄ 卤代烃基和 CN;

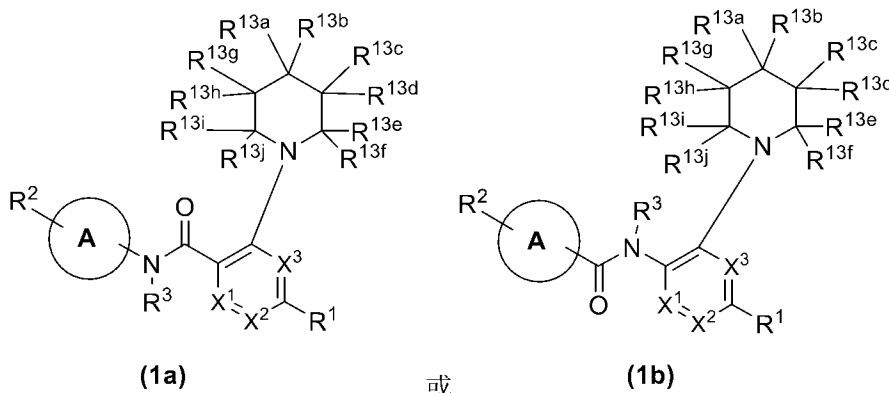
R⁴ 在每种情况下独立地选自由以下组成的组: 含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0 或 1 个选自 O 和 S 的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环或 4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元、11 元或 12 元双环, 其中所述单环和双环各自独立可任选被 0、1、2 或 3 个下列基团取代: F、Cl、Br、C₁₋₆ 烃基、C₁₋₄ 卤代烃基、-OR^a、-OC₁₋₄ 卤代烃基、CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烃基 NR^aR^a、-OC₂₋₆ 烃基 OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)C(=O)OR^b、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^b、-N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆ 烃基 NR^aR^a、-NR^aC₂₋₆ 烃基 OR^a、-C₁₋₆ 烃基 NR^aR^a、-C₁₋₆ 烃基 OR^a、-C₁₋₆ 烃基 N(R^a)C(=O)R^b、-C₁₋₆ 烃基 OC(=O)R^b、-C₁₋₆ 烃基 C(=O)NR^aR^a、-C₁₋₆ 烃基 C(=O)OR^a 和氧代;

R^a 在每种情况下独立地为 H 或 R^b;

R^b 在每种情况下独立地为 C₁₋₆ 烃基、苯基或苄基, 其中所述烃基可任选被 0、1、2 或 3 个下列基团取代: 卤素、-OH、-OC₁₋₄ 烃基、-NH₂、-NHC₁₋₄ 烃基、-OC(=O)C₁₋₄ 烃基或 -N(C₁₋₄ 烃基)C₁₋₄ 烃基; 并且其中所述苯基和苄基可各自独立任选被 0、1、2 或 3 个下列基团取代: 卤素、C₁₋₄ 烃基、C₁₋₃ 卤代烃基、-OH、-OC₁₋₄ 烃基、-NH₂、-NHC₁₋₄ 烃基、-OC(=O)C₁₋₄ 烃基或 -N(C₁₋₄ 烃基)C₁₋₄ 烃基; 和

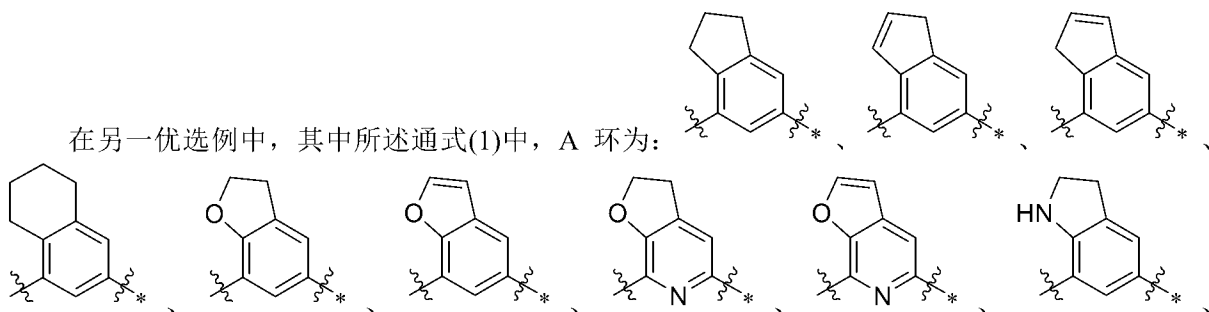
R^c 在每种情况下独立地为 -OC(=O)C₁₋₅ 烃基, 其中所述烃基可任选被 1、2 或 3 个下列基团取代: -OH 或 -NH₂。

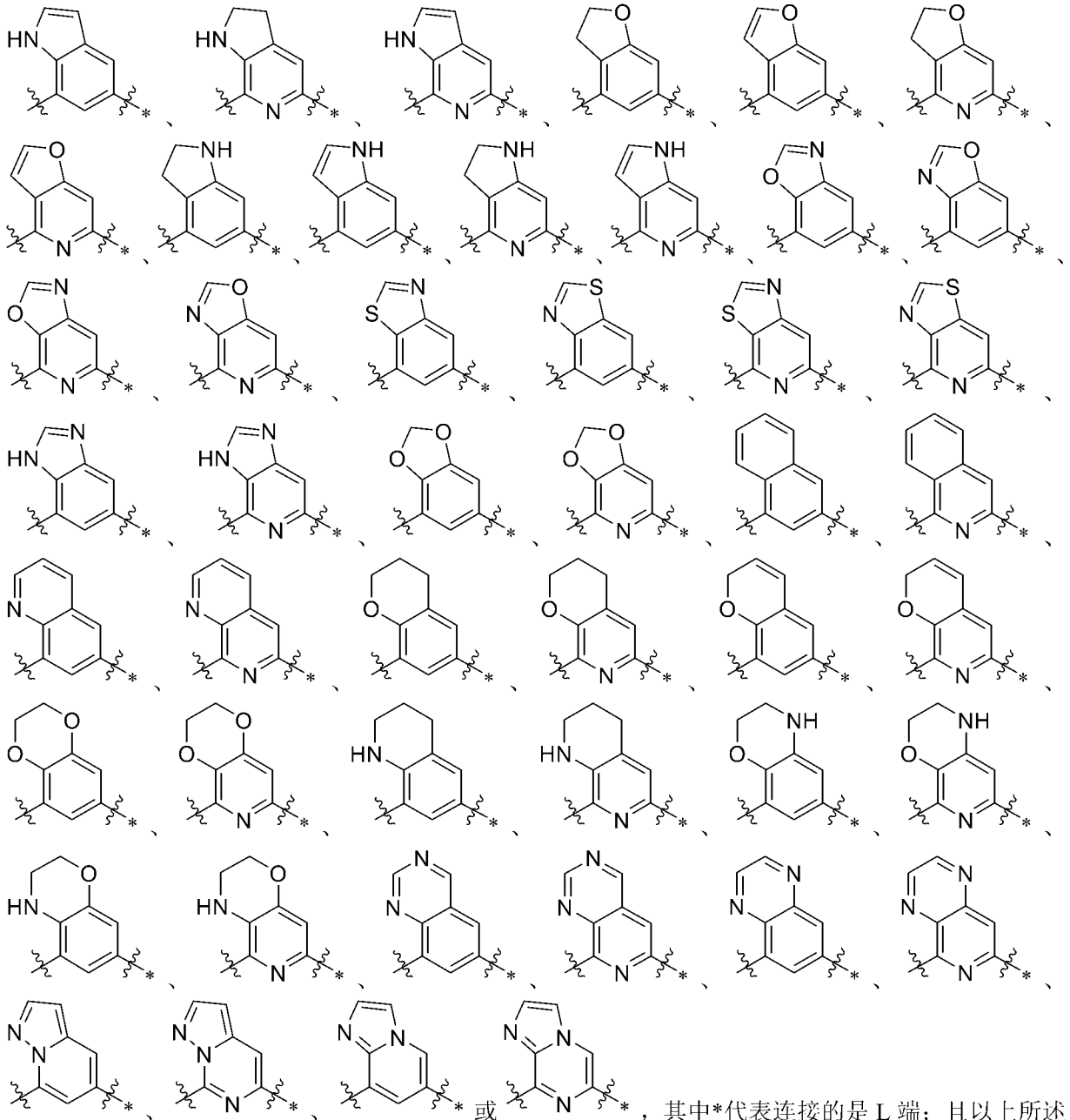
在另一优选例中, 其中所述通式(1)中, 其中所述通式(1)具有以下结构:

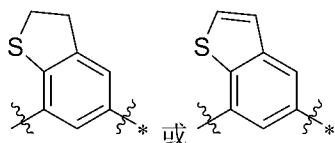


在另一优选例中, 其中所述通式(1)中, A 环为 9-10 元亚环烷基、9-10 元亚杂环烷基、9-10 元亚杂芳基或 10 元亚芳基, 其中所述 9-10 元亚环烷基、9-10 元亚杂环烷基、9-10 元亚杂芳基或 10 元亚芳基可任选被 0、1、2 或 3 个下列基团取代: H、F、Cl、Br、-C₁₋₄ 烃基、-C₁₋₄ 卤代烃基或 -O-C₁₋₄ 烃基。

在另一优选例中, 其中所述通式(1)中, A 环为:



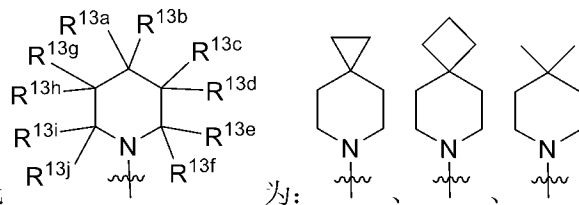


15 在另一优选例中，其中所述通式(1)中，A 环为：，其中*代表连接的是 L 端；且以上所述基团可任选被 0、1、2 或 3 个下列基团取代：H、F、Cl、Br、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃ 或 -OCH₂CH₃。

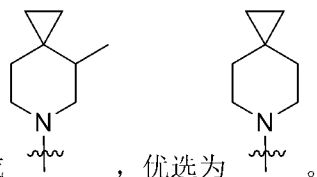
在另一优选例中，其中所述通式(1)中，R³ 为 H、甲基或乙基，优选为 H。

20 在另一优选例中，其中所述通式(1)中，其中 R^{13c}、R^{13d}、R^{13e}、R^{13f}、R^{13g}、R^{13h}、R¹³ⁱ、R^{13j}、R^{13k} 和 R^{13l} 各自独立为 H、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基；并且 R^{13a} 和 R^{13b} 对中的 R^{13a} 和 R^{13b} 与它们各自连接的碳原子可以组合形成螺接到 R⁸ 环的饱和 3 元、4 元或 5 元单环；其中所述环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子；优选，R^{13c}、R^{13d}、R^{13e}、R^{13f}、R^{13g}、R^{13h}、R¹³ⁱ、R^{13j}、

R^{13k} 和 R^{13l} 各自独立为 H、甲基或乙基；并且 R^{13a} 和 R^{13b} 对中的 R^{13a} 和 R^{13b} 与它们各自连接的碳原子可以组合形成螺接到 R⁸ 环的环丙基、环丁基或环戊基环。



在另一优选例中，其中所述通式(1)中，结构单元



5 或 ， 优选为 。

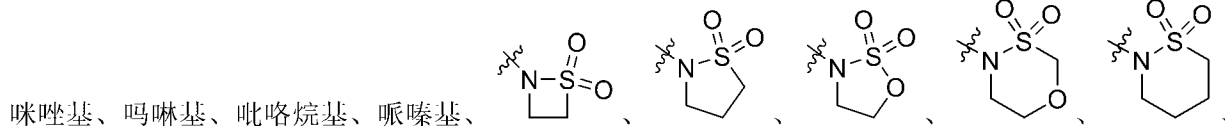
在另一优选例中，其中所述通式(1)中，其中 Z 为化学键、-NH-、-NHSO₂-、-SO₂NH-、-S(=O)(=NH)-、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-(C=O)-、-(C=O)NH-或-NH(C=O)-。

10 在另一优选例中，其中所述通式(1)中，其中 R¹⁰ 选自(a) H；或(b) C₁₋₆ 烷基，所述烷基可任选被 0、1、2 或 3 个下列基团取代：F、Cl、Br、-OH 或 -OCH₃；(c)当所述基团-Z-R¹⁰ 为-N=S(=O)-(R¹⁰)₂，其中所述两个 R¹⁰ 可以与它们各自连接的硫原子组合以形成含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0 或 1 个选自 O 和 S 的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环，其被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代：F、Cl、Br、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、-C₁₋₆ 亚烷基 OH、-OH、-OCH₃、-NH₂ 或氧代；或(d) C₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 烷基可任选被 1、2 或 3 个下列基团取代：-OC(=O)C₁₋₅ 烷基，其中所述 C₁₋₅ 烷基可任选被 1 或 2 个下列基团取代：-OH 或 -NH₂；且所述 C₁₋₆ 烷基可任选被 0、1、2 或 3 个下列基团取代：F、Cl、Br、-OH 或 -OCH₃。

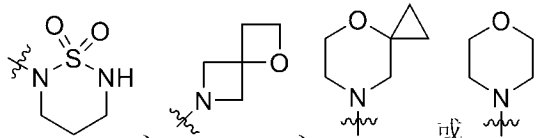
20 在另一优选例中，其中所述通式(1)中，其中 R¹ 为-CN 或基团-Z-R¹⁰，其中 Z 为化学键、-NH-、-NHSO₂-、-SO₂NH-、-S(=O)(=NH)-、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-(C=O)-、-(C=O)NH-或-NH(C=O)-；并且 R¹⁰ 选自：

(a)H；

(b)环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、氮杂环丁烷基、



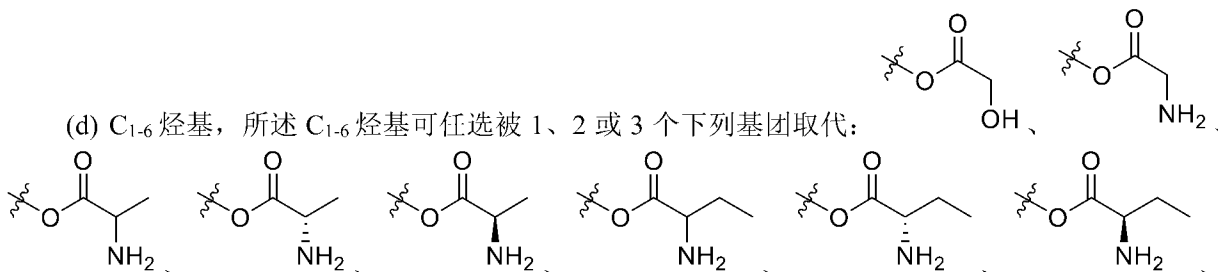
咪唑基、吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基、

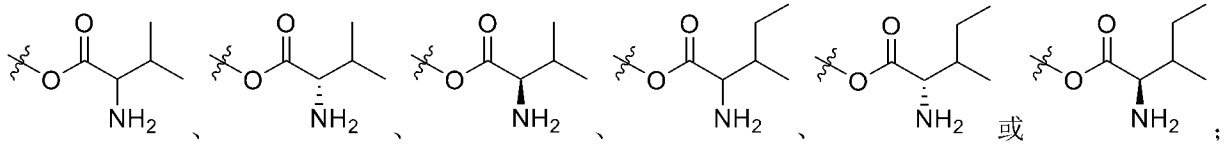


25 或 ， 并且其中每个所述环可各自独立任选被 0、1、2 或 3 个下列基团取代：OH、F、甲基、-CH₂OH、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OC(CH₃)₃、NH₂、CN 和氧代；优选为氧杂环丁烷基、环丙基；

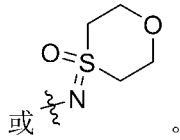
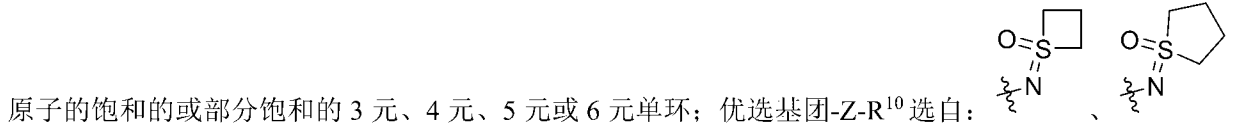
(c)被 0、1、2 或 3 个 OH、F、-C(=O)OCH₃、-NH₂、-NH(CH₃)或-N(CH₃)₂ 取代的 C₁₋₆ 烷基；优选为被 0、1、2 或 3 个 OH 基团取代的 C₁₋₆ 烷基；更优选为被 1 个 OH 基团取代的 C₁₋₆ 烷基。或

30 (d) C₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 烷基可任选被 1、2 或 3 个下列基团取代：

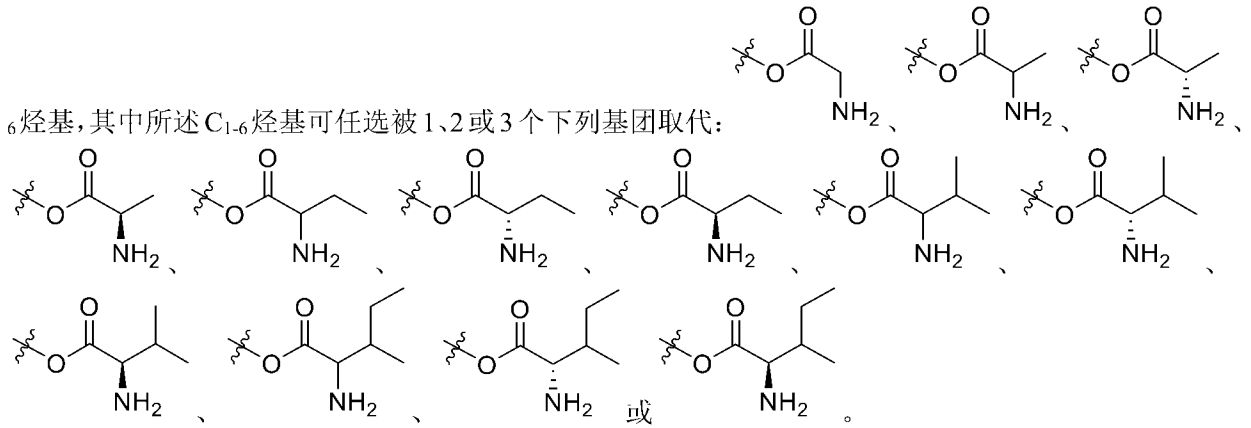




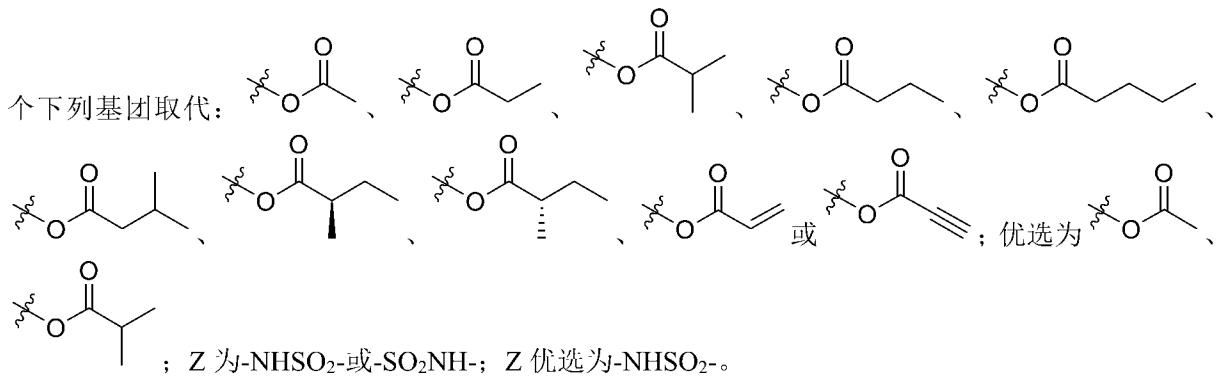
5 在另一优选例中，其中所述通式(1)中，其中所述基团-Z-R¹⁰ 为-N=S(=O)-(R¹⁰)₂，其中两个 R¹⁰ 对可以与它们各自连接的硫原子组合以形成含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的



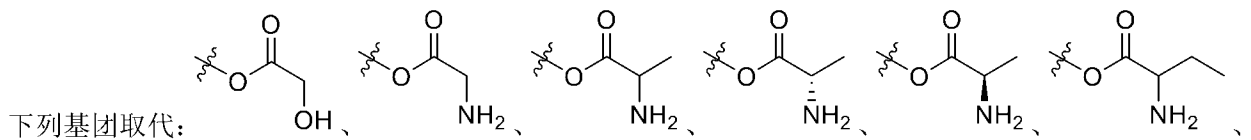
10 在另一优选例中，其中所述通式(1)中，其中 R¹ 为基团-Z-R¹⁰，其中 Z 为-NHSO₂-或-SO₂NH-；并且 R¹⁰ 为氧杂环丁烷基、环丙基；或 R¹⁰ 为被 0、1、2 或 3 个 OH 基团取代的 C₁₋₆ 烃基；或 R¹⁰ 为 C₁₋

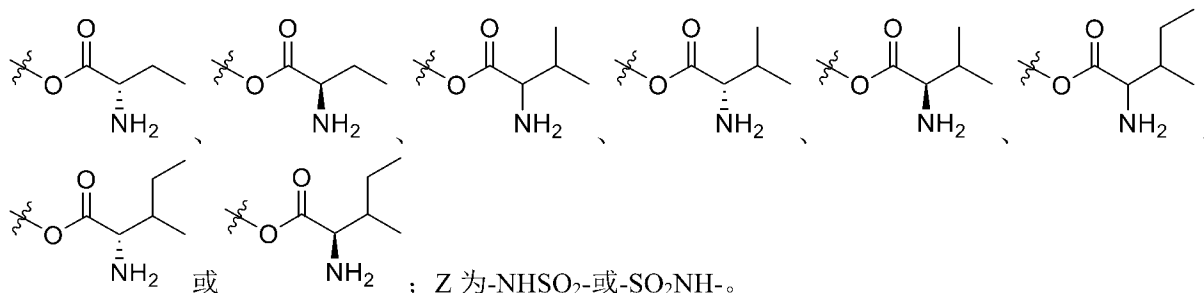


15 在另一优选例中，其中所述通式(1)中，其中 R¹⁰ 选自 C₁₋₆ 烃基，所述烃基可任选被 0、1、2 或 3



20 在另一优选例中，其中所述通式(1)中，其中 R¹⁰ 选自 C₁₋₆ 烃基，所述烃基可任选被 1、2 或 3 个





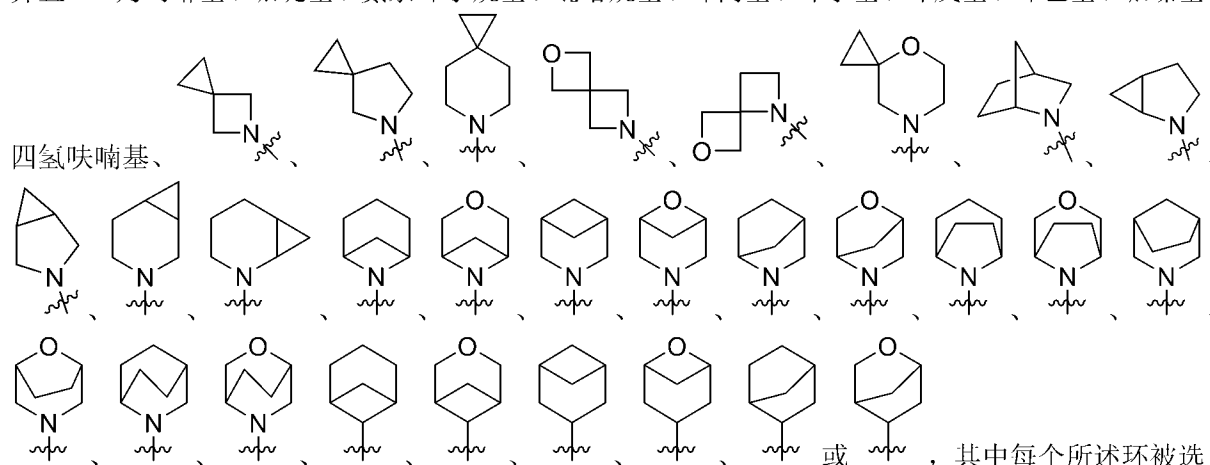
5 在另一优选例中, 其中所述通式(1)中, 其中 R² 为卤素或基团-Y-R¹², 其中 Y 为化学键、-NH-、-NH-(CH₂)₀₋₄-或-O-(CH₂)₀₋₄-; 并且 R¹² 为含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0 或 1 个选自 O 和 S 的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环或 4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元、11 元或 12 元双环, 其中所述单环和双环可各自独立任选被 0、1、2 或 3 个下列基团取代: F、Cl、Br、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、-OH、-OC₁₋₄ 卤代烷基、CN、R¹⁴ 和氧代; 或 R¹² 为 C₁₋₆ 烷基, 所述烷基可任选被 0、1、2、3、4 或 5 个下列基团取代: F、Cl、Br、-OH、-OC₁₋₄ 卤代烷基或 CN。

10

在另一优选例中, 其中所述通式(1)中, 其中 R² 为饱和 5 元或 6 元单环, 其中每个所述环含有 0、1 或 2 个 N 原子和 0 或 1 个 O 原子, 并且其中每个所述环被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代: F、Cl、Br、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、-OH、-OC₁₋₄ 卤代烷基、CN、R¹⁴ 和氧代。

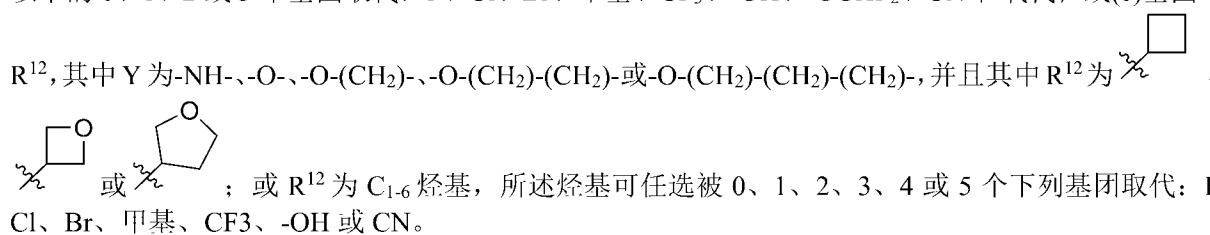
15

在另一优选例中, 其中所述通式(1)中, 其中 R² 为(a)卤素; (b)基团-Y-R¹², 其中 Y 为化学键; 并且 R¹² 为吗啉基、哌啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、哌嗪基、



20

以下的 0、1、2 或 3 个基团取代: F、Cl、Br、甲基、CF₃、-OH、-OCHF₂、CN 和氧代; 或(c)基团-Y-



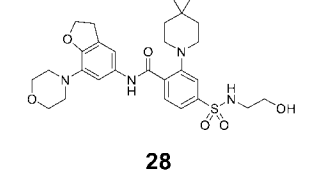
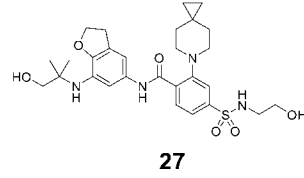
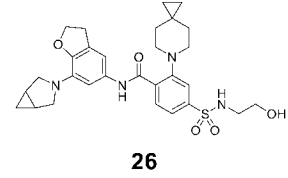
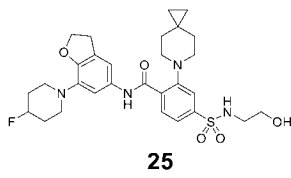
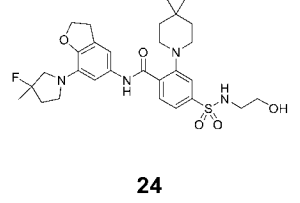
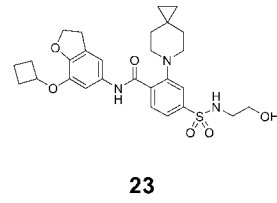
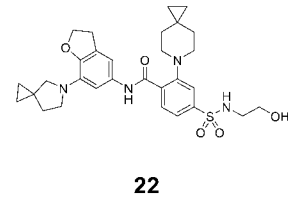
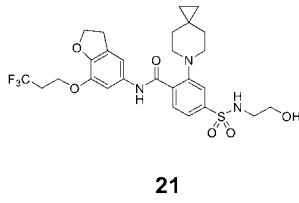
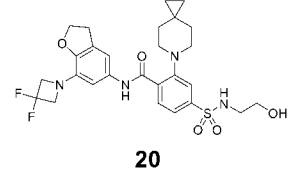
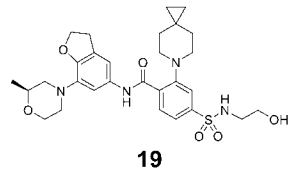
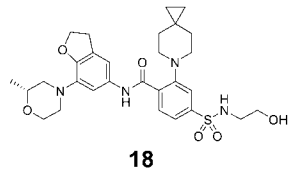
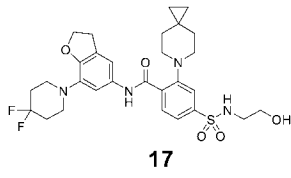
25

在另一优选例中, 其中所述通式(1)中, 其中 R² 为吗啉基或哌啶基, 所述吗啉基和哌啶基可任选被 0、1、2 或 3 个下列基团取代: F、Cl、Br、甲基、CF₃、-OH、-OCHF₂ 和 CN。

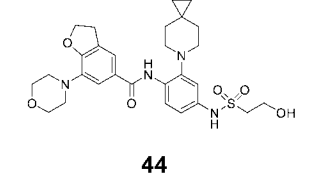
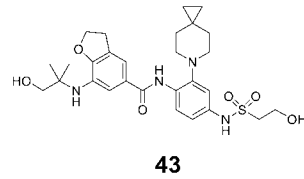
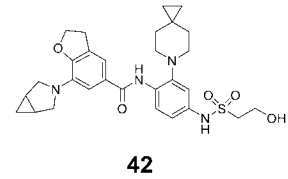
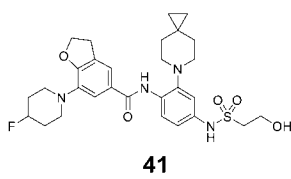
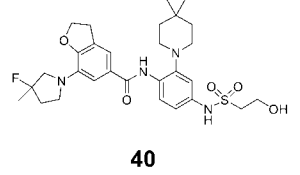
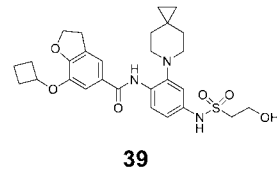
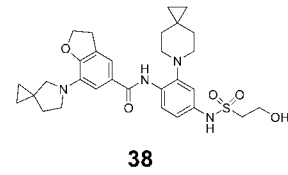
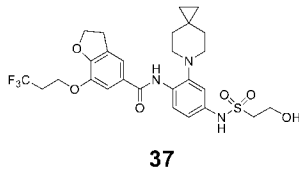
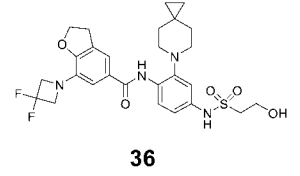
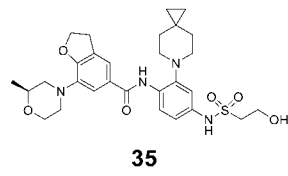
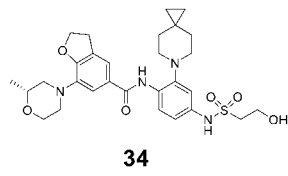
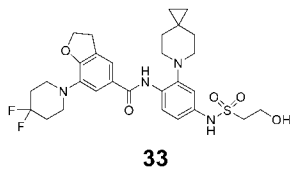
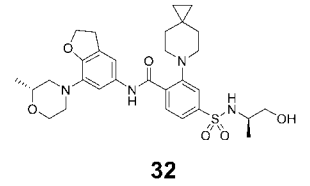
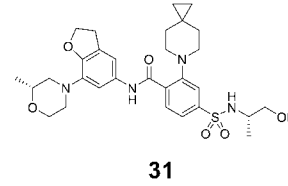
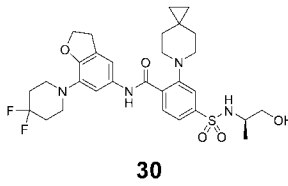
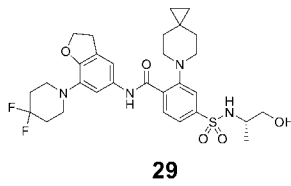
在另一优选例中, 其中所述通式(1)中, 其中 R² 为被 1、2 或 3 个氟基团取代的哌啶基。

30

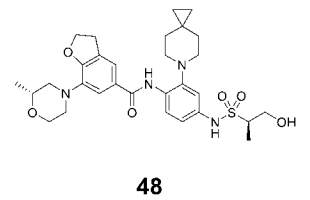
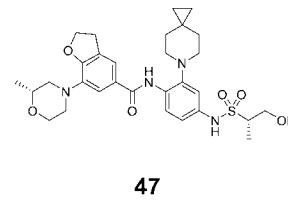
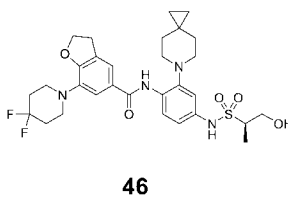
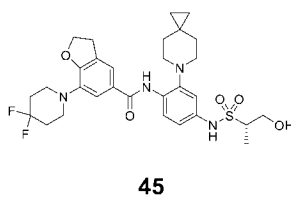
在另一优选例中, 其中所述通式(1)中, 其中 R² 为:

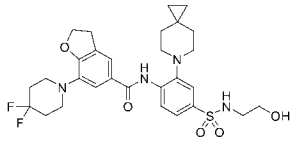


5

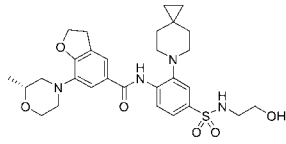


10

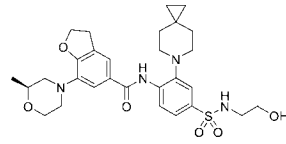




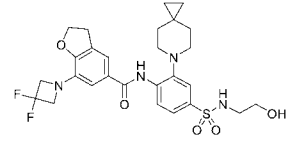
49



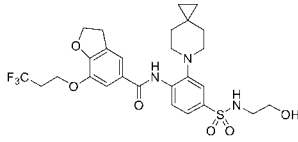
50



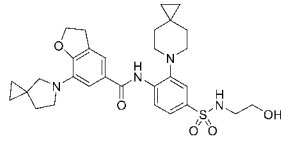
51



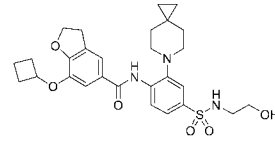
52



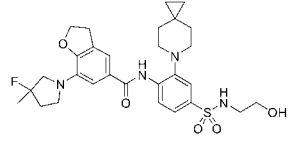
53



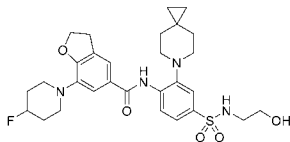
54



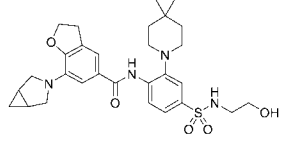
55



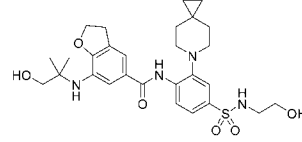
56



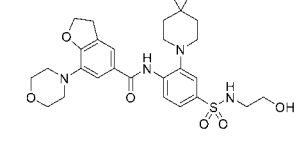
57



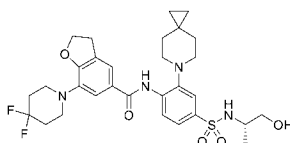
58



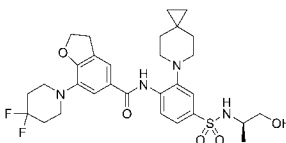
59



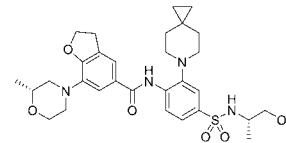
60



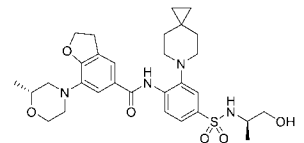
61



62

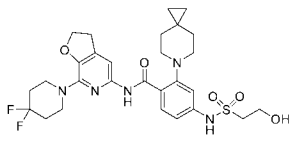


63

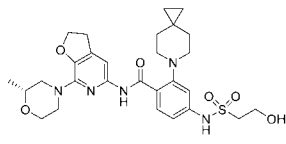


64

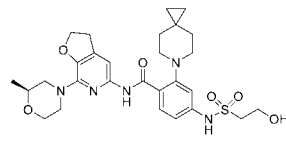
5



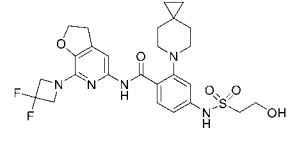
65



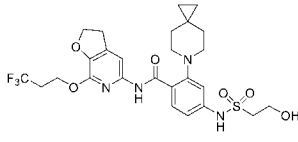
66



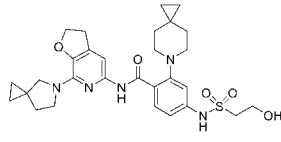
67



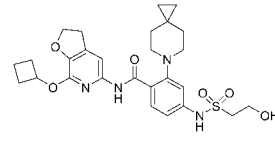
68



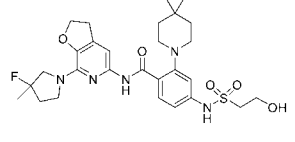
69



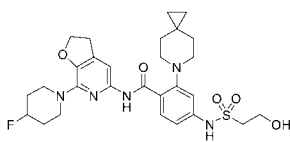
70



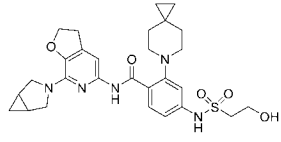
71



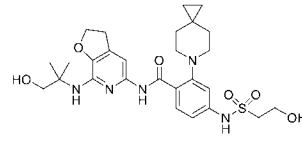
72



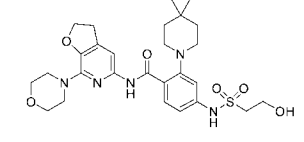
73



74

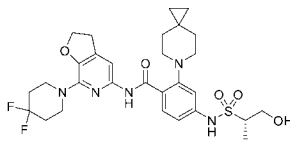


75

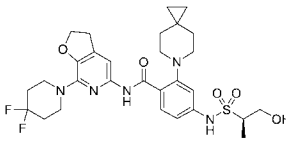


76

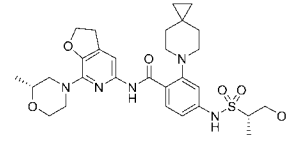
10



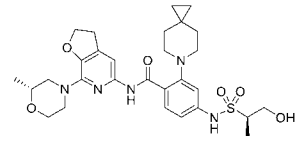
77



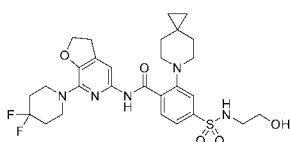
78



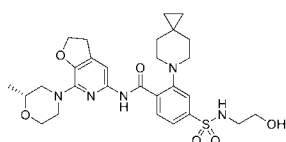
79



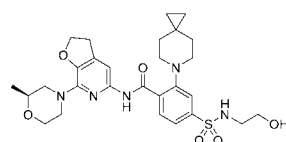
80



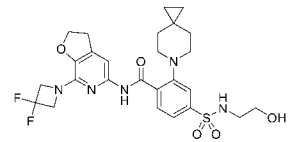
81



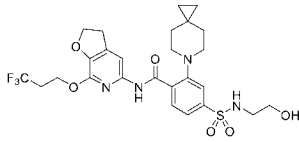
82



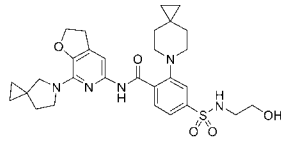
83



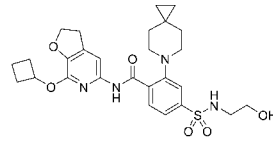
84



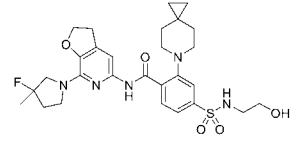
85



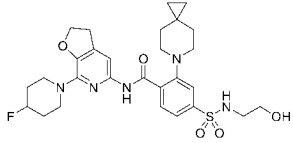
86



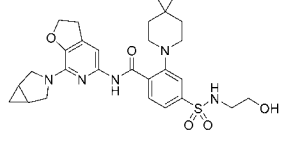
87



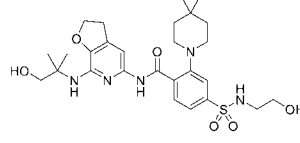
88



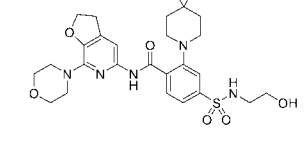
89



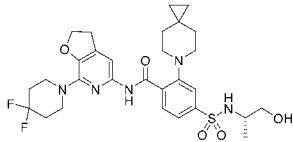
90



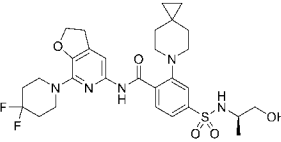
91



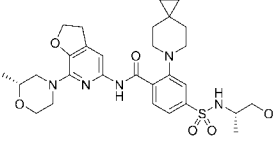
92



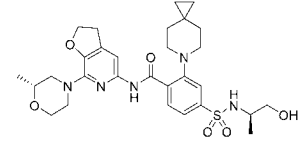
93



94

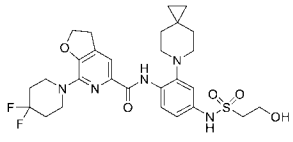


95

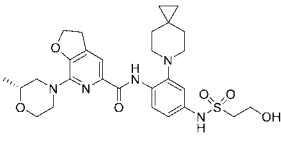


96

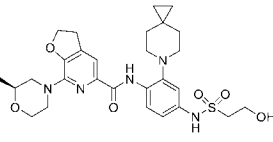
5



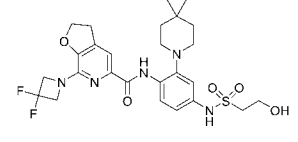
97



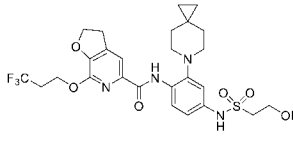
98



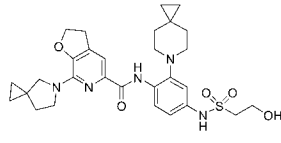
99



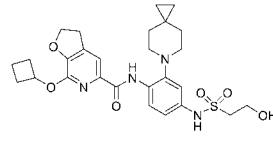
100



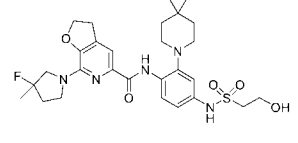
101



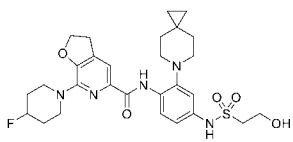
102



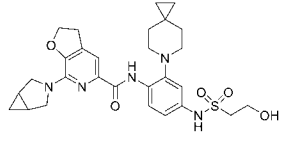
103



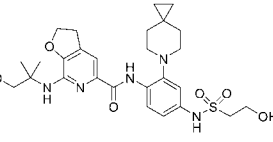
104



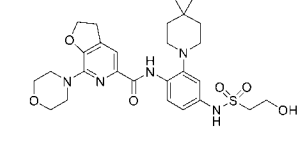
105



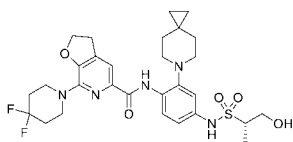
106



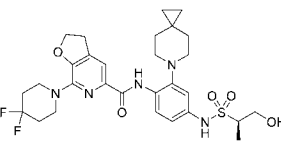
107



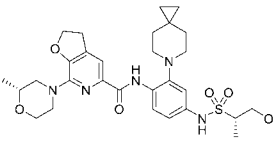
108



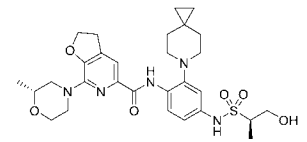
109



110

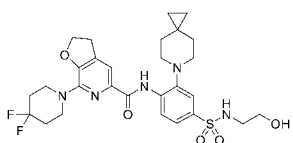


111

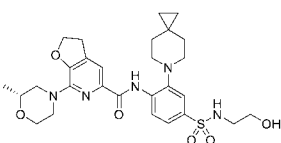


112

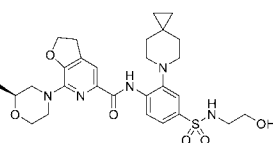
10



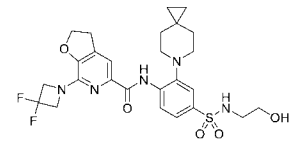
113



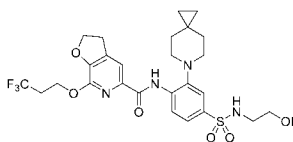
114



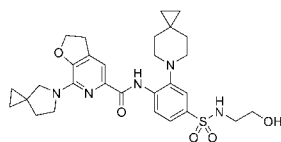
115



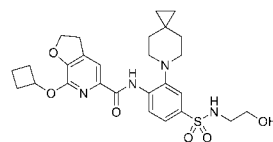
116



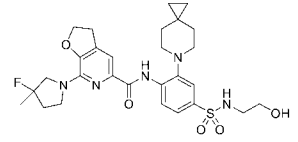
117



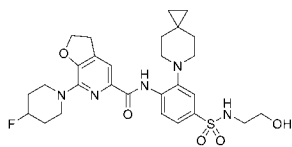
118



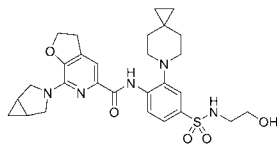
119



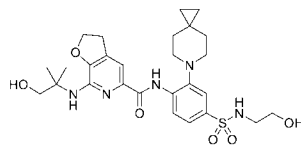
120



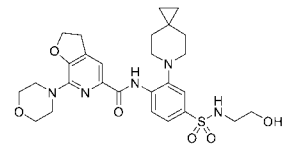
121



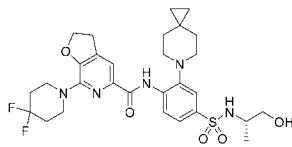
122



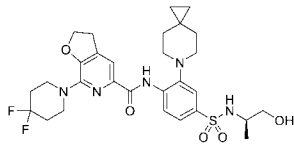
123



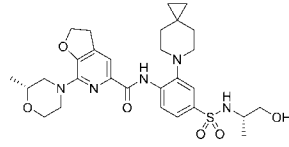
124



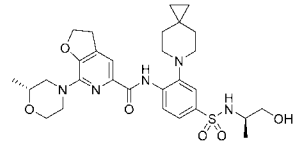
125



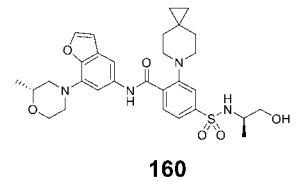
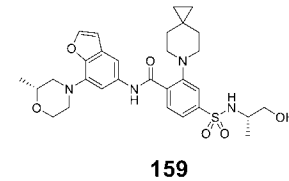
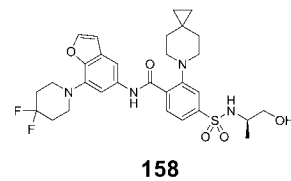
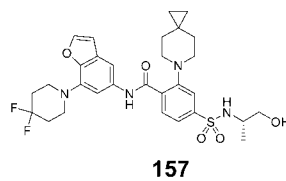
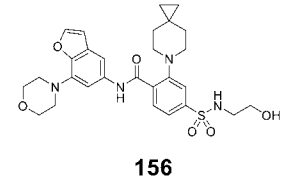
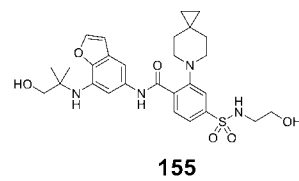
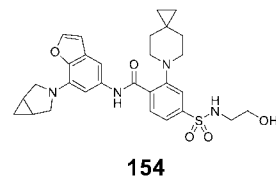
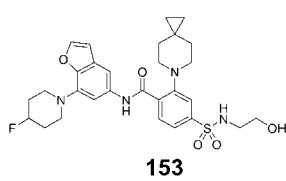
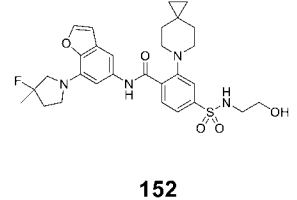
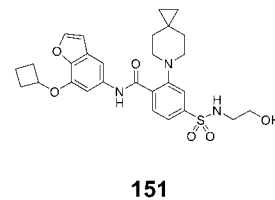
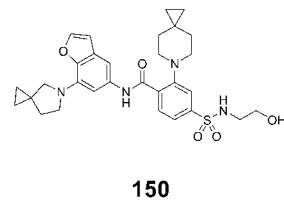
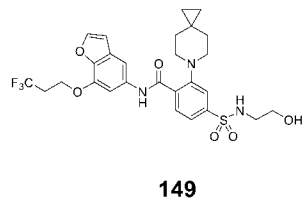
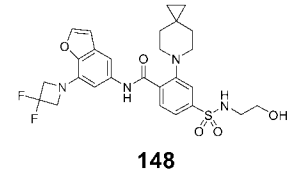
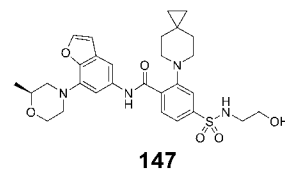
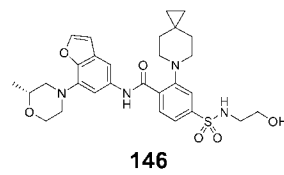
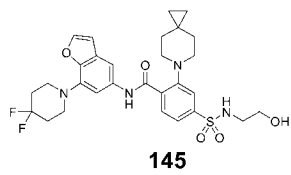
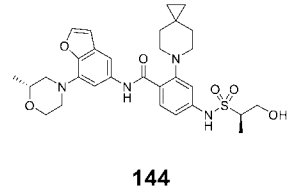
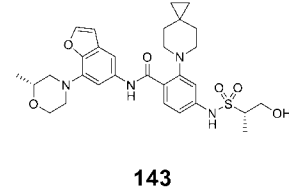
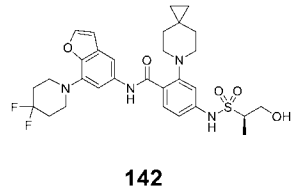
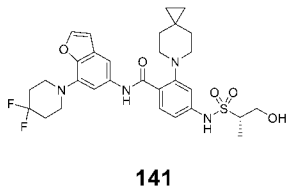
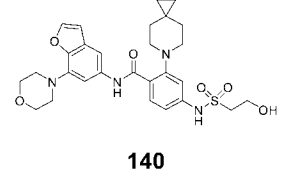
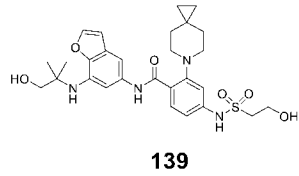
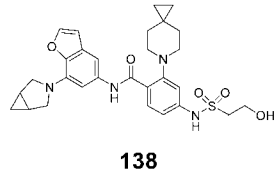
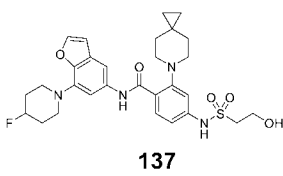
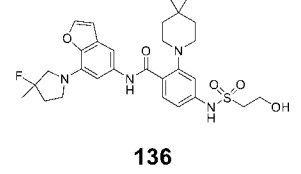
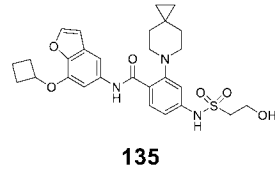
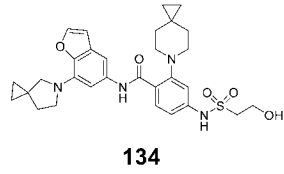
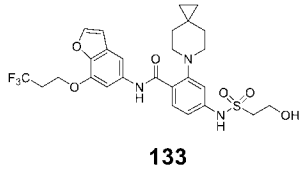
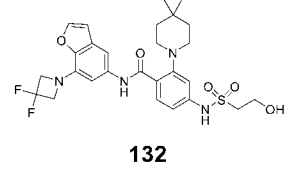
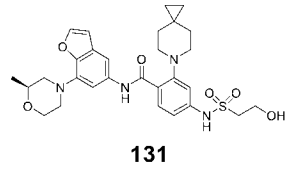
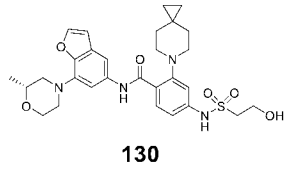
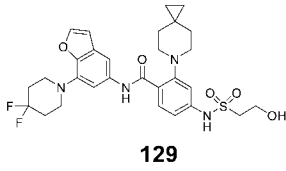
126

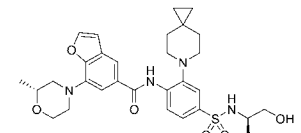
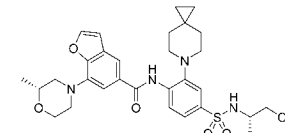
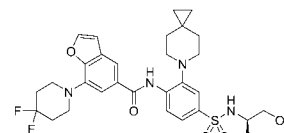
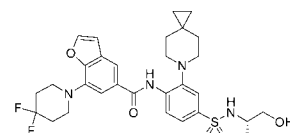
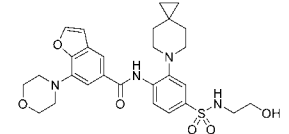
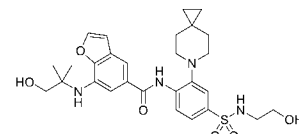
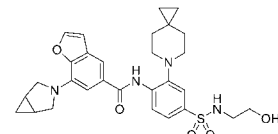
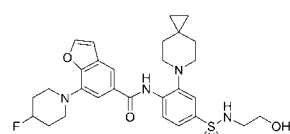
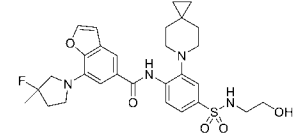
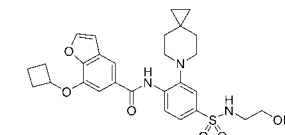
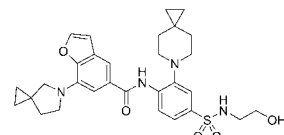
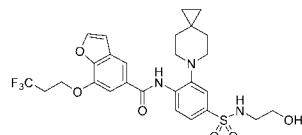
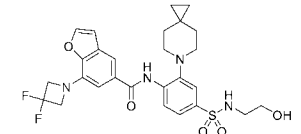
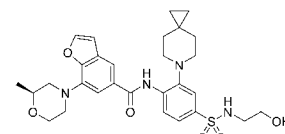
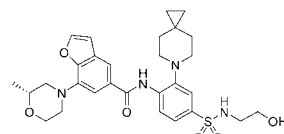
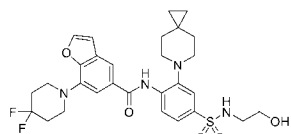
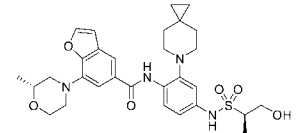
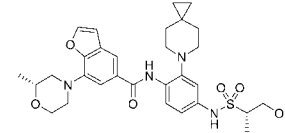
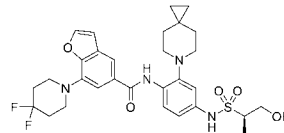
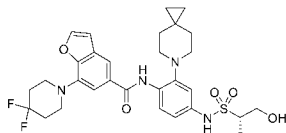
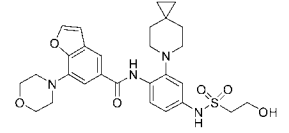
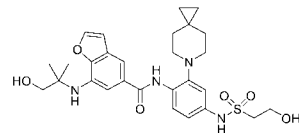
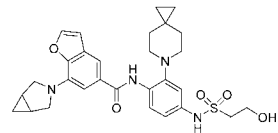
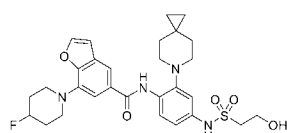
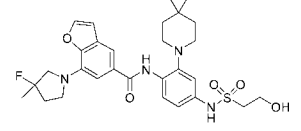
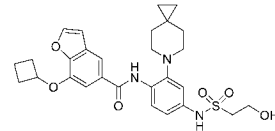
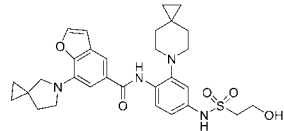
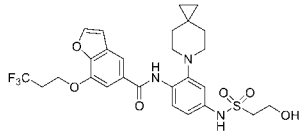
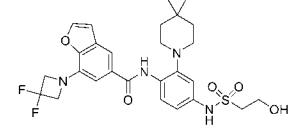
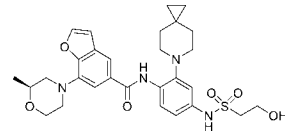
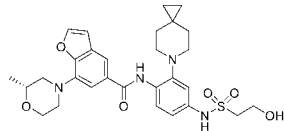
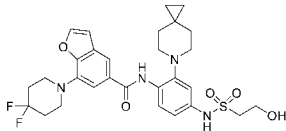


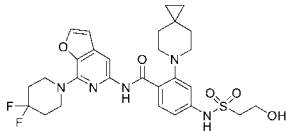
127



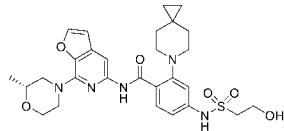
128



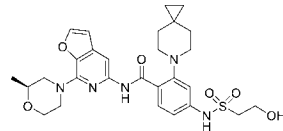




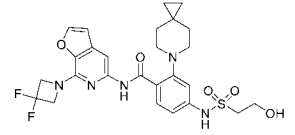
193



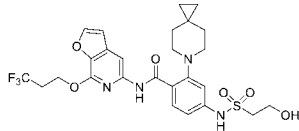
194



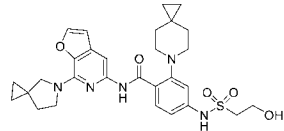
195



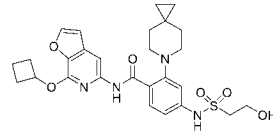
196



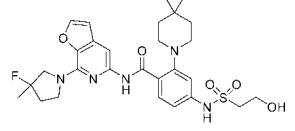
197



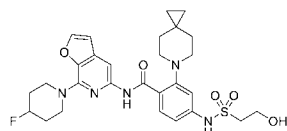
198



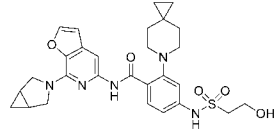
199



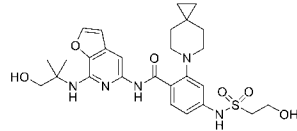
200



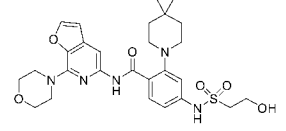
201



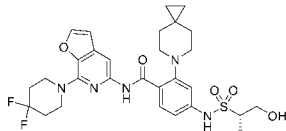
202



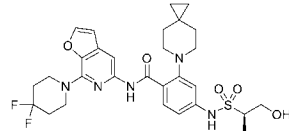
203



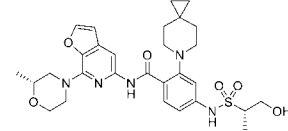
204



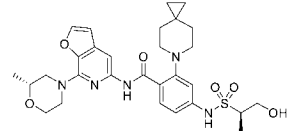
205



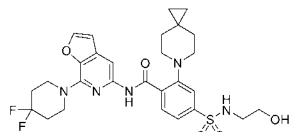
206



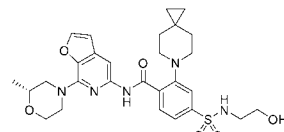
207



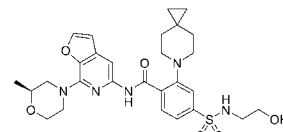
208



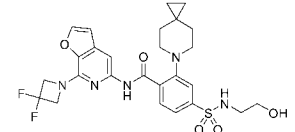
209



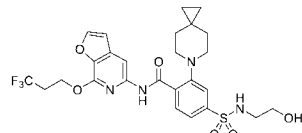
210



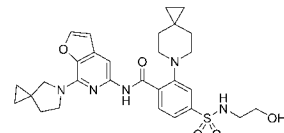
211



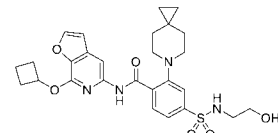
212



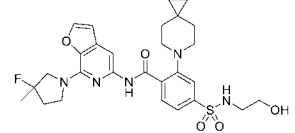
213



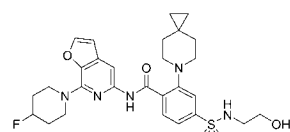
214



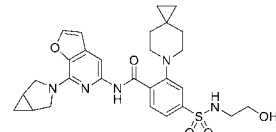
215



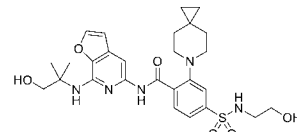
216



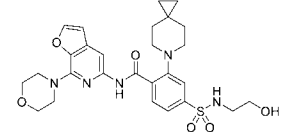
217



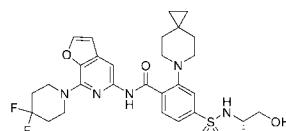
218



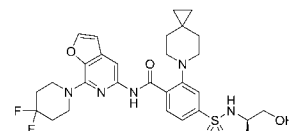
219



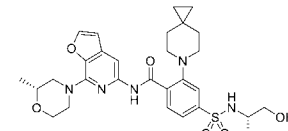
220



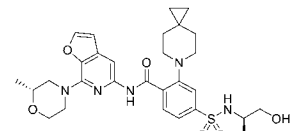
221



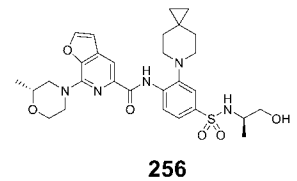
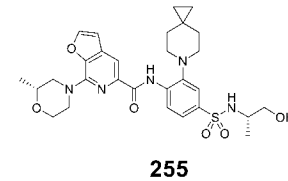
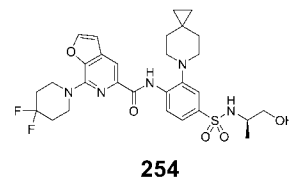
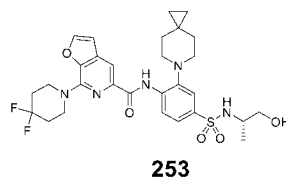
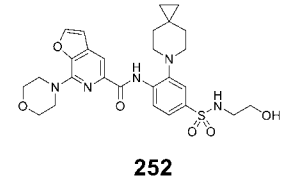
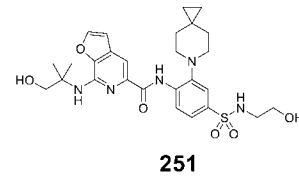
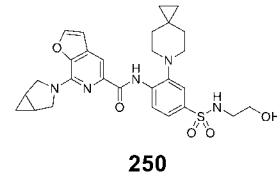
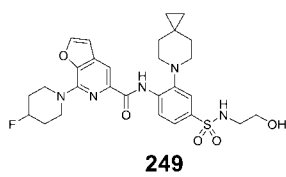
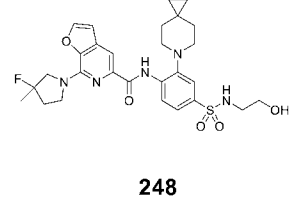
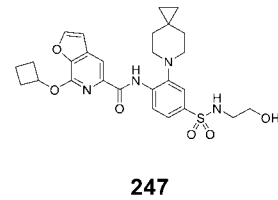
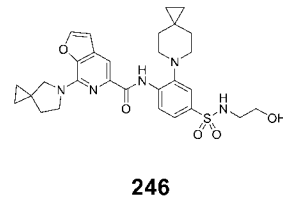
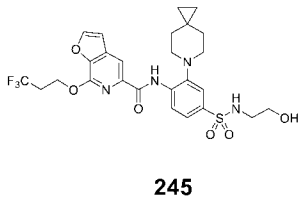
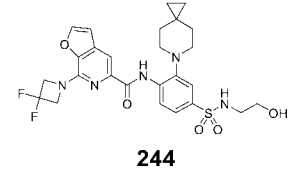
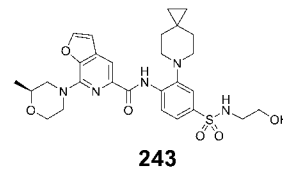
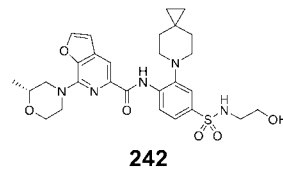
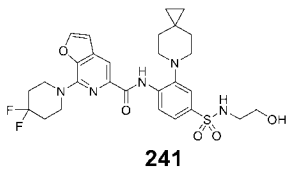
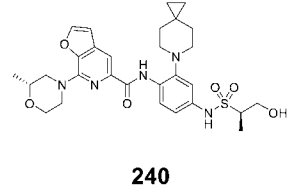
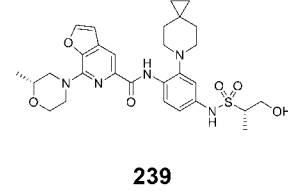
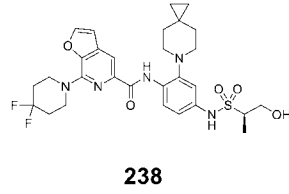
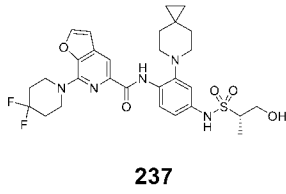
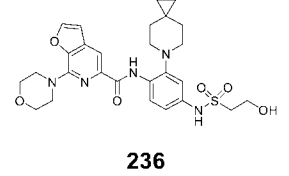
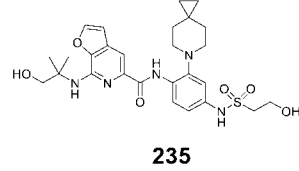
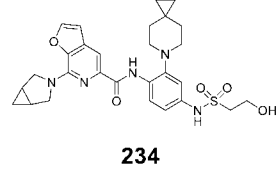
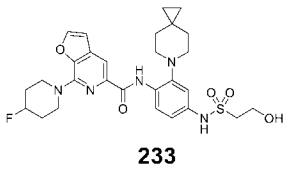
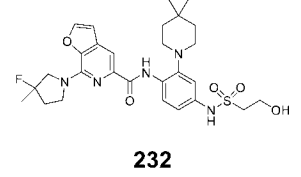
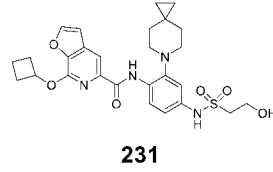
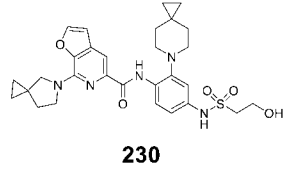
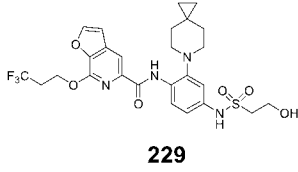
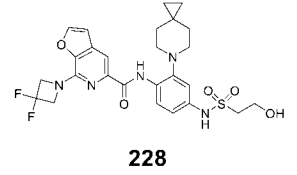
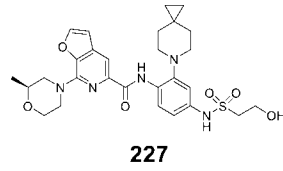
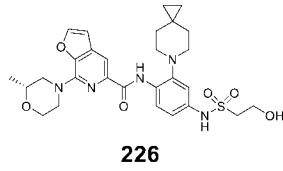
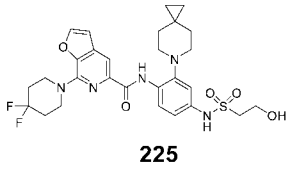
222

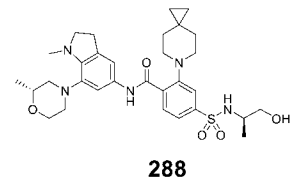
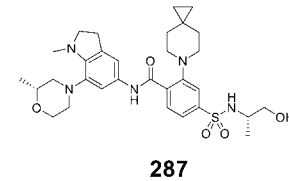
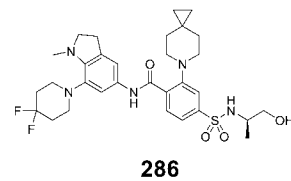
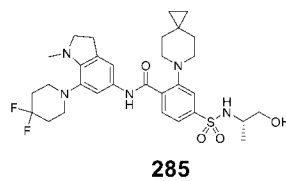
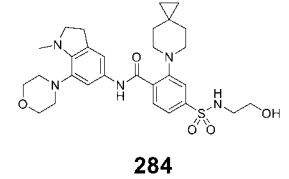
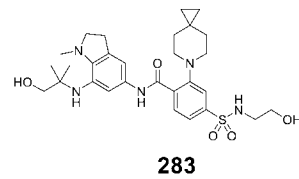
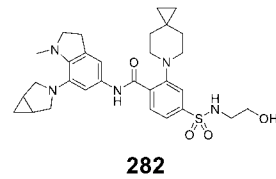
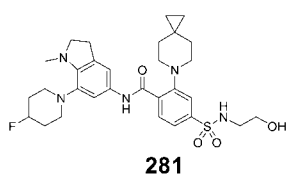
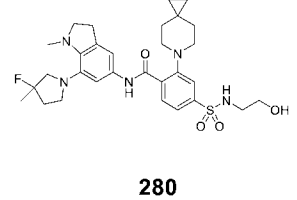
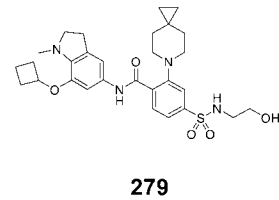
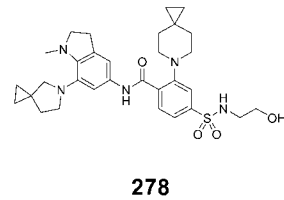
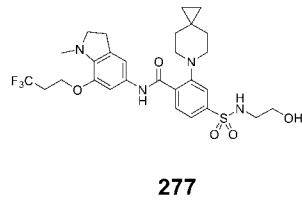
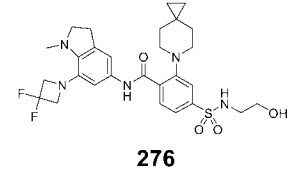
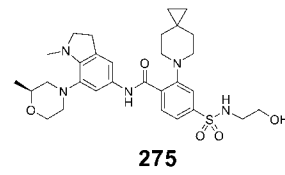
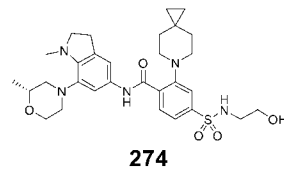
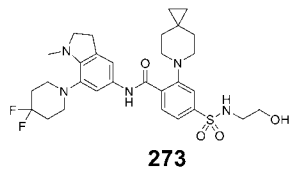
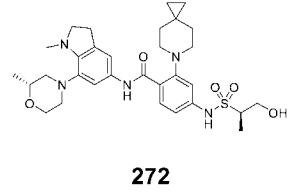
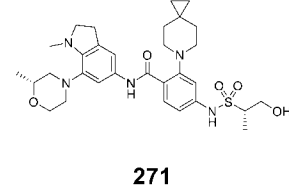
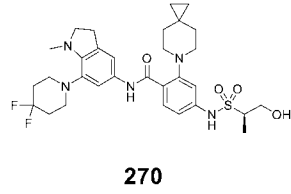
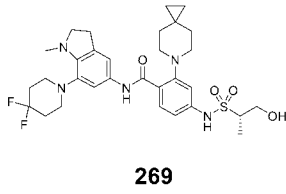
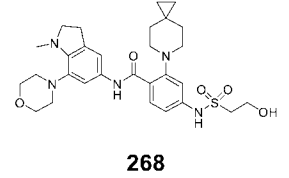
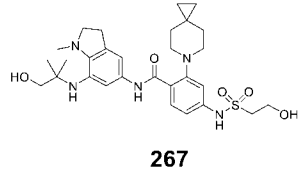
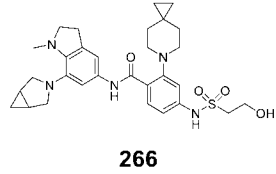
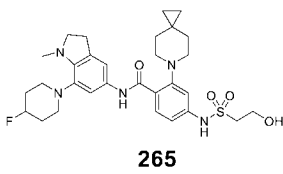
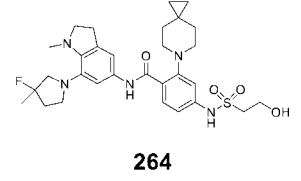
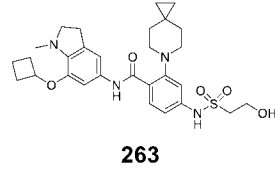
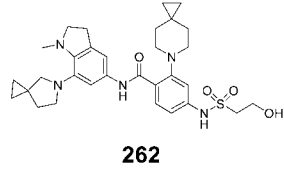
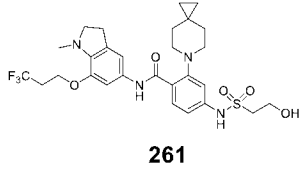
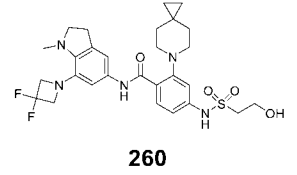
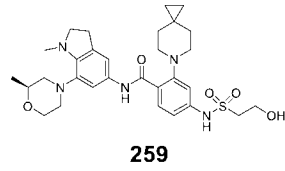
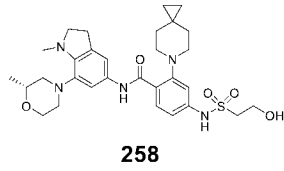
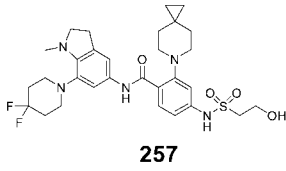


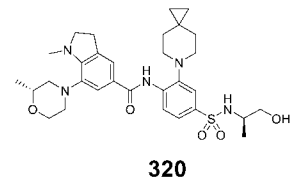
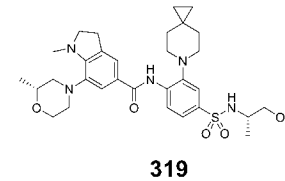
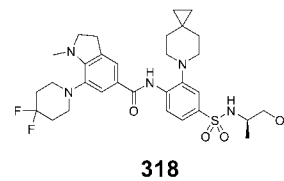
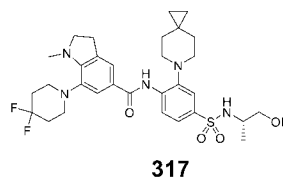
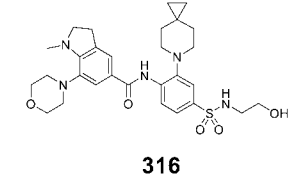
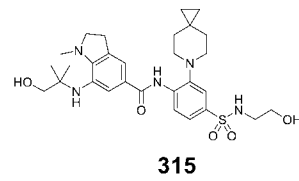
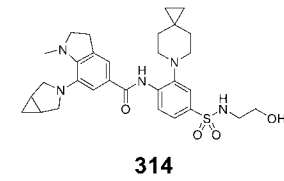
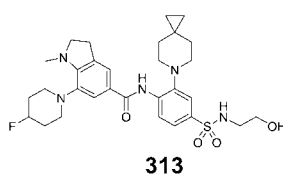
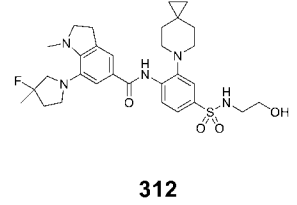
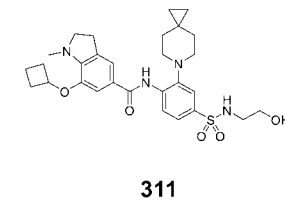
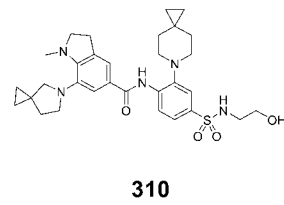
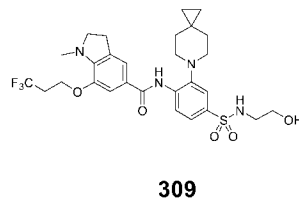
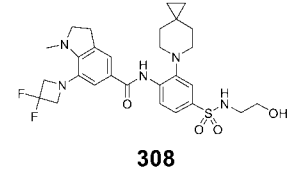
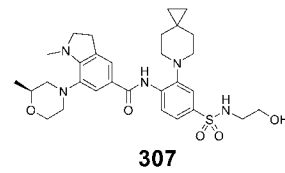
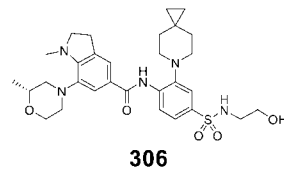
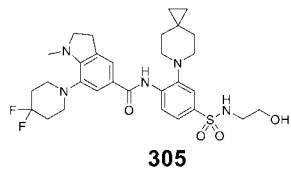
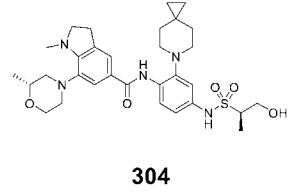
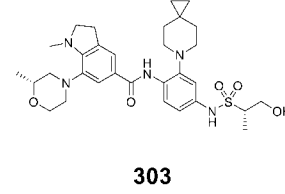
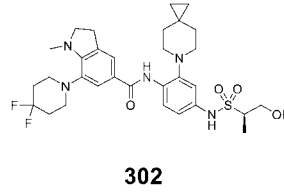
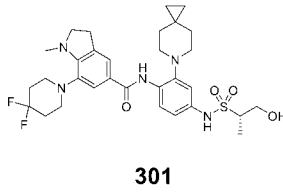
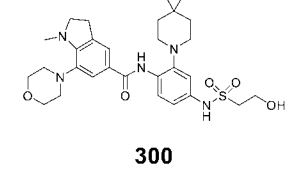
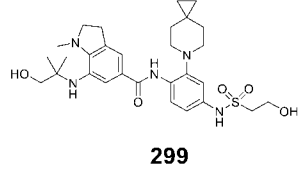
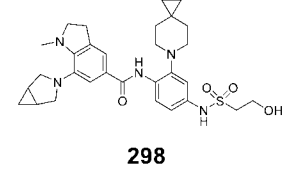
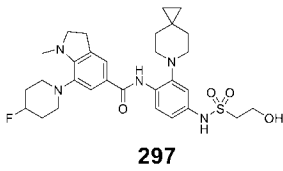
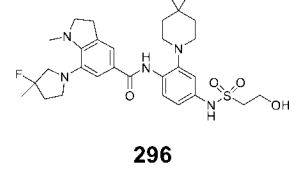
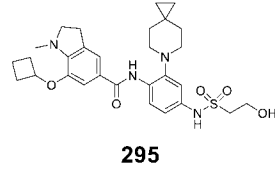
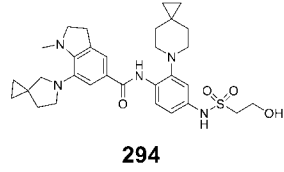
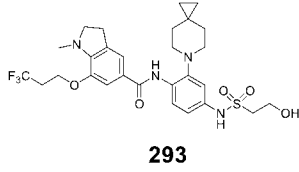
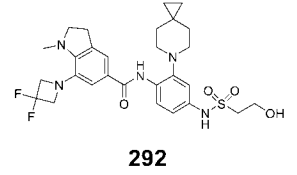
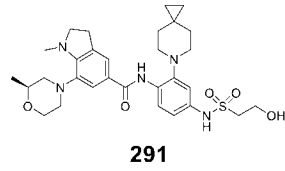
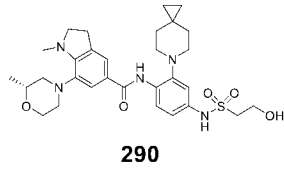
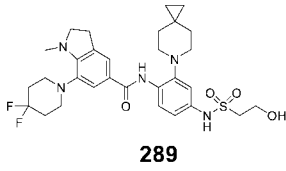
223

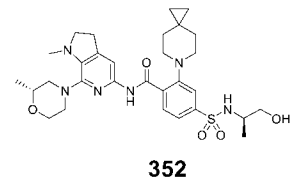
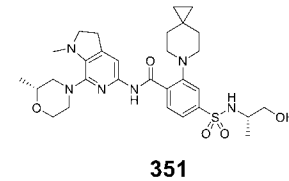
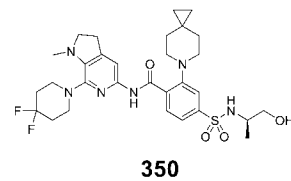
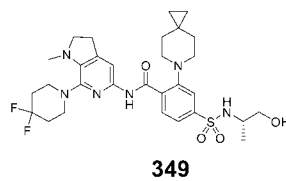
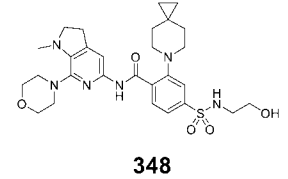
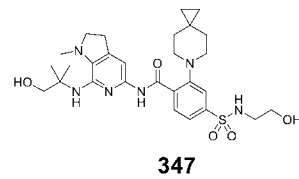
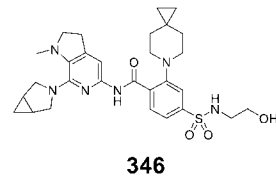
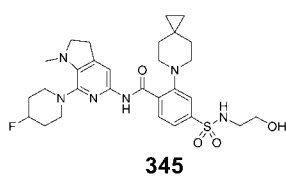
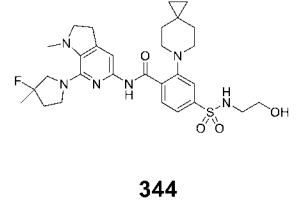
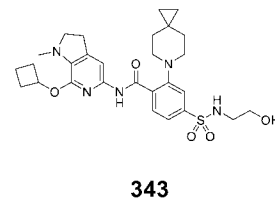
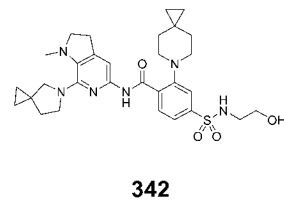
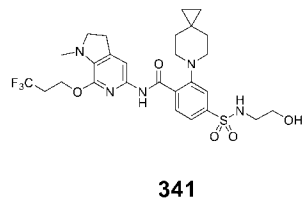
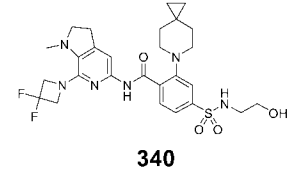
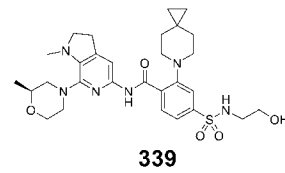
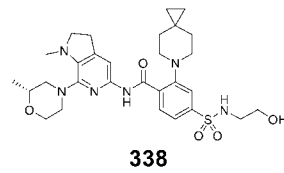
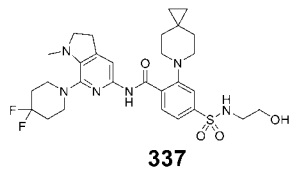
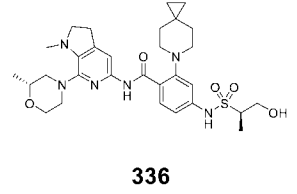
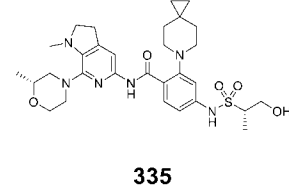
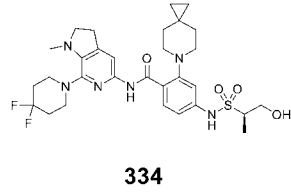
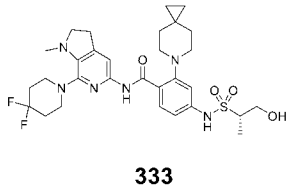
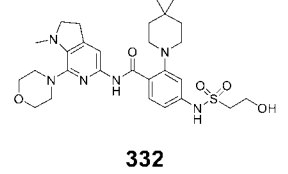
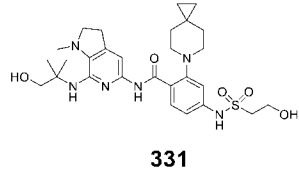
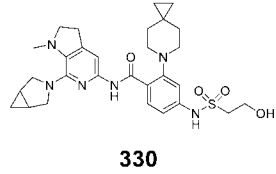
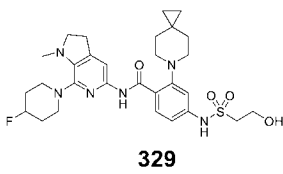
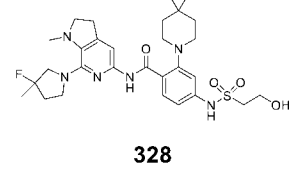
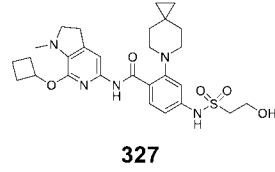
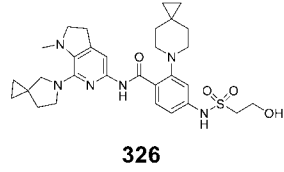
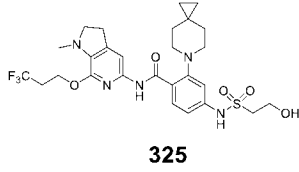
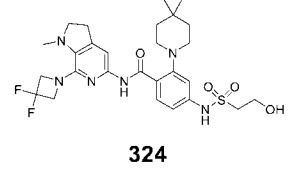
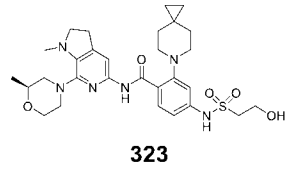
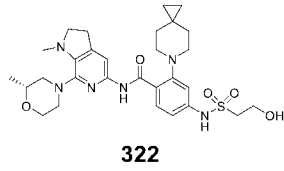
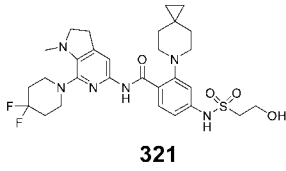


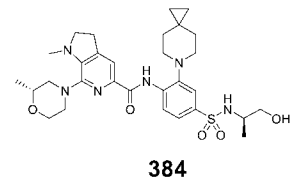
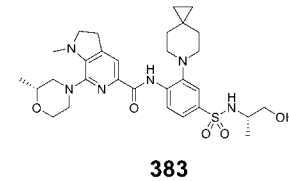
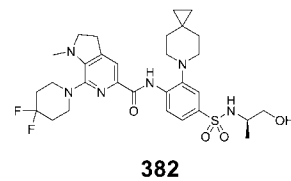
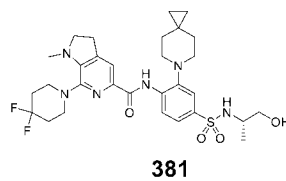
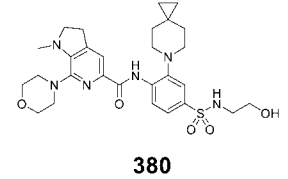
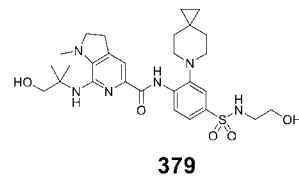
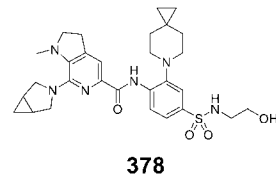
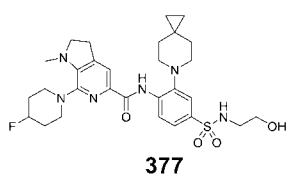
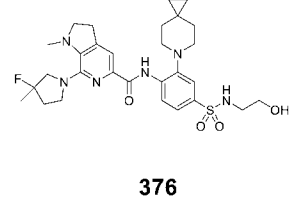
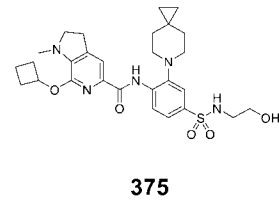
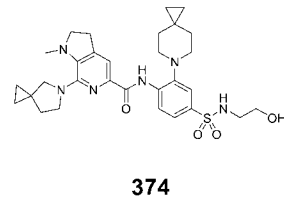
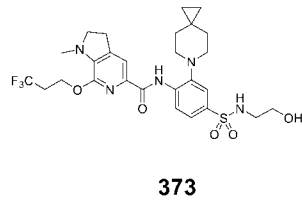
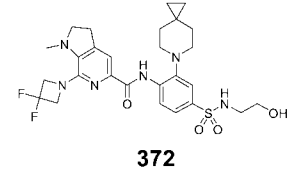
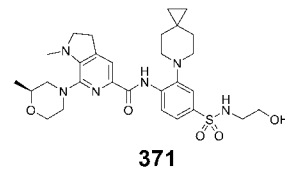
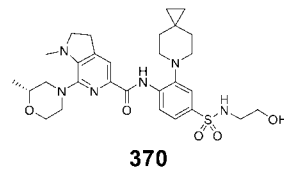
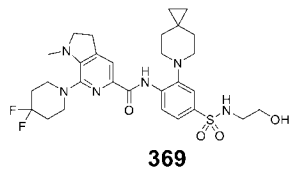
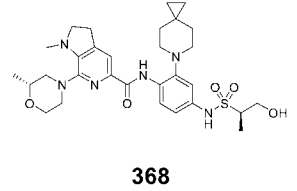
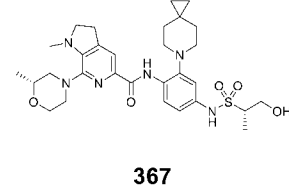
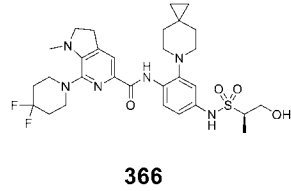
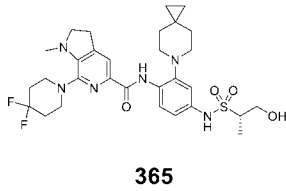
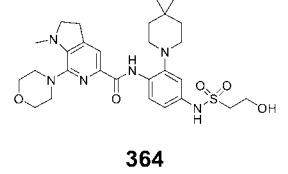
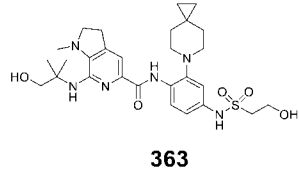
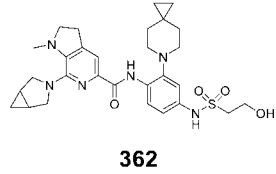
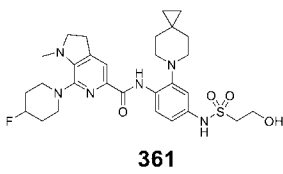
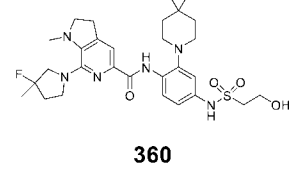
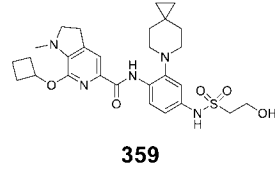
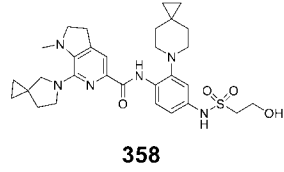
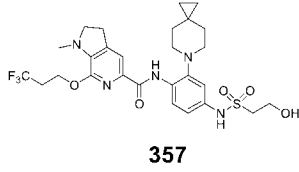
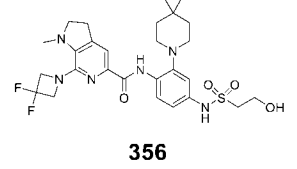
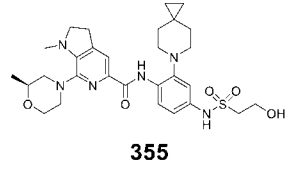
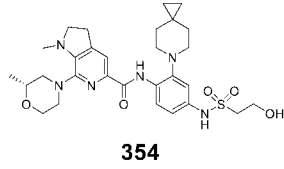
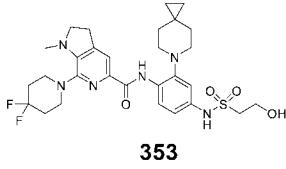
224

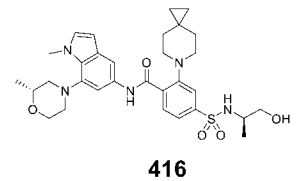
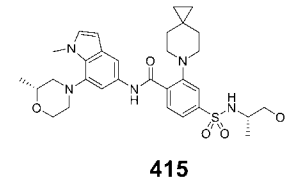
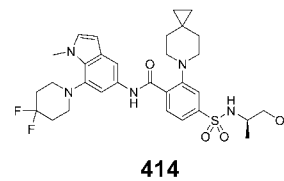
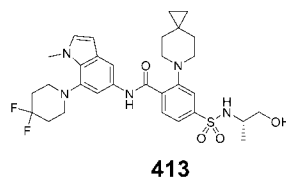
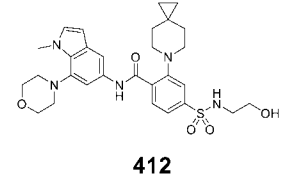
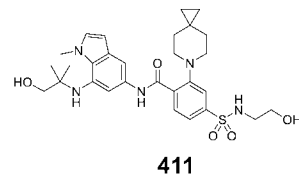
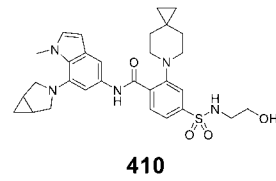
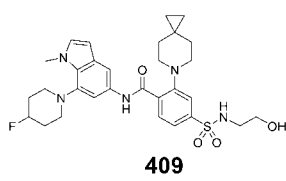
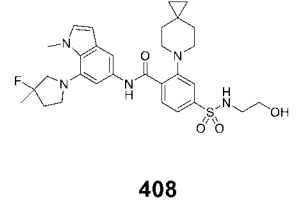
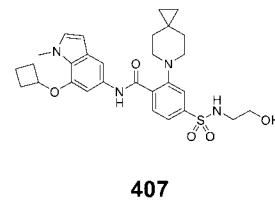
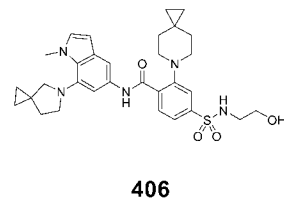
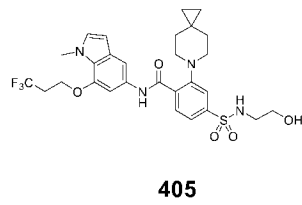
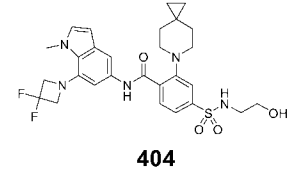
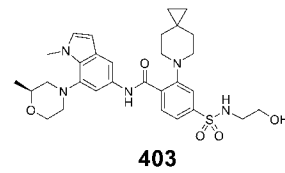
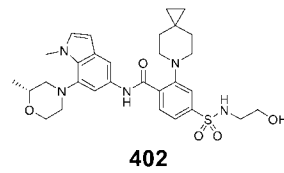
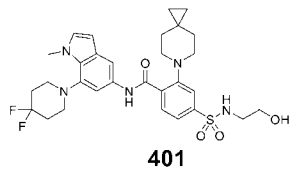
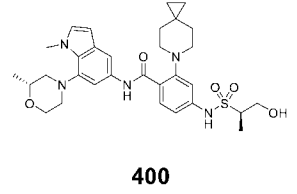
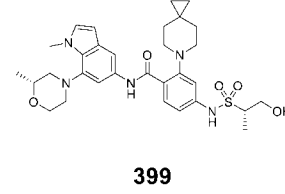
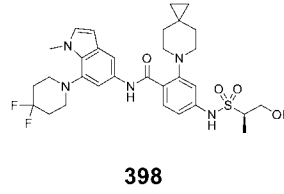
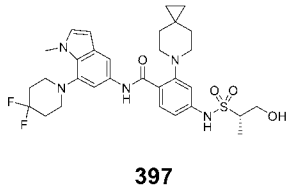
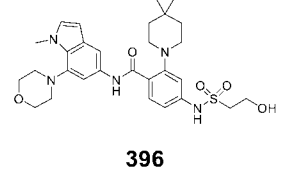
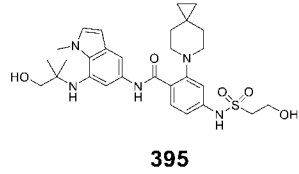
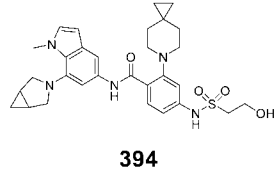
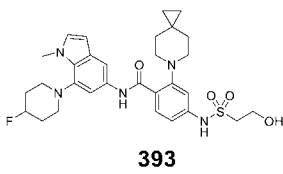
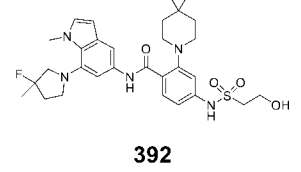
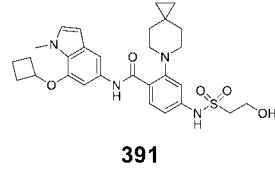
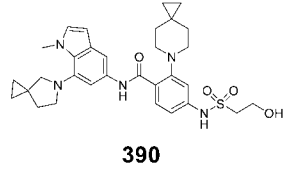
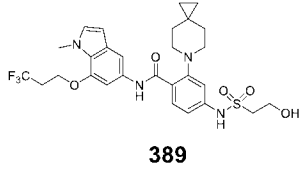
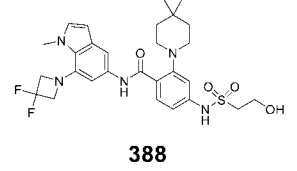
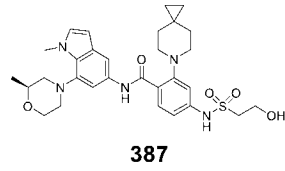
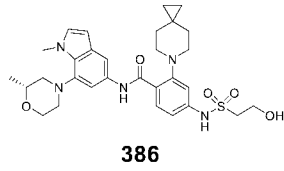
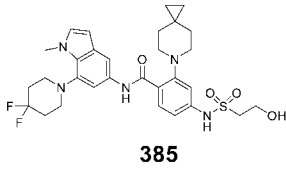


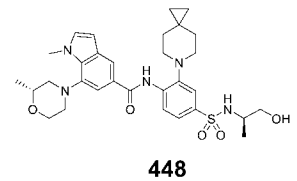
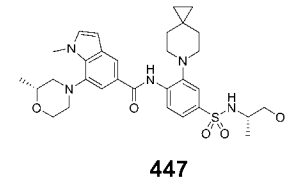
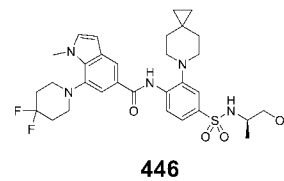
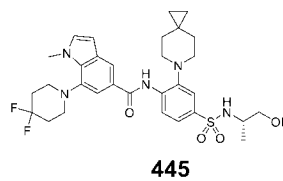
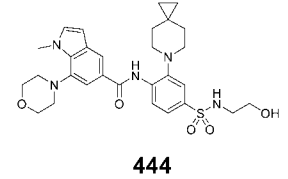
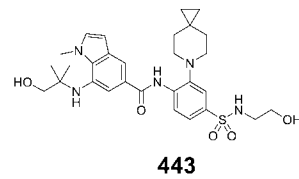
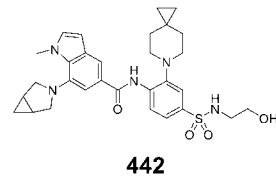
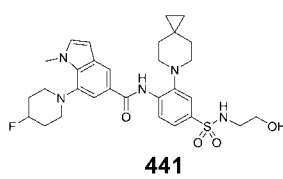
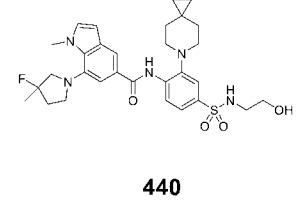
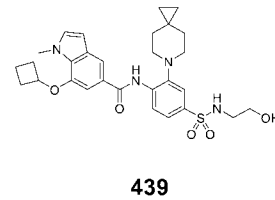
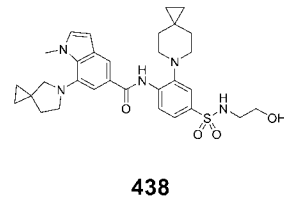
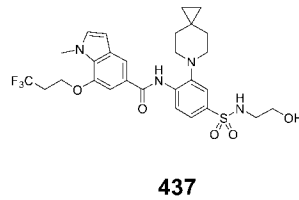
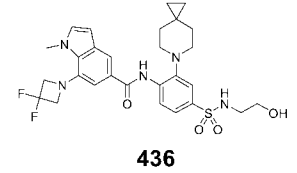
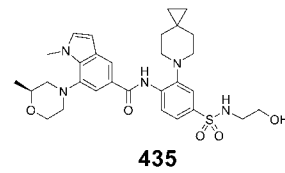
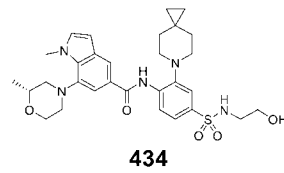
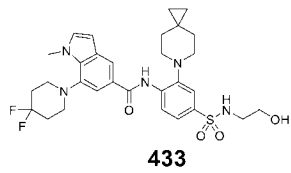
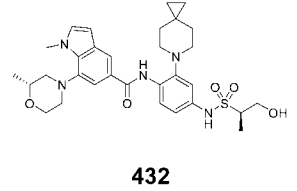
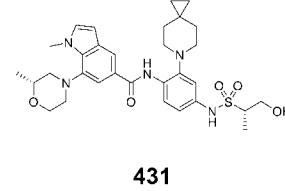
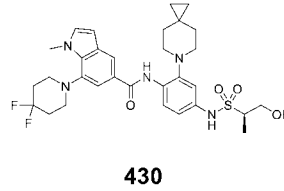
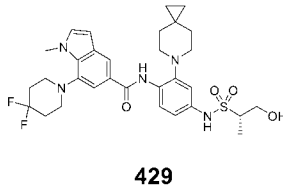
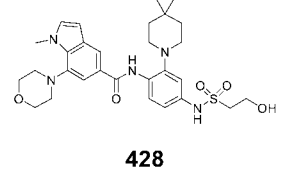
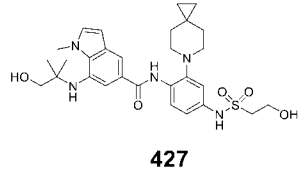
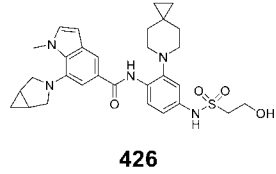
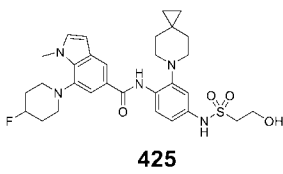
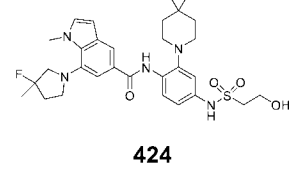
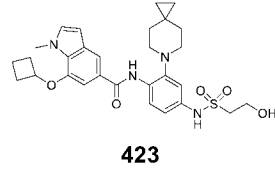
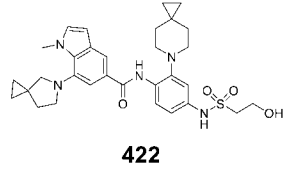
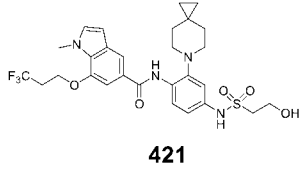
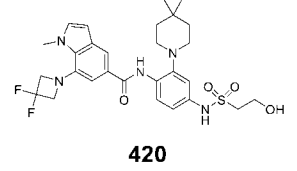
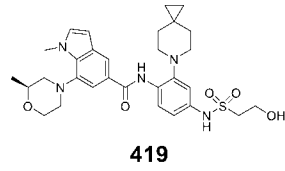
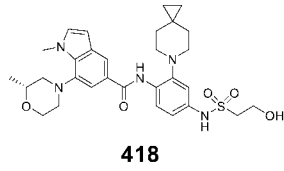
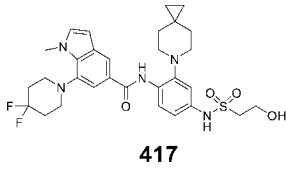


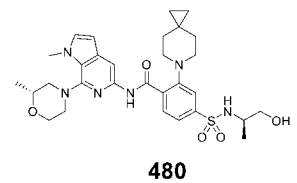
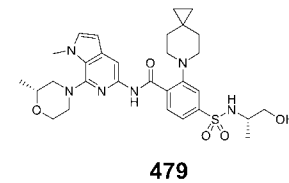
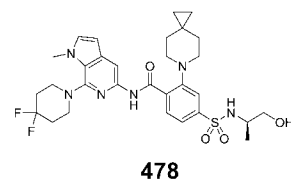
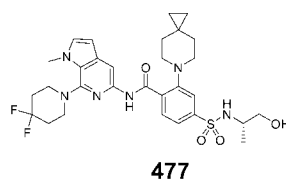
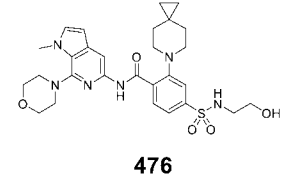
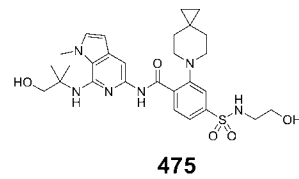
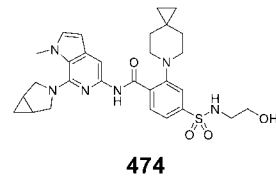
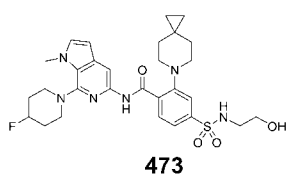
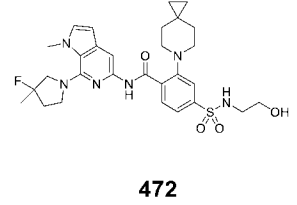
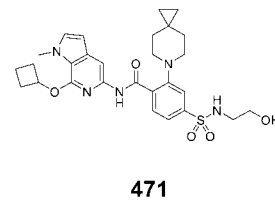
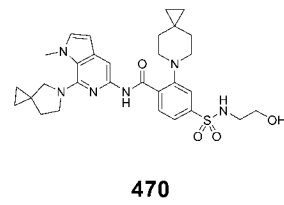
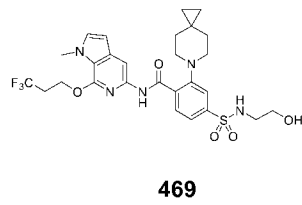
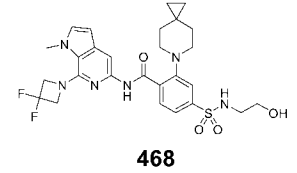
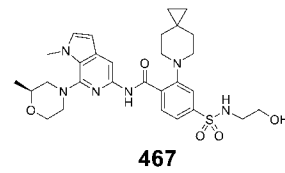
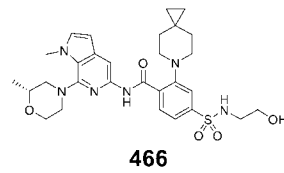
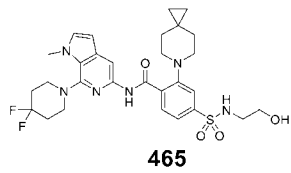
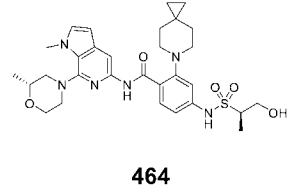
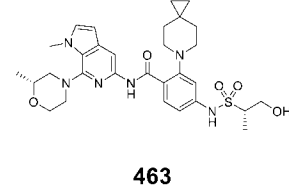
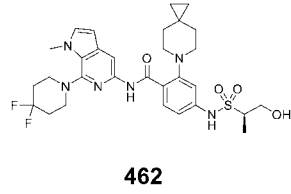
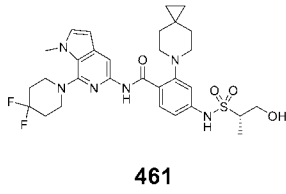
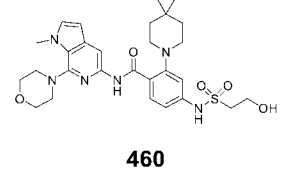
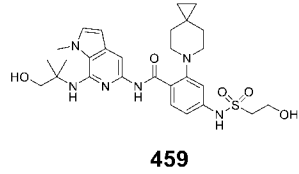
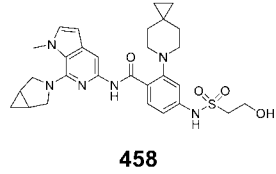
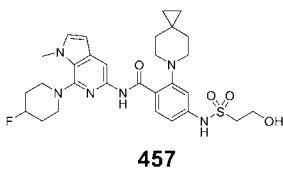
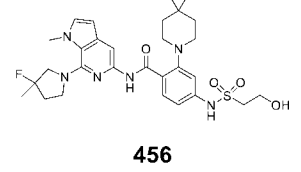
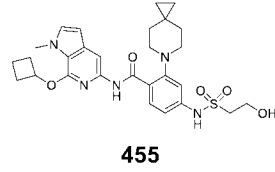
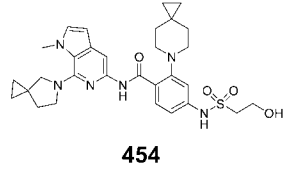
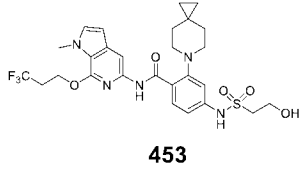
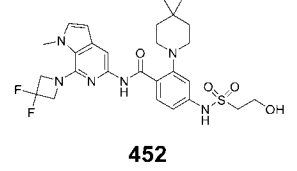
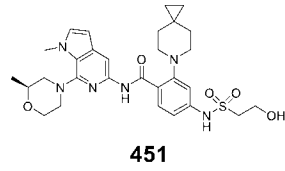
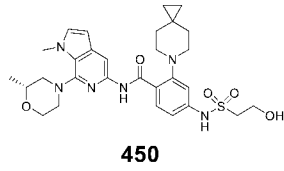
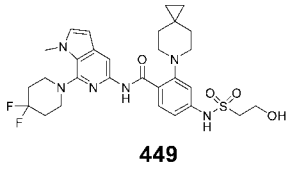


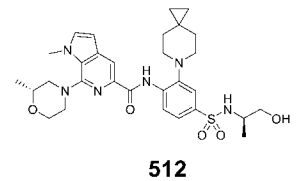
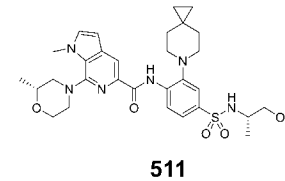
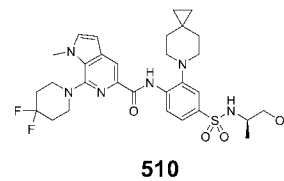
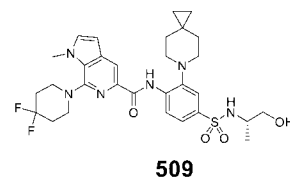
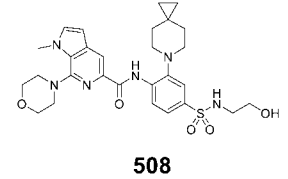
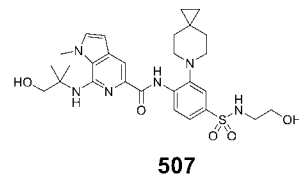
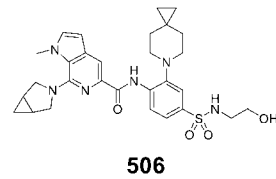
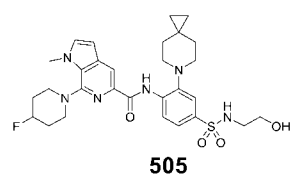
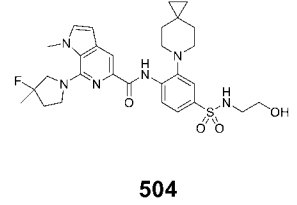
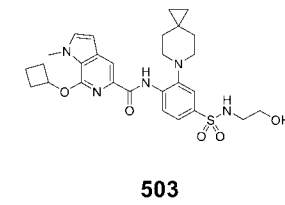
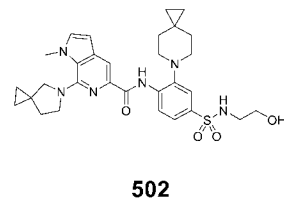
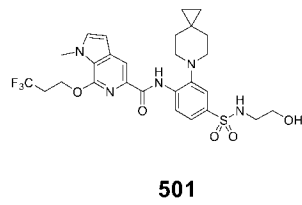
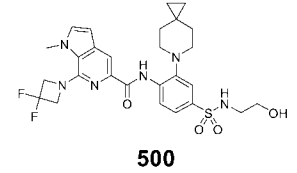
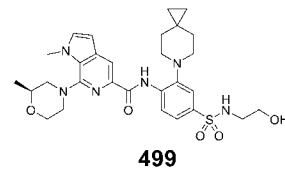
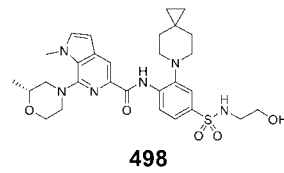
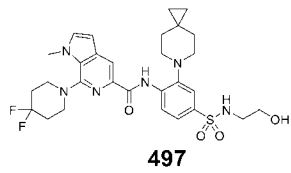
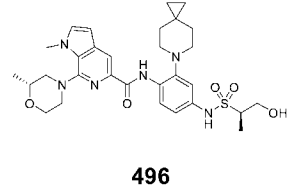
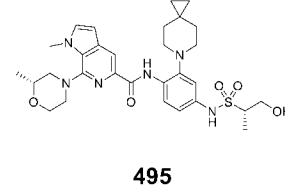
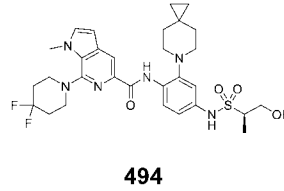
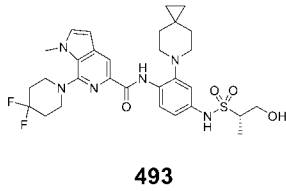
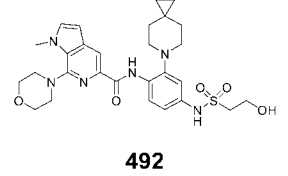
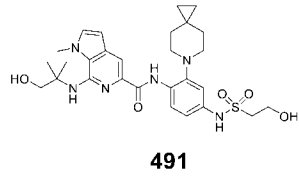
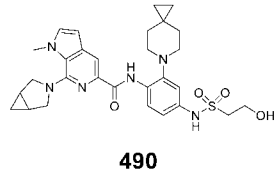
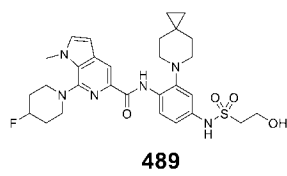
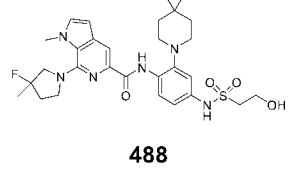
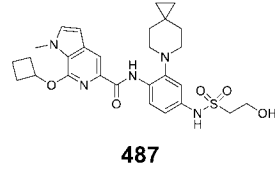
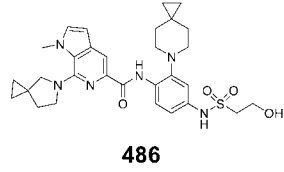
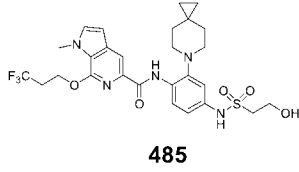
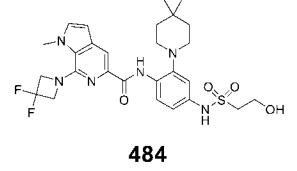
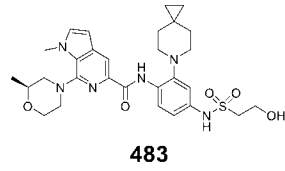
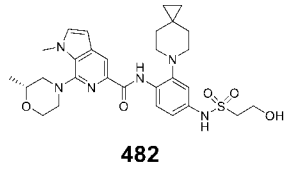
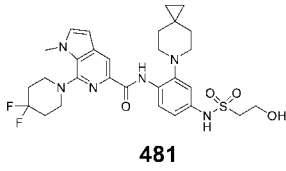


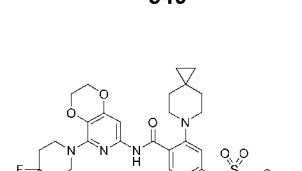
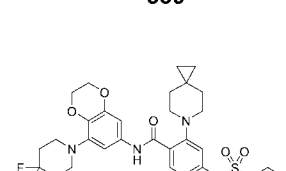
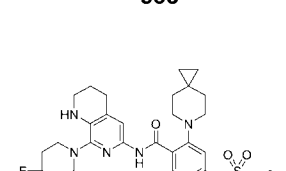
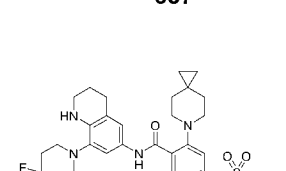
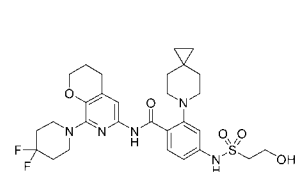
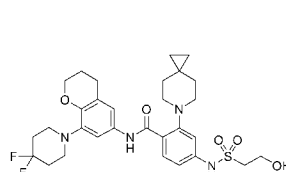
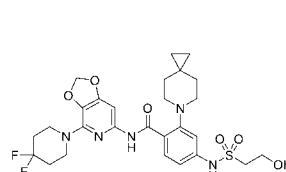
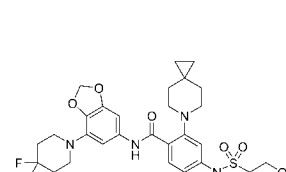
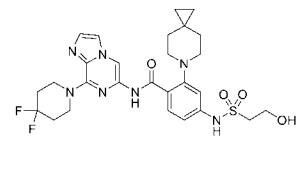
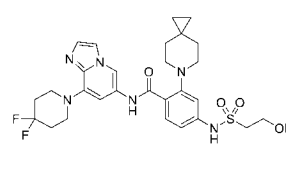
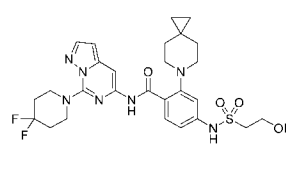
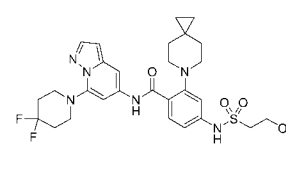
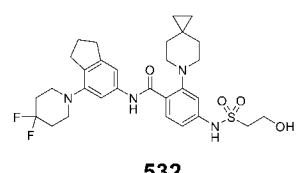
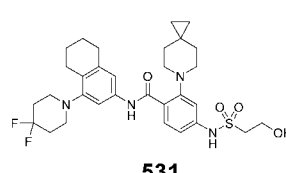
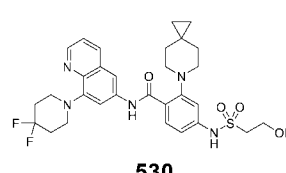
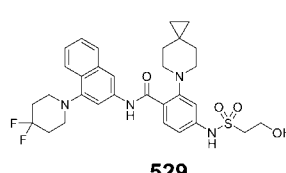
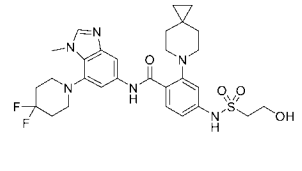
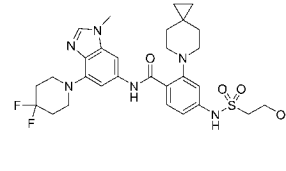
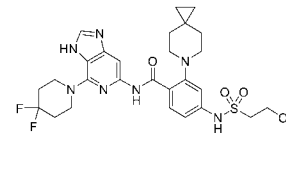
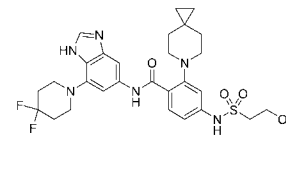
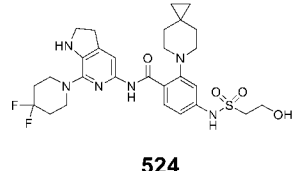
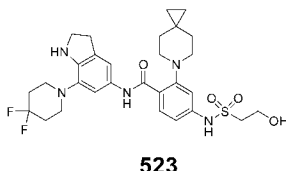
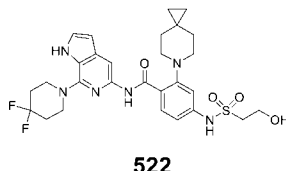
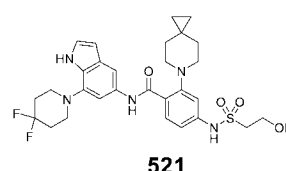
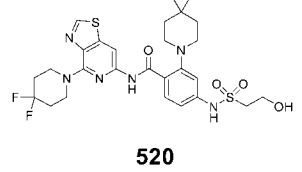
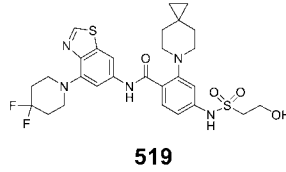
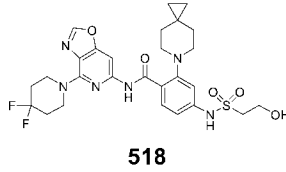
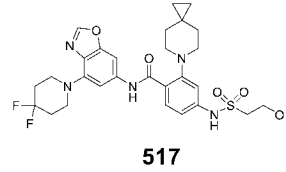
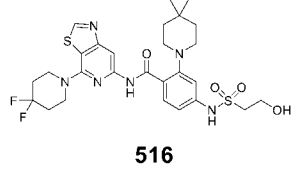
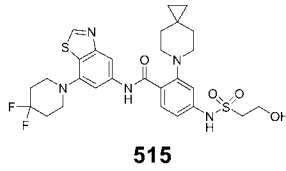
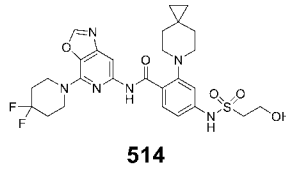
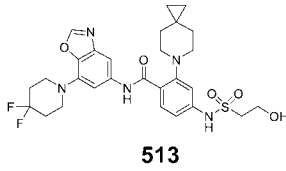


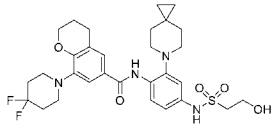




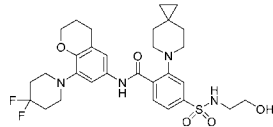




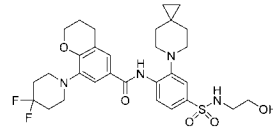




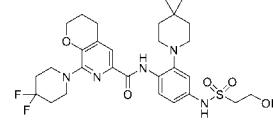
545



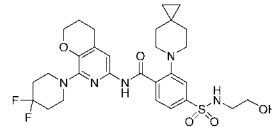
546



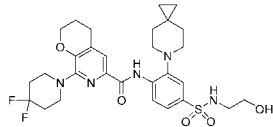
547



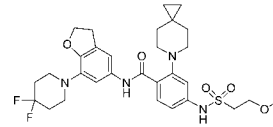
548



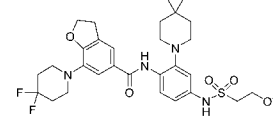
549



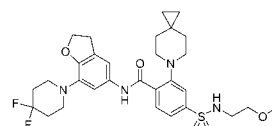
550



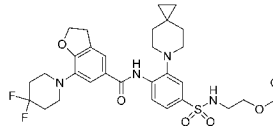
551



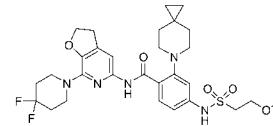
552



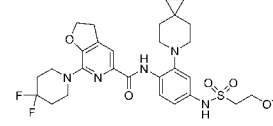
553



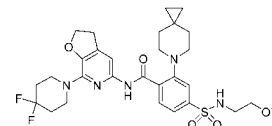
554



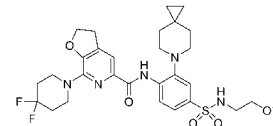
555



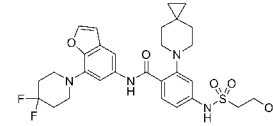
556



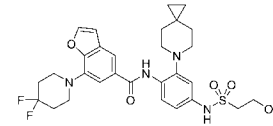
557



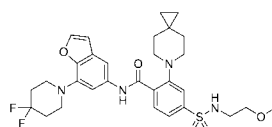
558



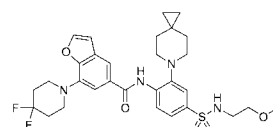
559



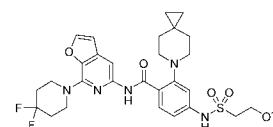
560



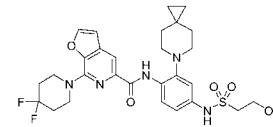
561



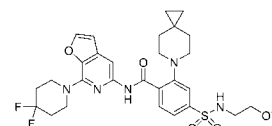
562



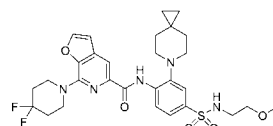
563



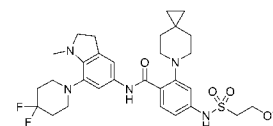
564



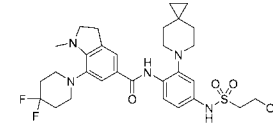
565



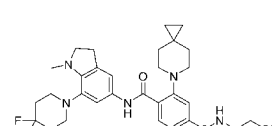
566



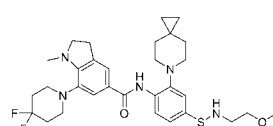
567



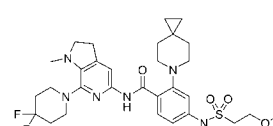
568



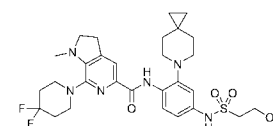
569



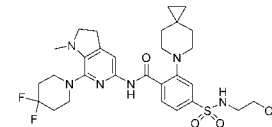
570



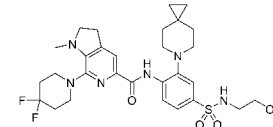
571



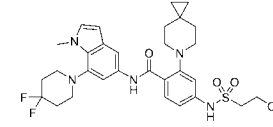
572



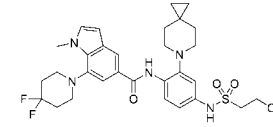
573



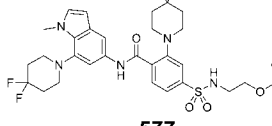
574



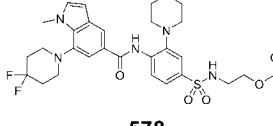
575



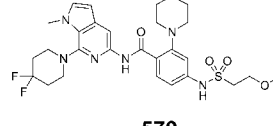
576



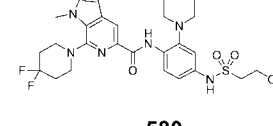
577



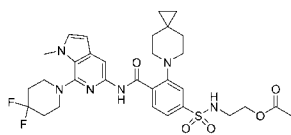
578



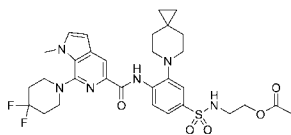
579



580

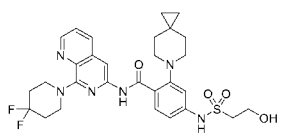


581

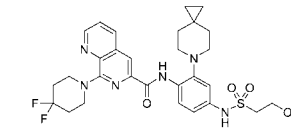


582

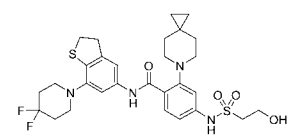
在本发明的各种不同实施方式中，通式(1)化合物还具有以下结构之一：



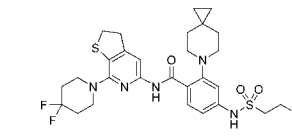
583



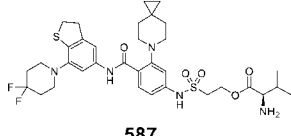
584



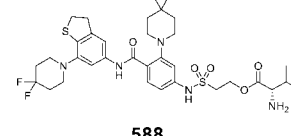
585



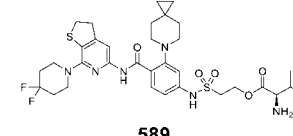
586



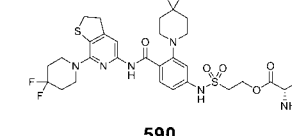
587



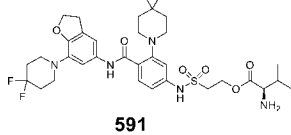
588



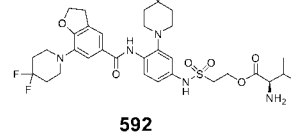
589



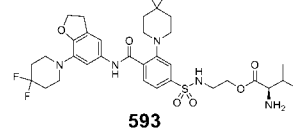
590



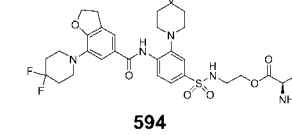
591



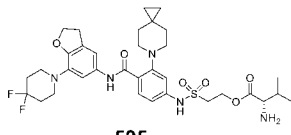
592



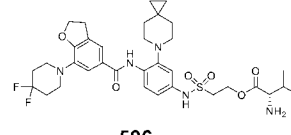
593



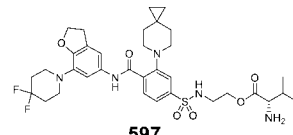
594



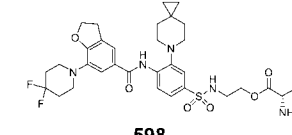
595



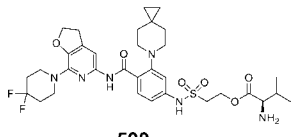
596



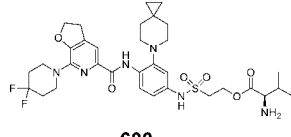
597



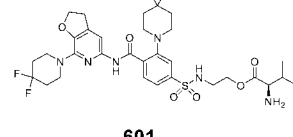
598



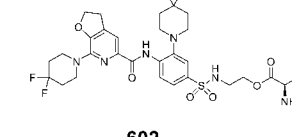
599



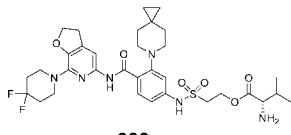
600



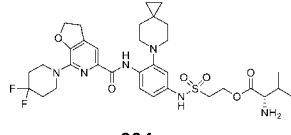
601



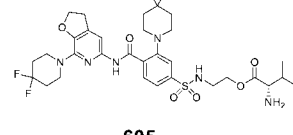
602



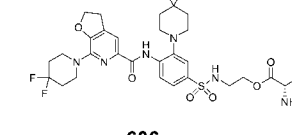
603



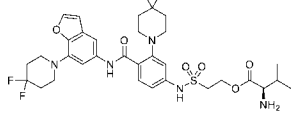
604



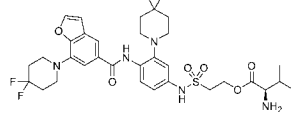
605



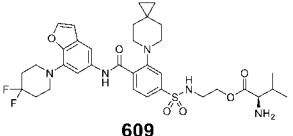
606



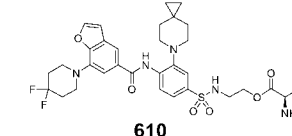
607



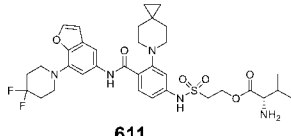
608



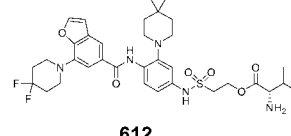
609



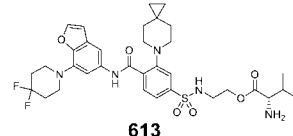
610



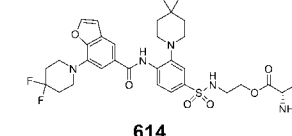
611



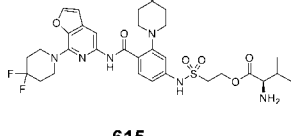
612



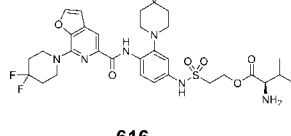
613



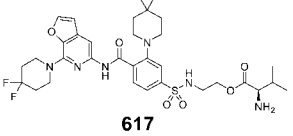
614



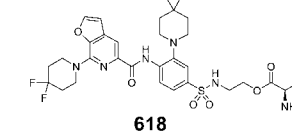
615



616



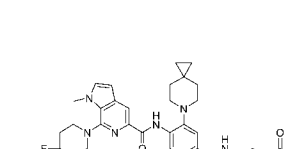
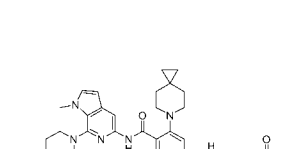
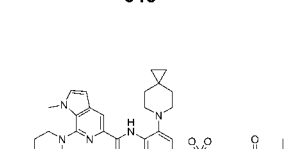
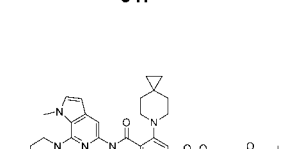
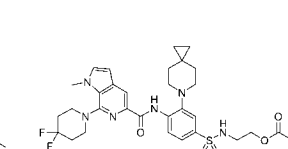
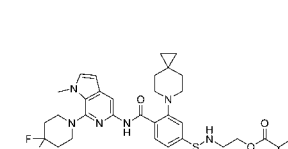
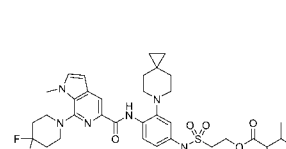
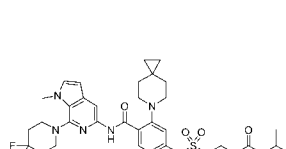
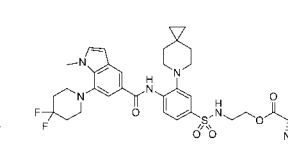
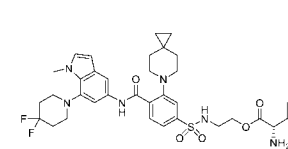
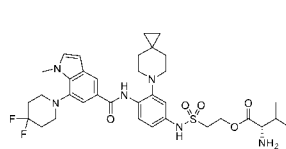
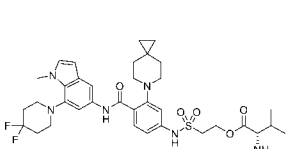
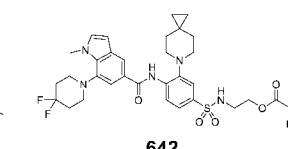
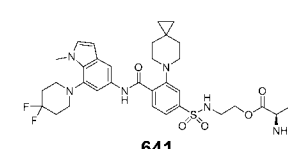
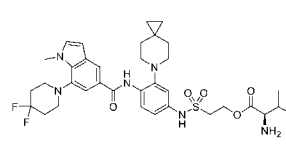
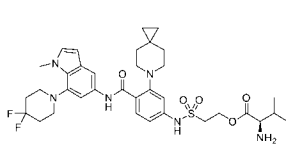
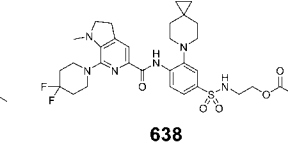
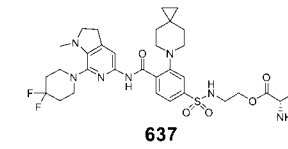
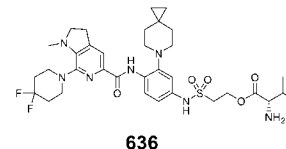
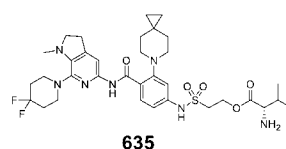
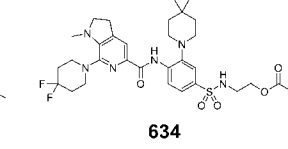
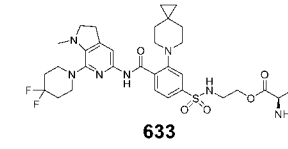
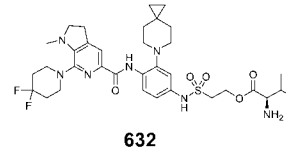
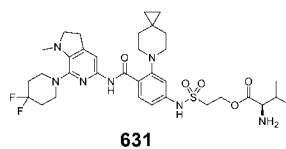
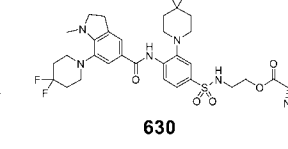
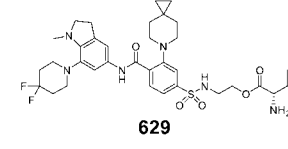
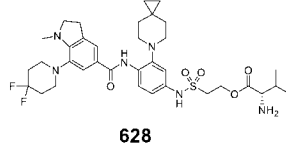
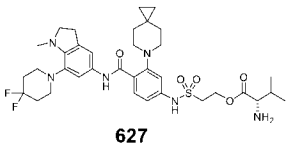
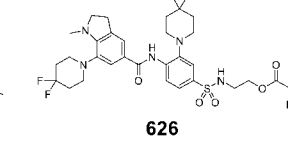
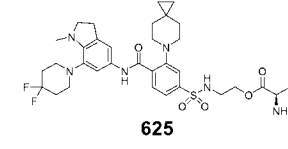
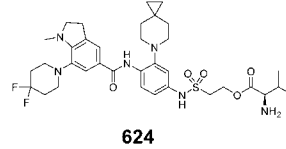
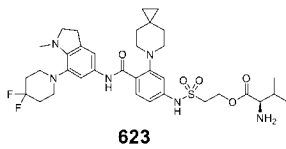
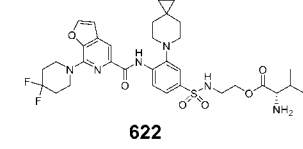
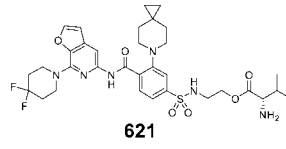
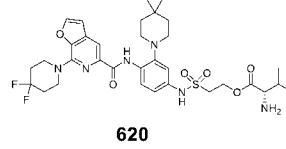
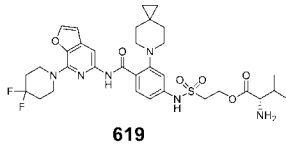
617

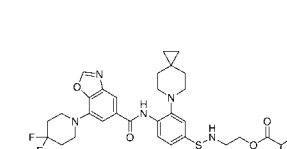
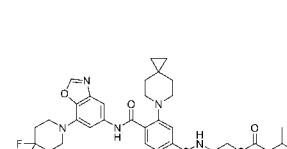
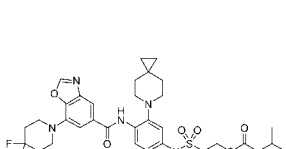
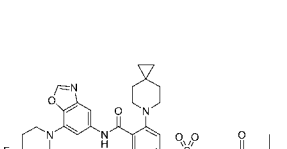
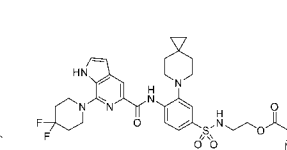
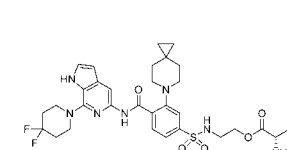
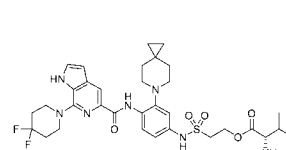
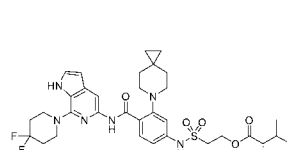
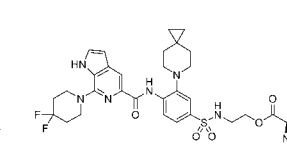
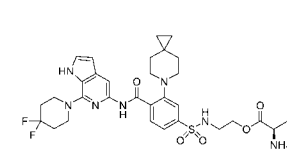
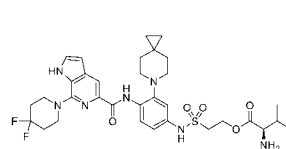
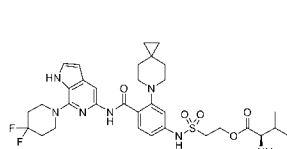
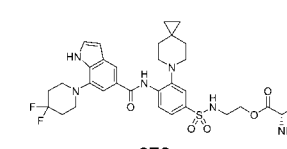
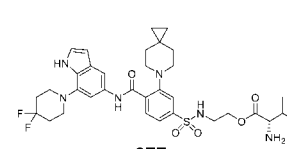
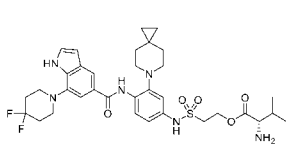
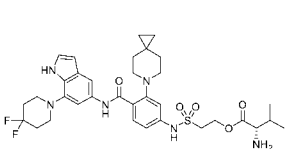
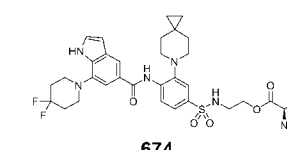
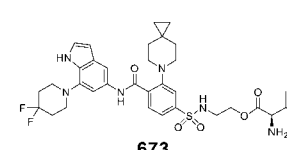
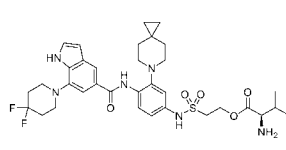
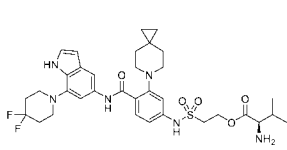
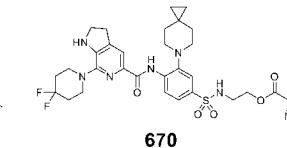
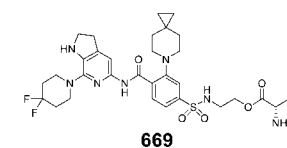
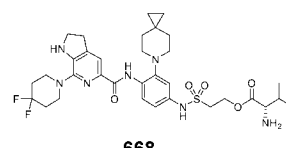
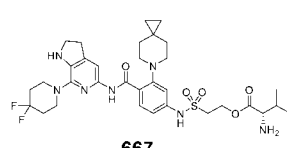
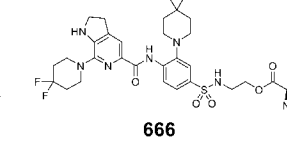
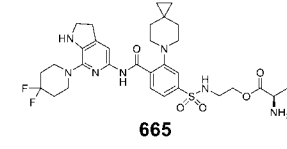
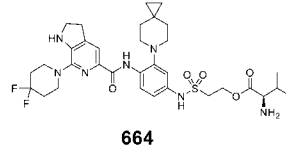
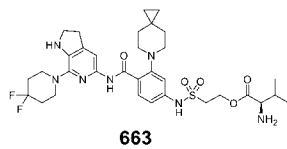
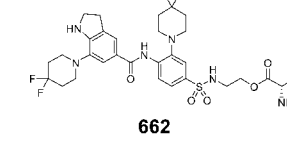
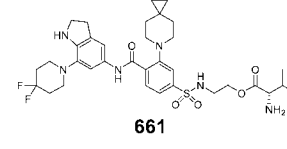
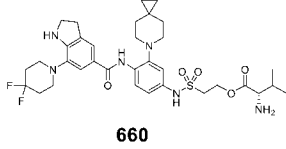
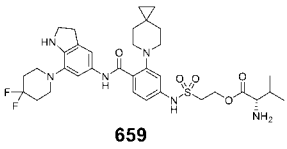
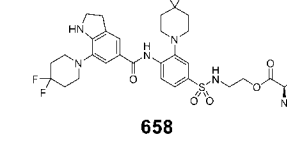
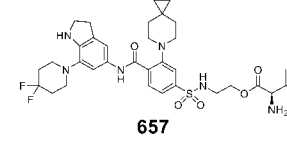
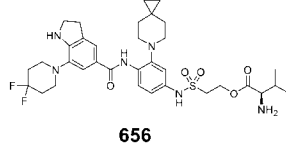
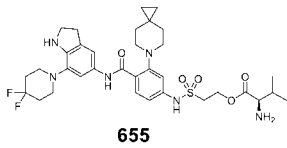


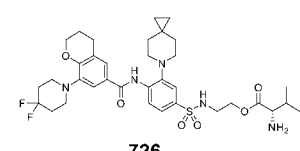
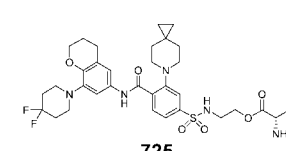
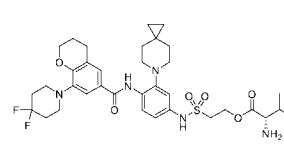
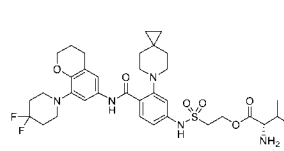
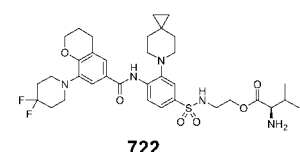
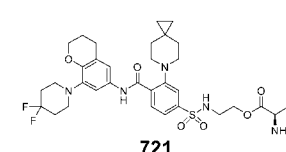
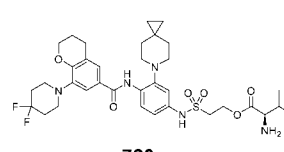
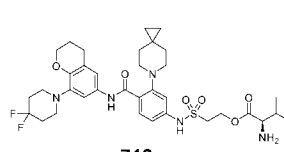
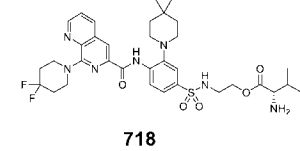
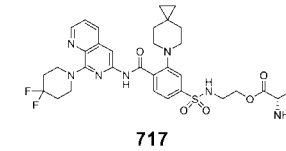
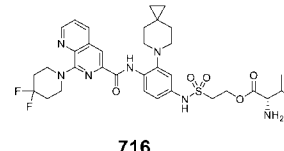
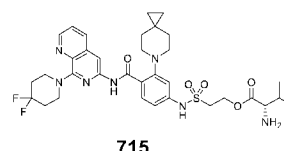
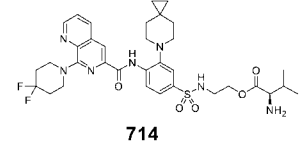
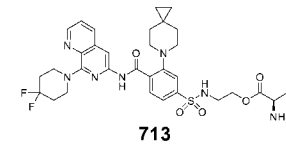
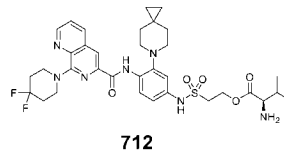
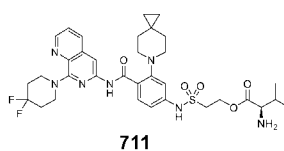
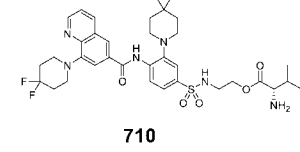
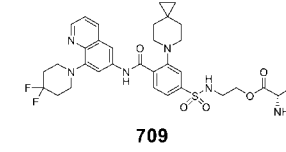
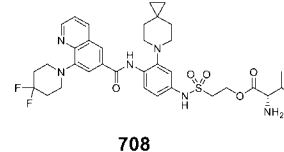
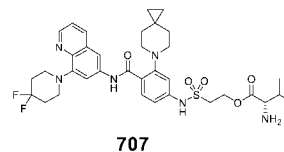
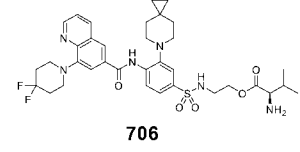
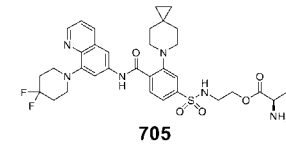
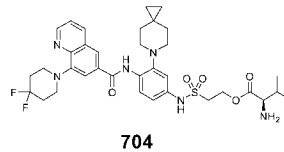
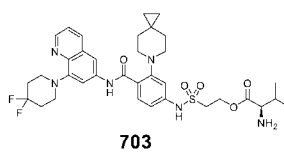
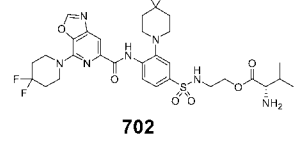
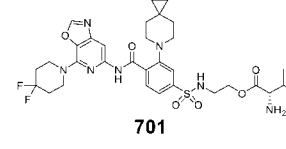
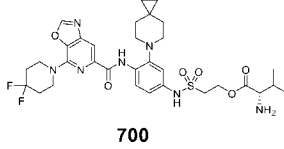
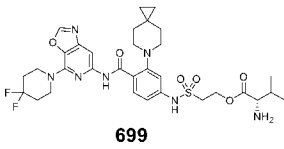
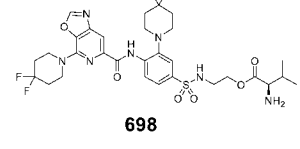
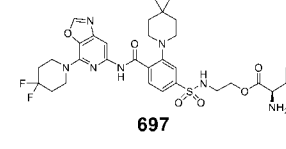
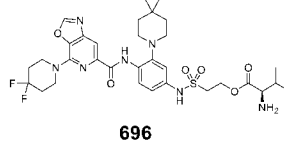
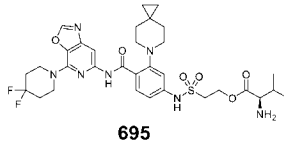
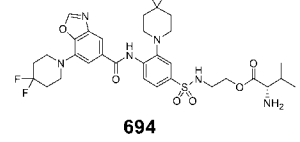
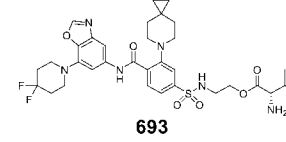
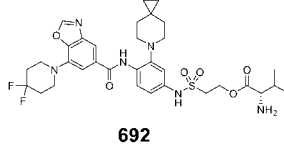
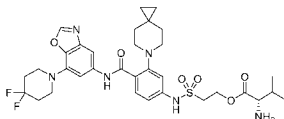
618

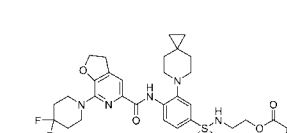
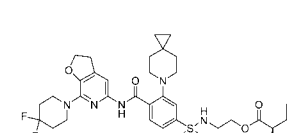
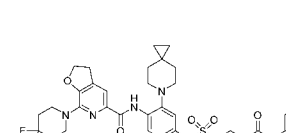
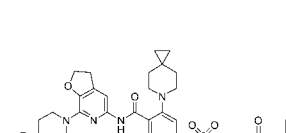
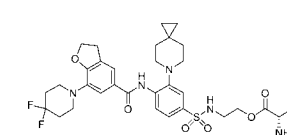
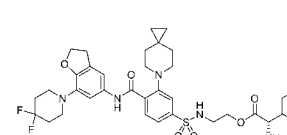
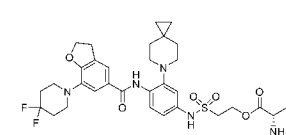
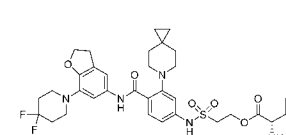
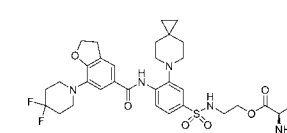
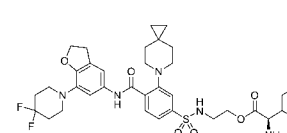
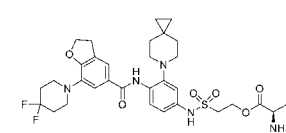
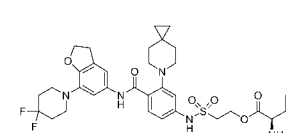
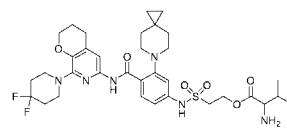
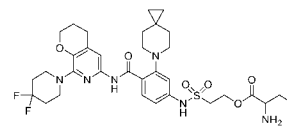
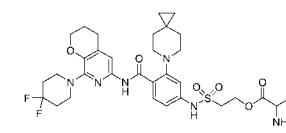
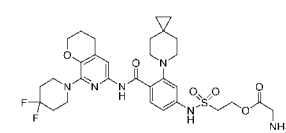
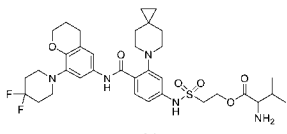
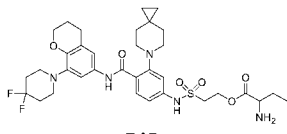
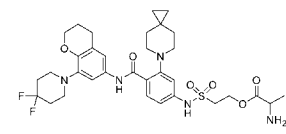
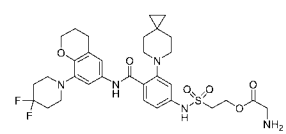
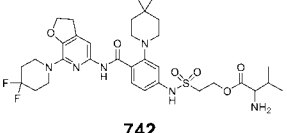
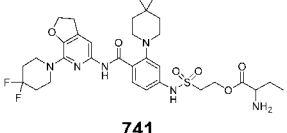
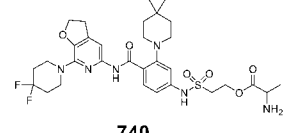
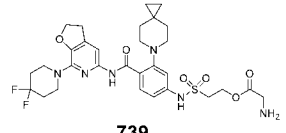
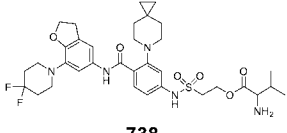
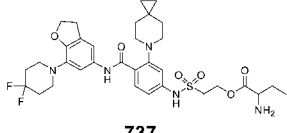
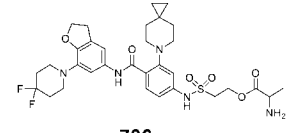
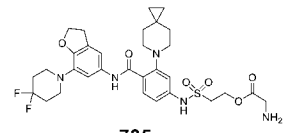
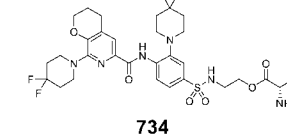
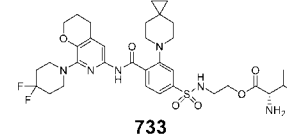
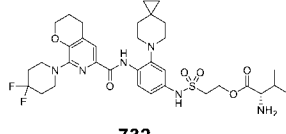
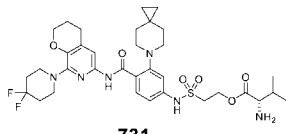
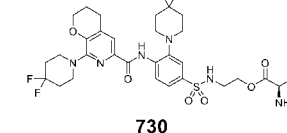
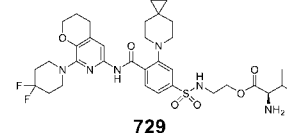
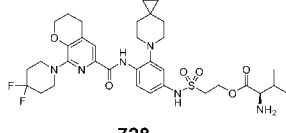
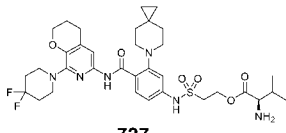
5

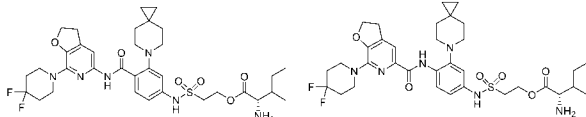
10



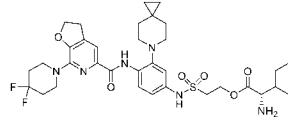




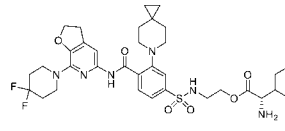




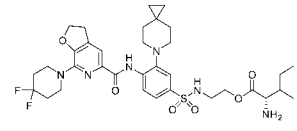
763



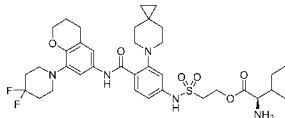
764



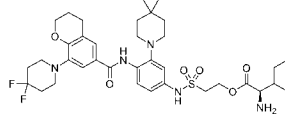
765



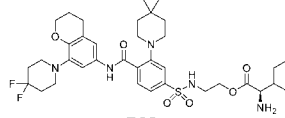
766



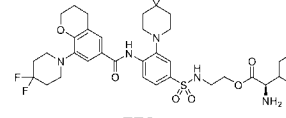
767



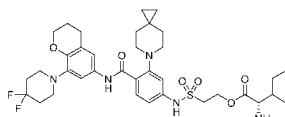
768



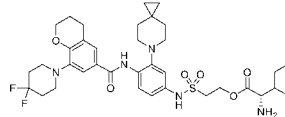
769



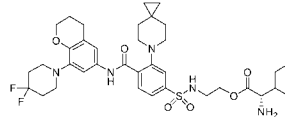
770



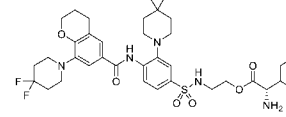
771



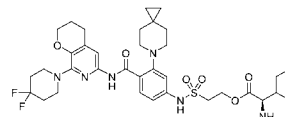
772



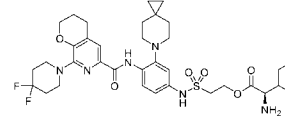
773



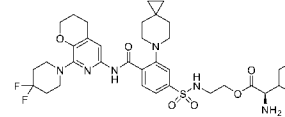
774



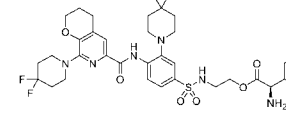
775



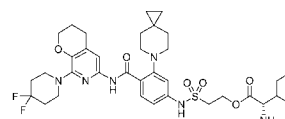
776



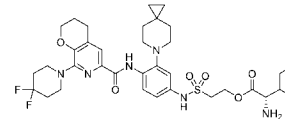
777



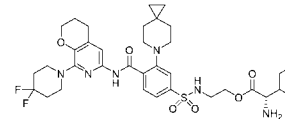
778



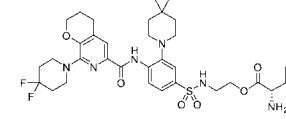
779



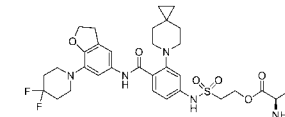
780



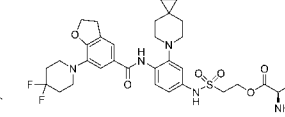
781



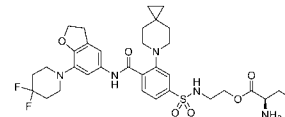
782



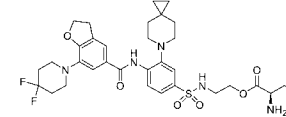
783



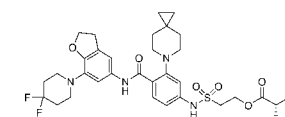
784



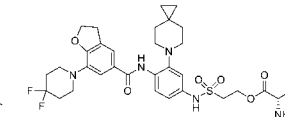
785



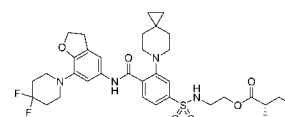
786



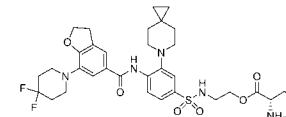
787



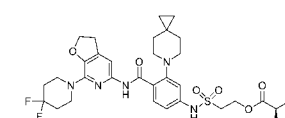
788



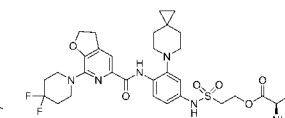
789



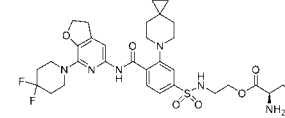
790



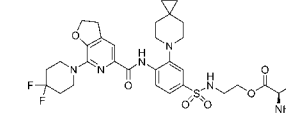
791



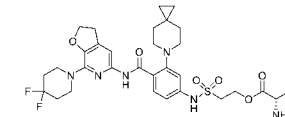
792



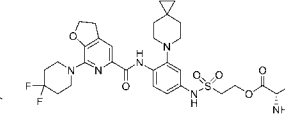
792



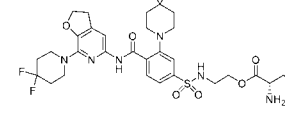
794



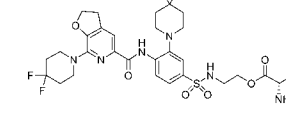
795



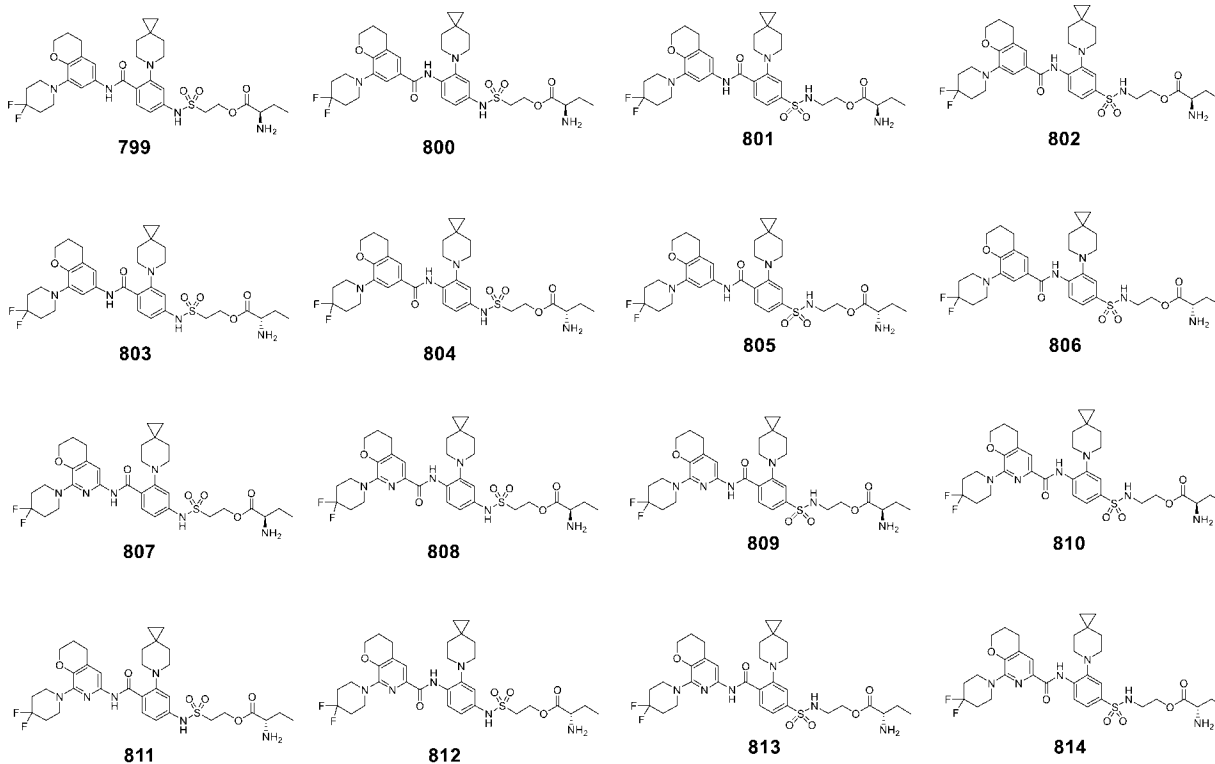
796



797



798



本发明的另一个目的是提供了一种药物组合物，其含有药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂，以及本发明通式(1)化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物作为活性成分。

- 5 本发明的再一个目的提供了本发明的通式(1)所示的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物或上述药物组合物用于制备治疗、调节或预防与 KIF18A 蛋白相关疾病的药物中的应用。

- 10 本发明的再一个目的还提供治疗、调节或预防与 KIF18A 蛋白介导的相关疾病的方法，包括对受试者给与治疗有效量的本发明的通式(1)所示的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物或上述药物组合物。

通过合成和仔细研究了多类涉及具有 KIF18A 蛋白抑制作用的新化合物，发明人发现在通式(1)化合物中，化合物意外地具有很强的 KIF18A 蛋白抑制活性。

应理解，本发明的前述一般性描述和以下详细描述都是示例性和说明性的，旨在提供对所要求保护的发明的进一步说明。

15

化合物的合成

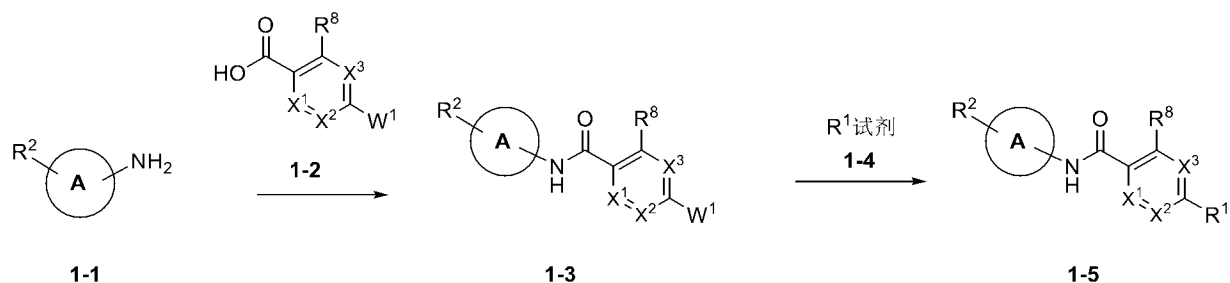
下面具体地描述本发明通式(1)化合物的制备方法，但这些具体方法不对本发明构成任何限制。

- 20 以上说明的通式(1)化合物可使用标准的合成技术或公知的技术与文中结合的方法来合成。此外，在此提到的溶剂，温度和其他反应条件可以改变。用于化合物的合成的起始物料可以由合成或从商业来源上获得。本文所述的化合物和其他具有不同取代基的有关化合物可使用公知的技术和原料来合成，包括发现于 March, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4th Ed., (Wiley 1992); Carey 和 Sundberg, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4th Ed., Vols. A 和 B (Plenum 2000, 2001), Green 和 Wuts, *PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS* 3rd Ed., (Wiley 1999)中的方法。化合物制备的一般方法可通过使用适当的试剂

和在此提供的分子式中引入不同基团的条件来改变。

一方面, 本文所述的化合物根据工艺中公知的方法。然而方法的条件, 例如反应物、溶剂、碱、所用化合物的量、反应温度、反应所需时间等不限于下面的解释。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便的制得, 这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易的进行。一方面, 本发明还提供了一种所述的通式(1)所示化合物的制备方法, 其中通式(1)化合物可采用下列一般反应流程 1、2、3 或 4 制备:

一般反应流程 1

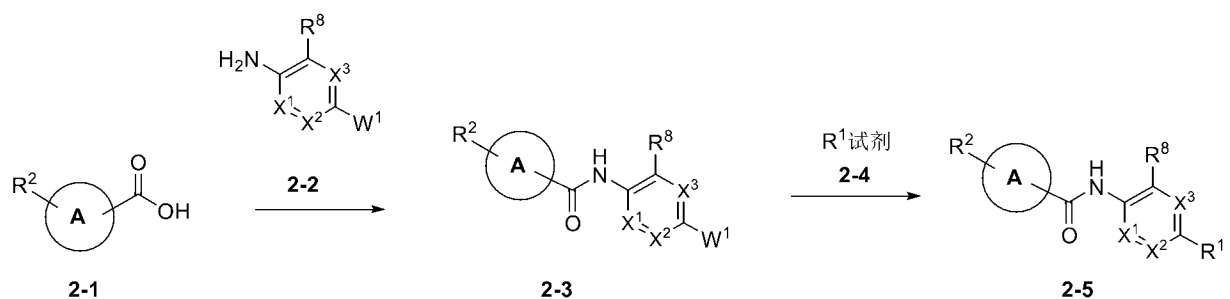


10

通式(1)化合物的实施方式可根据一般反应流程 1 制备, 其中 R^1 、 R^2 、A 环、 R^8 、 X^1 、 X^2 和 X^3 如上文中所定义; W^1 表示氟、氯、溴或碘; H 表示氢; N 表示氮; R^1 试剂例如(1)1-甲基环丙烷-1-磺酰胺、(2)3-甲基氧杂环丁烷-3-胺、(3)叔丁基 3-巯基氮杂环丁烷-1-甲酸酯、(4)2-氨基磺酰基丙酸乙酯、(5)2-羟基丙烷-1-磺酰胺、(6)2-羟基乙烷-1-磺酰胺、(7)碘乙酸乙酯、(8)2-巯基丙烷-1-醇、(9)2-巯基-2-甲基丙烷-1-醇、(10)2-氨基乙-1-醇或(11)环丙烷硫醇。如一般反应流程 1 所示, 化合物 1-1 和化合物 1-2 发生酰胺化反应生成化合物 1-3, 化合物 1-3 与 R^1 试剂 1-4 反应生成化合物 1-5。

15

一般反应流程 2

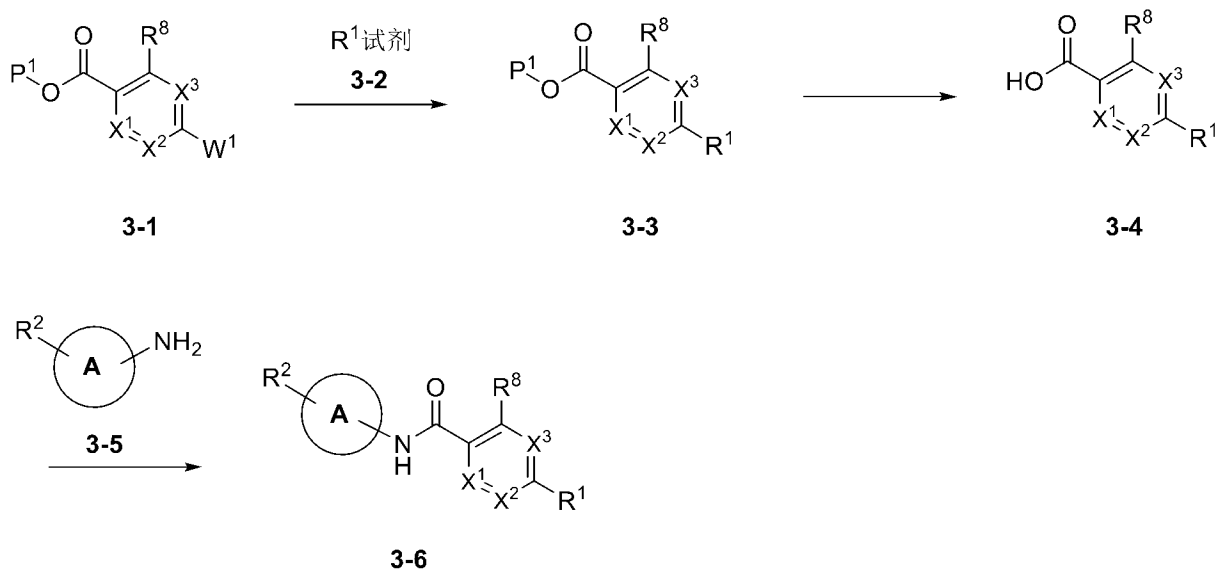


20

通式(1)化合物的实施方式可根据一般反应流程 2 制备, 其中 R^1 、 R^2 、A 环、 R^8 、 X^1 、 X^2 和 X^3 如上文中所定义; W^1 表示氟、氯、溴或碘, H 表示氢; N 表示氮; R^1 试剂例如(1)1-甲基环丙烷-1-磺酰胺、(2)3-甲基氧杂环丁烷-3-胺、(3)叔丁基 3-巯基氮杂环丁烷-1-甲酸酯、(4)2-氨基磺酰基丙酸乙酯、(5)2-羟基丙烷-1-磺酰胺、(6)2-羟基乙烷-1-磺酰胺、(7)碘乙酸乙酯、(8)2-巯基丙烷-1-醇、(9)2-巯基-2-甲基丙烷-1-醇、(10)2-氨基乙-1-醇或(11)环丙烷硫醇。如一般反应流程 2 所示, 化合物 2-1 和化合物 2-2 发生酰胺化反应生成化合物 2-3, 化合物 2-3 与 R^1 试剂 2-4 反应生成化合物 2-5。

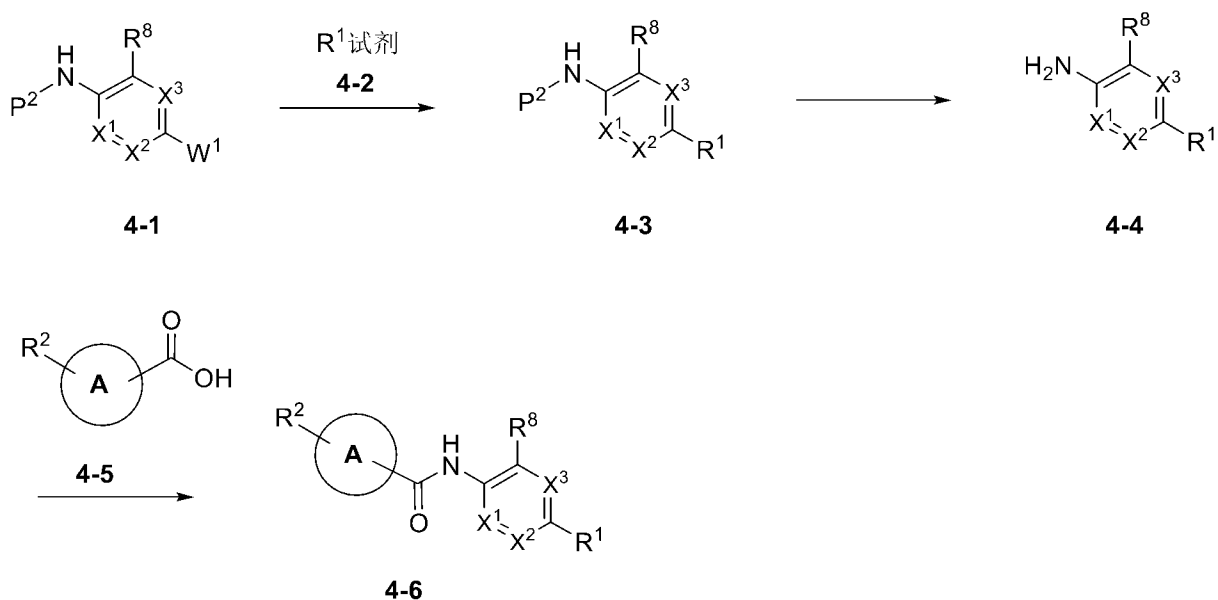
25

一般反应流程 3



通式(1)化合物的实施方式可根据一般反应流程 3 制备, 其中 R^1 、 R^2 、A 环、 R^8 、 X^1 、 X^2 和 X^3 如上文中所定义; W^1 表示氟、氯、溴或碘; H 表示氢; N 表示氮; P^1 为酯基的保护基; R^1 试剂例如(1)1-甲基环丙烷-1-磺酰胺、(2)3-甲基氧杂环丁烷-3-胺、(3)叔丁基 3-巯基氮杂环丁烷-1-甲酸酯、(4)2-氨基磺酰基丙酸乙酯、(5)2-羟基丙烷-1-磺酰胺、(6)2-羟基乙烷-1-磺酰胺、(7)碘乙酸乙酯、(8)2-巯基丙烷-1-醇、(9)2-巯基-2-甲基丙烷-1-醇、(10)2-氨基乙-1-醇或(11)环丙烷硫醇。如一般反应流程 3 所示, 化合物 3-1 与 R^1 试剂 3-2 反应生成化合物 3-3, 化合物 3-3 脱去酯基保护基 P^1 得到化合物 3-4, 化合物 3-4 和化合物 3-5 发生酰胺化反应生成化合物 3-6。

10 一般反应流程 4



通式(1)化合物的实施方式可根据一般反应流程 4 制备, 其中 R^1 、 R^2 、A 环、 R^8 、 X^1 、 X^2 和 X^3 如上文中所定义; W^1 表示氟、氯、溴或碘; H 表示氢; N 表示氮; P^2 为胺基的保护基; R^1 试剂例如(1)1-甲基环丙烷-1-磺酰胺、(2)3-甲基氧杂环丁烷-3-胺、(3)叔丁基 3-巯基氮杂环丁烷-1-甲酸酯、(4)2-氨基磺

酰基丙酸乙酯、(5)2-羟基丙烷-1-磺酰胺、(6)2-羟基乙烷-1-磺酰胺、(7)碘乙酸乙酯、(8)2-巯基丙烷-1-醇、(9)2-巯基-2-甲基丙烷-1-醇、(10)2-氨基乙-1-醇或(11)环丙烷硫醇。如一般反应流程 4 所示，化合物 4-1 与 R¹ 试剂 4-2 反应生成化合物 4-3，化合物 4-3 脱去氨基保护基 P² 得到化合物 4-4，化合物 4-4 和化合物 4-5 发生酰胺化反应生成化合物 4-6。

5

化合物的进一步形式

“药学上可接受”这里指一种物质，如载体或稀释液，不会使化合物的生物活性或性质消失，且相对无毒，如，给予个体某物质，不会引起不想要的生物影响或以有害的方式与任何其含有的组分相互作用。

10 术语“药学上可接受的盐”指一种化合物的存在形式，该形式不会引起对给药有机体的重要的刺激，且不会使化合物的生物活性和性质消失。在某些具体方面，药学上可接受的盐是通过通式化合物与酸或碱反应获得，其中所述的酸或碱包括，但不限于发现于 Stahl 和 Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* 1st Ed., (Wiley, 2002)中的酸和碱。

15 应理解药学上可接受的盐的参考包括溶剂添加形式或结晶形式，尤其是溶剂化物或多晶型。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的溶剂，且是在与药学上可接受溶剂如水，乙醇等，结晶化过程中选择性形成的。当溶剂是水时形成水合物，或当溶剂是乙醇时形成醇化物。通式(1)化合物的溶剂化物按照本文所述的方法，很方便的制得或形成。举例说明，通式(1)化合物的水合物从水/有机溶剂的混合溶剂中重结晶而方便的制得，使用的有机溶剂包括但不限于，四氢呋喃、丙酮、乙醇或甲醇。此外，在此提到的化合物能够以非溶剂化和溶剂化形式存在。总之，对于在此提供的化合物和方法为目的，
20 溶剂化形式被认为相当于非溶剂化形式。

在其他具体实施例中，通式(1)化合物被制备成不同的形式，包括但不限于，无定形，粉碎形和毫微-粒度形式。此外，通式(1)化合物包括结晶型，也可以作为多晶型。多晶型包括化合物的相同元素组成的不同晶格排列。多晶型通常有不同的 X-射线衍射光谱、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶型、光和电的性质、稳定性和溶解性。不同的因素如重结晶溶剂，结晶速率和贮存温度可能引起单一晶型
25 为主导。

在另一个方面，通式(1)化合物可能存在手性中心和/或轴手性，并因此以消旋体、外消旋混合物、单一对映体、非对映异构体化合物和单一非对映体的形式、和顺反异构体的形式出现。每个手性中心或轴手性将独立地产生两个旋光异构体，并且所有可能的旋光异构体和非对映体混合物以及纯或部分纯的化合物包括在本发明的范围之内。本发明意味着包括这些化合物的所有这种异构形式。

30 本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚(³H)、碘-125(¹²⁵I)和 C-14(¹⁴C)。又例如，可用重氢取代氢原子形成氘代化合物，氘与碳构成的键比普通氢和碳构成的键更坚固，相比于未氘代药物，通常氘代药物具有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物体内半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包含在本发明的范围之内。

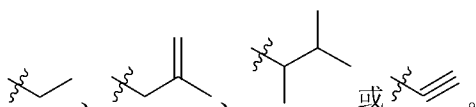
35

术语

如果无另外说明，用于本发明申请，包括说明书和权利要求书中的术语，定义如下。必须注意，

在说明书和所附的权利要求书中，如果文中无另外清楚指示，单数形式“一个”包括复数意义。如果无另外说明，使用质谱、核磁、HPLC、蛋白化学、生物化学、重组 DNA 技术和药理学的常规方法。在本申请中，如果无另外说明，使用“或”或“和”指“和/或”。

- 5 除非另有规定，“C_{α-β} 烃基”意指在支链或线性关系中包含最小 α 个和最大 β 个碳原子的烃基，其中 α 和 β 表示整数。在该部分中描述的烃基还可以含有一个或两个双键或三键。C₀ 烃基的指定表示直连键。C₁₋₆ 烃基的实例包括但不限于以下：



除非另有规定，“C_{α-β} 卤代烃基”意指如上所述的烃基，其中，任意数量(至少一个)的附接到烃基链的氢原子被 F、Cl、Br 或 I 替代。

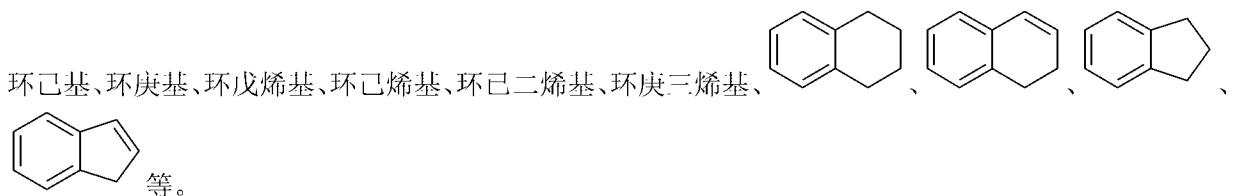
- 10 除非另有规定，“亚烃基”是指二价的如上所定义的烃基。亚烃基的例子包括但不限于 -CH₂-、-CH₂CH₂-或 -CH(CH₃)-CH₂-。

除非另有规定，“氧代”和“硫代”分别表示 =O(如羰基)和 =S(如硫代羰基)。

除非另有规定，“卤代”或“卤素”意指选自 F、Cl、Br 和 I 的卤素原子。

- 15 除非另有规定，“烷氧基”指通过醚氧原子键合到分子其余部分的烷基。代表性的烷氧基为具有 1-6 个碳原子的烷氧基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。如本文所用，“烷氧基”包括未取代和取代的烷氧基，尤其是被一个或多个卤素所取代的烷氧基。优选的烷氧基选自 OCH₃、OCF₃、CHF₂O、CF₃CH₂O、ⁱPrO、ⁿPrO、^tBuO、ⁿBuO 或 ^tBuO。

- 20 除非另有规定，“环烷基”是指单环非芳香族烃环系统。环烷基的定义中还包括与一个或多个碳环芳香基团与单环环烷基基团稠和，当结构中含有芳香碳环时，环烷基与其它结构的连接位点可以在芳香碳环上，也可以在非芳香碳环上。环烷基的成环碳原子可以任选地被氧化以形成氧代或硫离子基。环烷基还包括亚环烷基。在一些实施方案中，环烷基含有 0、1 或 2 个双键。在一些实施方案中，环烷基含有 1 或 2 个双键(部分不饱和环烷基)。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、

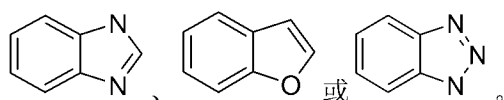
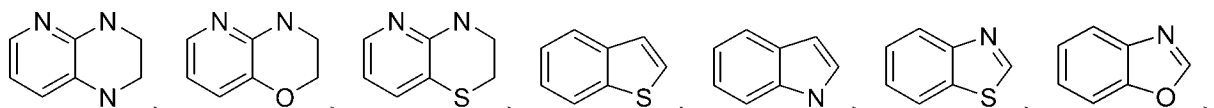
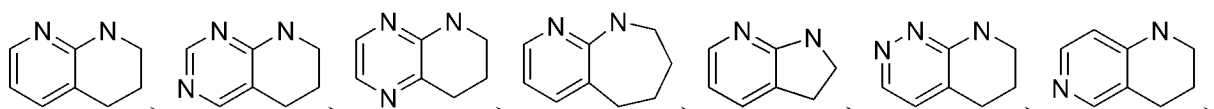
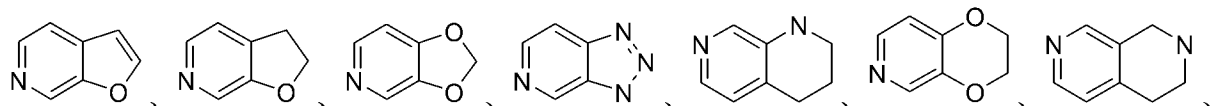
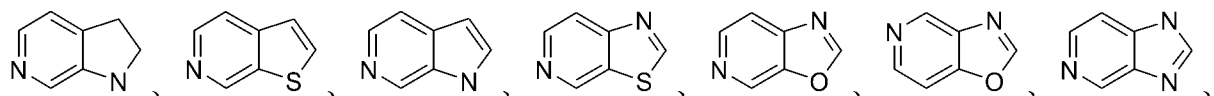
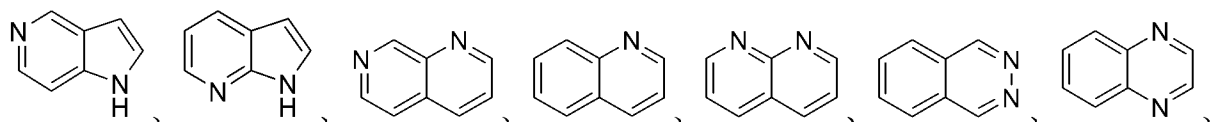
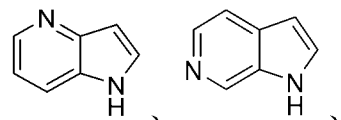


- 25 除非另有规定，“芳基”指碳氢芳香基团，芳基是单环或多环的，例如单环芳基环与一个或多个碳环芳香基团稠和。芳基的例子包括但不限于，苯基、萘基和菲基。

除非另有规定，“亚芳基”指二价的如上所定义的芳基。亚芳基的例子包括但不限于，亚苯基、亚萘基和亚菲基。

- 30 除非另有规定，“杂芳基”指含有一个或多个杂原子(O、S 或 N)的芳香基团，杂芳基是单环或多环的。例如单环杂芳基环与一个或多个碳环芳香基团或其它单环杂环烷基基团稠和。杂芳基的例子包括但不限于，吡啶基、哒嗪基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、1H-吡咯[3,2-b]吡啶基、1H-吡

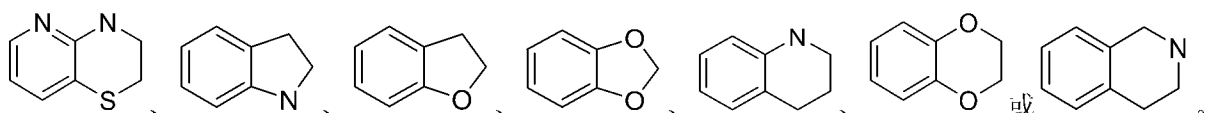
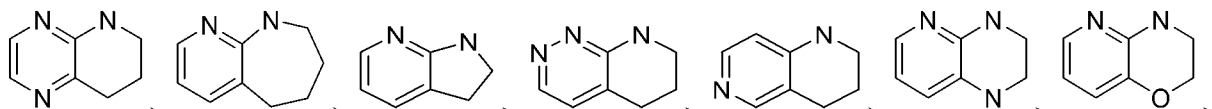
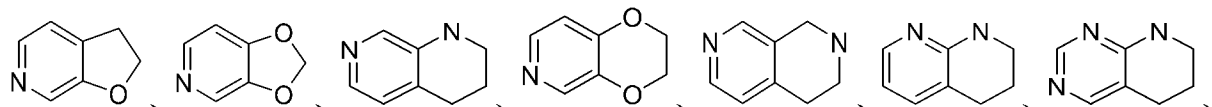
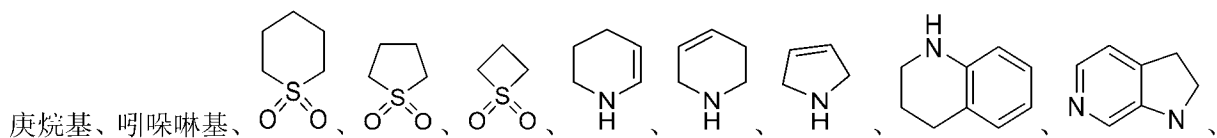
略[2,3-c]吡啶基、1H-吡咯[3,2-c]吡啶基、1H-吡咯[2,3-b]吡啶基、



除非另有规定，“亚杂芳基”指二价的如上所定义的杂芳基。

除非另有规定，“杂环烷基”指非芳香族环或环系统，其可以任选地含有一个或多个亚烯基作为环结构的一部分，其具有至少一个独立地选自硼、磷、氮、硫、氧和磷的杂原子环成员。杂环烷基可以包括单环、双环、螺环或多环(例如具有两个稠合或桥接环)环系统。在一些实施例中，杂环烷基为具有1、2或3个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环基团。杂环烷基的成环碳原子和杂原子可以任选地氧化以形成氧代或硫离子基或其他氧化键(例如C(O)、S(O)、C(S)或S(O)₂、N-氧化物等)，或氮原子可以季铵化。杂环烷基可以经由成环碳原子或成环杂原子而连接。在一些实施例中，杂环烷基含有0至3个双键。在一些实施例中，杂环烷基含有0至2个双键。杂环烷基的定义中还包括具有一个或多个与杂环烷基环稠合(即，与其共用键)的芳香族环的部分，例如吡啶、吗啉、氮杂环庚三烯等的苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳香族环的杂环烷基可以经由任何成环原子，包括稠合芳香族环的成环原子而连接。杂环烷基的实例包括氮杂环丁基、氮杂环庚基、二氢苯并呋喃基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、N-吗啉基、3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷基、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷基、哌啶基、哌嗪基、氧代哌嗪基、吡喃基、吡咯烷基、奎宁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,2,3,4-四氢喹啉基、莨菪烷基、4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶基、4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶、N-甲基哌啶基、四氢咪唑基、吡啶基、丁内酰胺基、戊内酰胺基、咪唑啉酮基、乙内酰胺基、二氧戊环基、邻苯二甲酰亚胺基、哌啶-2,4(1H,3H)-二酮基、1,4-二氧六环基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉-S-氧化物基、硫代吗啉-S,S-

氧化物基、哌嗪基、吡喃基、吡啶酮基、3-吡咯啉基、噻喃基、吡喃酮基、四氢噻吩基、2-氮杂螺[3.3]

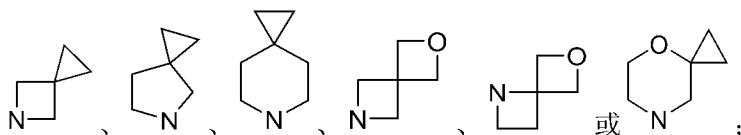


5

除非另有规定，“亚杂环烷基”指二价的如上所定义的杂环烷基。

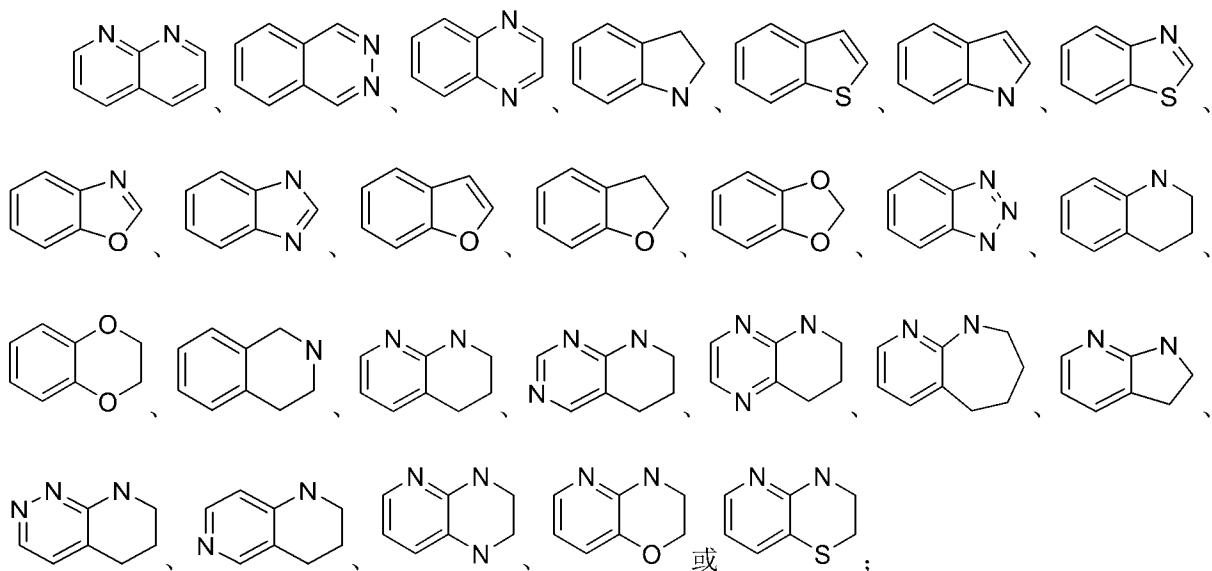
除非另有规定，“双环”意指具有两个连接环的基团。双环可以为碳环(所有环原子为碳原子)或杂环(除了碳原子之外，环原子包括例如 1、2 或 3 个杂原子，例如 N、O 或 S)。这两个环都可以是脂肪族的(例如萘烷和降冰片烷)，或可以是芳香族(例如萘)，或脂肪族和芳香族的组合(例如四氢化萘)。双环包括(a)螺环化合物，其中两个环只共享一个单原子(螺原子，其通常为季碳)。螺环化合物的实例包括但不限于：

10



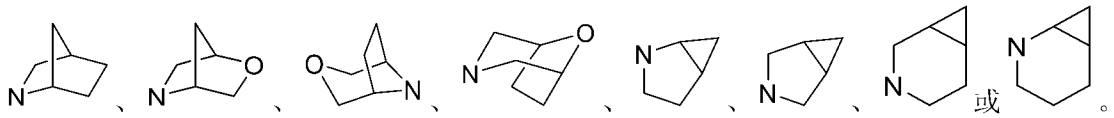
(b)稠合的双环化合物，其中两个环共享两个相邻原子。即环共享一个共价键，即桥头原子直接连接(例如 α -崖柏烯和萘烷)。稠合的双环的实例包括但不限于：

15



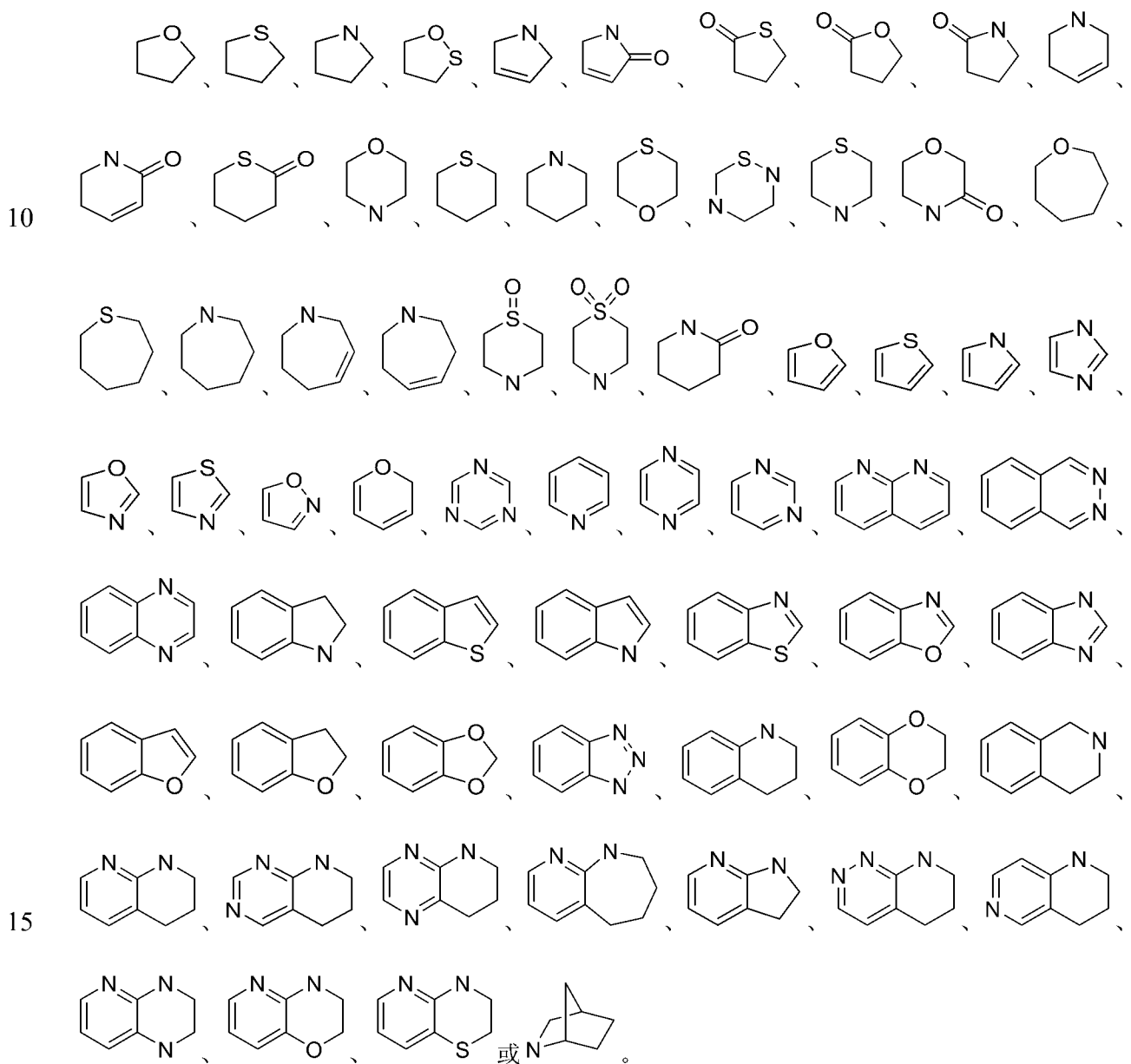
和(c)桥联的双环化合物，其中两个环共享三个或更多个原子，并通过包含至少一个原子的桥将

两个桥头原子隔开。例如，降冰片烷，也称为双环[2.2.1]庚烷，可以被认为是一对环戊烷环，每个环共享它们的五个碳原子中的三个。桥联的双环的实例包括但不限于：



除非另有规定，“碳环”或“碳环的”意指本身或与其他术语组合包含的环，表示“C_{α-β} 烃基”的环状形式。碳环的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降莰基、降蒎基、降萘基、双环[1.1.1]戊烷基、双环[2.1.1]己烷基等。

除非另有规定，“杂环”或“杂环的”意指包含至少一个碳原子和至少一个选自 N、O 和 S 的其他原子的环。可在权利要求书中出现的杂环的实例包括但不限于以下：



“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

“饱和的、部分饱和的或不饱和的”包括被氢饱和的取代基、完全被氢不饱和的取代基和部分被氢饱和的取代基。

当其中一个变量选自化学键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 X-L-Y 中 L 代表化学键时表示该结构实际上是 X-Y。

5 当一个基团的数量为 0 时，比如-N(C₀ 烷基)-C₀₋₄ 烷基-，表示该连接基团为-NH-C₀₋₄ 烷基-。

当一个连接基团的数量为 0 时，比如-(CH₂)₀-，表示该连接基团为化学键。

术语“元环”包括任何环状结构。术语“元”意为表示构成环的骨架原子的数量。例如，环己基、吡啶基、吡喃基、噁喃基是六元环，环戊基、吡咯基、呋喃基和噁吩基是五元环。

10 术语“片断”指分子的具体部分或官能团。化学片断通常被认为是包含在或附在分子中的化学实体。

除非另有说明，用楔形实线键(▲)和楔形虚线键(⋯)表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键(—)和直形虚线键(⋯)表示立体中心的相对构型，用波浪线(〰)表示楔形实线键(▲)或楔形虚线键(⋯)，或用波浪线(〰)表示直形实线键(—)或直形虚线键(⋯)。

15 特定药理学及医学术语

术语“可接受的”，如本文所用，指一个处方组分或活性成分对一般治疗目标的健康没有过分的有害影响。

20 术语“治疗”、“治疗过程”或“疗法”如本文所用，包括缓和、抑制或改善疾病的症状或状况；抑制并发症的产生；改善或预防潜在代谢综合征；抑制疾病或症状的产生，如控制疾病或情况的发展；减轻疾病或症状；使疾病或症状减退；减轻由疾病或症状引起的并发症，或预防或治疗由疾病或症状引起的征兆。如本文所用，某一化合物或药物组合物，给药后，可以使某一疾病、症状或情况得到改善，尤指其严重度得到改善，延迟发病，减缓病情进展，或减少病情持续时间。无论固定给药或临时给药、持续给药或间歇给药，可以归因于或与给药有关的情况。

25 “活性成分”指通式(1)所示化合物，以及通式(1)化合物的药学上可接受的无机或有机盐。本发明的化合物可以含有一个或多个不对称中心(手性中心或轴手性)，并因此以消旋体、外消旋混合物、单一对映体、非对映异构体化合物和单一非对映体的形式出现。可以存在的不对称中心，取决于分子上各种取代基的性质。每个这种不对称中心将独立地产生两个旋光异构体，并且所有可能的旋光异构体和/或非对映体混合物以及纯或部分纯的化合物包括在本发明的范围之内。本发明意味着包括这些化合物的所有这种异构形式。

30 “化合物(compound)”、“组合物(composition)”、“药剂(agent)”或“医药品(medicine or medicament)”等词在此可交替使用，且都是指当施用于个体(人类或动物)时，能够透过局部和/或全身性作用而诱发所亟求的药学和/或生理反应的一种化合物或组合物。

“施用(administered、administering 或、administration)”一词在此是指直接施用所述的化合物或组合物，或施用活性化合物的前驱药(prodrug)、衍生物(derivative)、或类似物(analog)等。

35 虽然用以界定本发明较广范围的数值范围与参数皆是约略的数值，此处已尽可能精确地呈现具体实施例中的相关数值。然而，任何数值本质上不可避免地含有因个别测试方法所致的标准偏差。在此处，“约”通常是指实际数值在一特定数值或范围的正负 10%、5%、1%或 0.5%之内。或者是，“约”一

词代表实际数值落在平均值的可接受标准误差之内，视本领域技术人员的考虑而定。除了实验例之外，或除非另有明确的说明，当可理解此处所用的所有范围、数量、数值与百分比（例如用以描述材料用量、时间长短、温度、操作条件、数量比例及其它相似者）均经过“约”的修饰。因此，除非另有相反的说明，本说明书与附随权利要求书所揭示的数值参数皆为约略的数值，且可视需求而更动。至少应

5 将这些数值参数理解为所指出的有效位数与采用一般进位法所得到的数值。

除非本说明书另有定义，此处所用的科学与技术词汇的含义与本领域技术人员所理解的惯用的意义相同。此外，在不和上下文冲突的情形下，本说明书所用的单数名词涵盖该名词的复数型；而所用的复数名词时亦涵盖该名词的单数型。

10 治疗用途

本发明提供了使用本发明通式(1)化合物或药物组合物通常可用于抑制 KIF18A 蛋白，因此可用于治疗与 KIF18A 蛋白活性相关的一种或多种病症。因此，在某些实施方式中，本发明提供了用于治疗 KIF18A 蛋白介导的病症的方法，所述方法包括向有需要的患者施用本发明化合物、或其药学上可接受的组合物的步骤。

- 15 在一些实施例中，提供了用于癌症治疗的方法，该方法包括给予有需要的个体有效量的任何前述的包括结构通式(1)化合物的药物组合物。在一些实施例中，癌症由 KIF18A 蛋白介导。在其它实施例中，该癌症是血液癌和实体瘤，优选具有染色体不稳定性的肿瘤，包括但不限于，血液恶性肿瘤（白血病、淋巴瘤、骨髓瘤包括多发性骨髓瘤、骨髓异常增生综合症和骨髓增生性综合症）和实体瘤（癌例如前列腺、乳腺、肺、结肠、胰腺、肾、卵巢以及软组织癌和骨肉瘤，以及间质瘤）等。优选白血病、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、结肠癌、膀胱癌、脑癌、尿路上皮癌、前列腺癌、肝癌、卵巢癌、头颈癌、胃癌、间皮瘤或所有癌症转移；在其它实施例中，该癌症是结肠癌、卵巢癌、乳腺癌、子宫癌、宫颈癌、输卵管癌、腹膜癌、肺癌、肝癌、头颈癌、胰腺癌、前列腺癌、口腔癌、食道癌及这些癌症的癌症转移；在其它实施例中，乳腺癌优选为三阴性乳腺癌；在其它实施例中，卵巢癌优选为高级别卵巢癌，更优选为铂类耐药的高级别卵巢癌，更优选为铂类耐药的高级别浆液性卵巢癌；在其它实施
- 20 例中，腹膜癌优选为原发性腹膜癌；在其它实施例中，子宫癌优选为浆液性子官内膜癌。

给药途径

- 本发明的化合物及其药学上可接受的盐可制成各种制剂，其中包含安全、有效量范围内的本发明化合物或其药学上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全、有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。化合物的安全、有效量根据治疗对象的年龄、病情、疗程等具体情况来确定。
- 30

- “药学上可以接受的赋形剂或载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能与本发明的化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。药理上可以接受的赋形剂或载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、
- 35

稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

施用本发明化合物时，可以口服、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、局部给药。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a)填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅胶；(b)粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c)保湿剂，例如，甘油；(d)崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e)缓溶剂，例如石蜡；(f)吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g)润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h)吸附剂，例如，高岭土；和(i)润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酞剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例如，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于 60kg 体重的人而言，日给药剂量通常为 1~2000 mg，优选 50~1000 mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围内的。

本发明提到的上述特征，或实施例提到的特征可以任意组合。本案说明书所揭示的所有特征可与任何组合物形式并用，说明书中所揭示的各个特征，可以任何可提供相同、均等或相似目的的替代性特征取代。因此除有特别说明，所揭示的特征仅为均等或相似特征的一般性例子。

具体实施方式

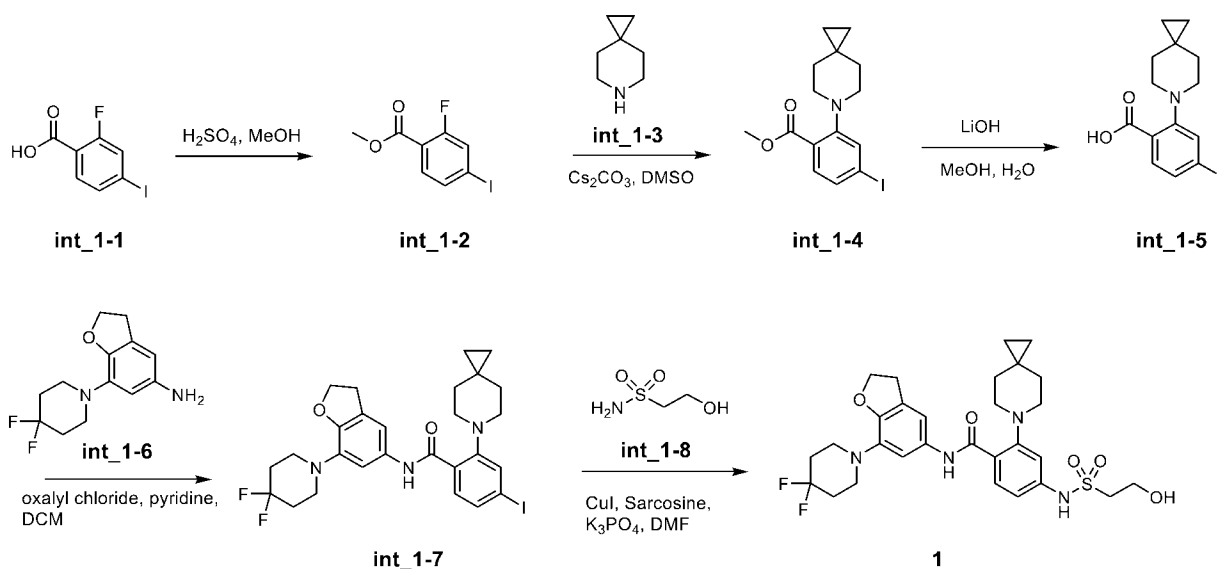
在下面的说明中将会详细阐述上述化合物、方法、药物组合物的各个具体方面、特性和优势，使本发明的内容变得十分明了。在此应理解，下述的详细说明及实例描述了具体的实施例，仅用于参考。在阅读了本发明的说明内容后，本领域的技术人员可对本发明作各种改动或修改，这些等价形势同样落于本申请所限定的范围。

5 所有实施例中，¹H-NMR 用 Varian Mercury 400 核磁共振仪记录，化学位移以 δ (ppm) 表示；分离用硅胶未说明均为 200-300 目，洗脱液的配比均为体积比。

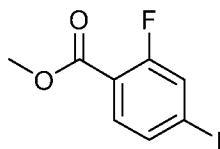
本发明采用下述缩略词：(Boc)₂O 代表二碳酸二叔丁酯；BINAP 代表 2,2'-双二苯膦基-1,1'-联萘；BOPCl 代表双(2-氧代-3-恶唑烷基)次磷酰氯；*t*-BuONa 代表叔丁醇钠；CDCl₃ 代表氘代氯仿；Cs₂CO₃ 代表碳酸铯；CuI 代表碘化亚铜；EtOAc 代表乙酸乙酯；Hexane 代表正己烷；HPLC 代表高效液相色谱；MeCN 代表乙腈；DCE 代表 1,2-二氯乙烷；DCM 代表二氯甲烷；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；1,4-Dioxane 代表 1,4-二氧六环；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；DMAP 代表 4-(二甲氨基)吡啶；DMSO 代表二甲亚砜；hr 代表小时；HATU 代表 N-[(二甲氨基)-1H-1,2,3-三唑-[4,5-b]吡啶-1-亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸酯-N-氧化物；IPA 代表异丙醇；min 代表分钟；K₂CO₃ 代表碳酸钾；KOAc 代表醋酸钾；K₃PO₄ 代表磷酸钾；LiBH₄ 代表硼氢化锂；min 代表分钟；MeOH 代表甲醇；MS 代表质谱；NMR 代表核磁共振；Pd/C 代表钯碳；Pd(PPh₃)₄ 代表四三苯基膦钯；Pd₂(dba)₃ 代表三(二亚苄基丙酮)二钯(0)；Pd(OAc)₂ 代表醋酸钯；PE 代表石油醚；RuPhos Pd G₃ 代表(2-二环己基膦基-2'6'-二异丙氧基-11'-联苯)[2-(2'-氨基-11'-联苯基)]钯(II)甲磺酸盐；Sarcosine 代表肌氨酸；TFA 代表三氟乙酸；T₃P 代表 1-丙基磷酸酐；XantPhos 代表 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽；TLC 代表薄层色谱；XPhos 代表 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯。

20

实施例 1 化合物 1 的合成



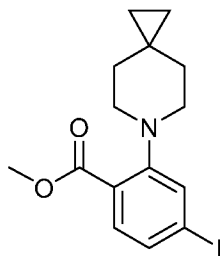
步骤 1: 化合物 int_1-2 的合成:

**int_1-2**

5 将 **int_1-1** (15 g, 56.3 mmol)溶于甲醇 (150 mL)中, 加入浓硫酸 (2.5 mL), 升温至 80°C 反应 4 小时, LC-MS 监测显示反应结束。反应液减压浓缩得到粗产物, 粗产物溶于乙酸乙酯, 有机相用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤后, 再用饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到白色固体(14 g, 收率: 89%), 可直接用于下一步反应。

ESI-MS m/z: 281 [M+H]⁺

步骤 2: 化合物 **int_1-4** 的合成:

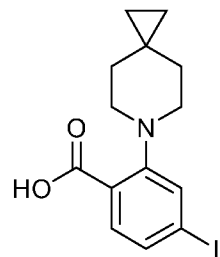
**int_1-4**

10 将 **int_1-2** (14 g, 49.9 mmol)溶于 DMSO (100 mL)中, 加入碳酸铯 (23.4 g, 71.7 mmol), **int_1-3** (6.98 g, 62.8 mmol), 升温至 90°C 反应 24 小时, LC-MS 监测显示反应结束。向反应液加入水(500 mL)稀释, 水相用乙酸乙酯萃取(100 mL*3), 有机相用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到粗产物, 粗产物经柱层析(SiO₂, EtOAc : Hexane = 1:1)得到目标产物 (16.3 g, 收率: 88%)。

ESI-MS m/z: 372 [M+H]⁺。

15

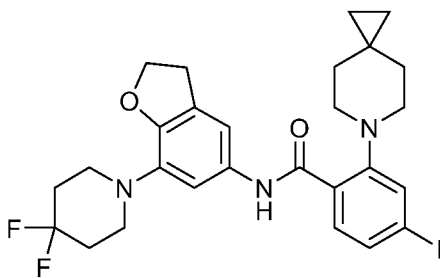
步骤 3: 化合物 **int_1-5** 的合成:

**int_1-5**

20 将 **int_1-4** (16.3 g, 43.9 mmol)溶于甲醇(100 mL)和水(10 mL)的混合溶剂中, 室温下加入氢氧化锂 (2.1 g, 87.8 mmol), 室温搅拌反应 6 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液减压浓缩得到粗产物 (17 g, 粗产物)。粗产物可直接用于下一步反应。

ESI-MS m/z: 358 [M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 int_1-7 的合成:

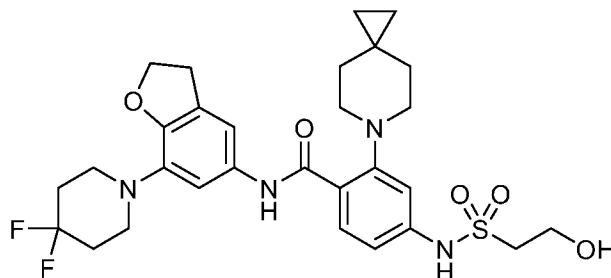


int_1-7

5 将 int_1-5 (1.1 g, 3.08 mmol) 溶于 DCM (10 mL), 加入草酰氯 (888.4 mg, 7 mmol), 反应液室温搅拌 2 小时后, 减压浓缩除去溶剂得到固体。将固体溶于 DCM (10 mL), 加入 int_1-6 (783.2 mg, 3.08 mmol) 和吡啶 (730 mg, 9.24 mmol), 反应液 40°C 搅拌 10 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液减压浓缩得到粗产物。粗产物经过柱层析(SiO₂, PE : EtOAc = 100 : 1) 纯化得固体(1.3 g, 收率: 71.4%)。

ESI-MS m/z: 594 [M+H]⁺。

10 步骤 5: 化合物 1 的合成:



1

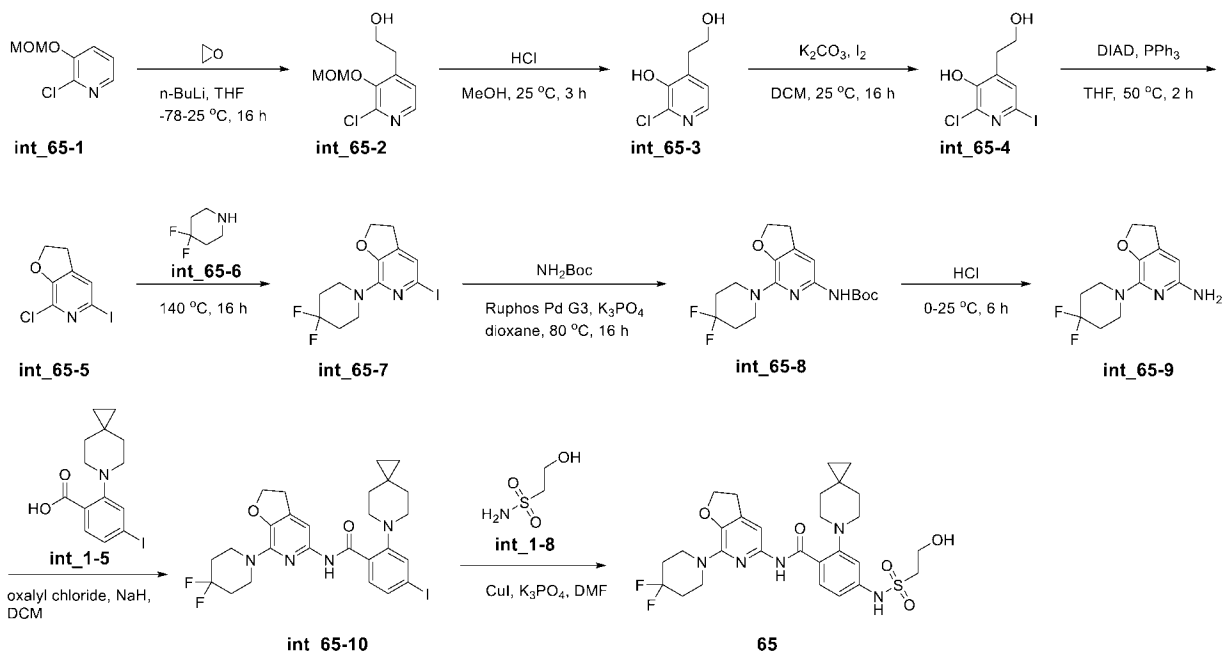
15 将 int_1-8 (291 mg, 2.374 mmol), 肌氨酸 (209.1 mg, 2.348 mmol), 碘化亚铜 (227 mg, 1.174 mmol) 和磷酸钾 (1.5 g, 7.041 mmol), 溶解在 DMF (20 mL) 中, 氩气置换三次, 加入 int_1-7 (1.3 g, 2.19 mmol), 氩气保护下, 反应液加热到 90°C 反应 3 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液冷却至室温, 将反应液旋干, 柱层析(SiO₂, EtOAc : Hexane = 1:1) 纯化得固体(1 g, 收率: 77.5%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.06 – 6.95 (m, 2H), 4.51 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.23 – 3.08 (m, 6H), 2.94 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.15 – 1.96 (m, 4H), 1.53 (s, 4H), 0.33 (s, 4H)。

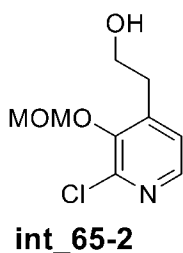
ESI-MS m/z: 591 [M+H]⁺。

20

实施例 2 化合物 65 的合成



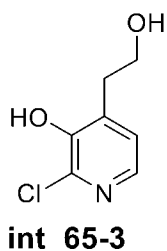
步骤 1: 化合物 int_65-2 的合成:



将 **int_65-1** (17.6 g, 101 mmol) 溶于 THF (200 mL) 中, 反应液在氮气保护下, 于 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下向反应液中缓慢滴加 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M, 60.8 mL), 反应液在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应 0.5 小时后, 在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下向反应液中滴加环氧乙烷 (22.3 g, 506 mmol, 25.3 mL), 反应液在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应 1 小时, 然后缓慢升至室温继续反应 1.5 小时。LC-MS 监测显示反应结束。向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (200 mL) 淬灭反应, 水相用乙酸乙酯萃取 (200 mL*3), 有机相用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到粗产物 (16 g, 收率: 72.5%), 粗产物可直接用于下一步反应。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.09 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 2H), 4.79 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.57 - 3.53 (m, 3H), 2.86 (t, $J=6.7$ Hz, 2H)。

步骤 2: 化合物 int_65-3 的合成:

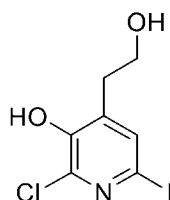


将 **int_65-2** (16.0 g, 73.5 mmol) 溶于甲醇 (200 mL) 中, $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下加入盐酸溶液 (12 M, 30.6 mL), 升

温至 25°C 反应 3 小时，LC-MS 监测显示反应结束。0°C 下向反应液加入 1N NaOH 调 pH 至 7，水相用乙酸乙酯萃取(300 mL*3)，有机相用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到粗产物 (10 g, 收率: 78.3%)，粗产物可直接用于下一步反应。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.09 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 2H), 4.79 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.57 - 3.53 (m, 3H), 2.86 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H)。

步骤 3: 化合物 int_65-4 的合成:

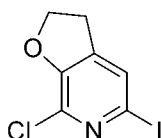


int_65-4

将 int_1-4 (9.50 g, 54.7 mmol)溶于 THF(200 mL)和水(50 mL)的混合溶剂中，室温下加入 I₂ (13.8 g, 54.7 mmol, 11.0 mL)和 K₂CO₃ (15.1 g, 109 mmol)，反应液在室温搅拌反应 2 小时。LC-MS 监测显示反应结束。向反应液中加入 100 mL 水，水相用乙酸乙酯萃取(100 mL*3)，有机相用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到粗产物，粗产物经过柱层析(SiO₂, PE : EtOAc = 1 : 1)纯化得固体(13 g, 收率: 79.3%)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 10.10 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 3.63 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H)。

步骤 4: 化合物 int_65-5 的合成:

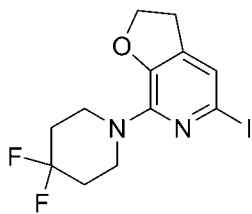


int_65-5

将 int_65-4 (7.10 g, 23.7 mmol)和 PPh₃ (9.33 g, 35.5 mmol)溶于 THF(100 mL)中，反应液在氮气保护下，于 0°C 下向反应液中缓慢滴加 DIAD (7.19 g, 35.5 mmol, 6.91 mL)，反应液升至 70°C 搅拌反应 1 小时。LC-MS 监测显示反应结束。向反应液中加入 100 mL 水，水相用乙酸乙酯萃取(100 mL*3)，有机相用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到粗产物，粗产物经过柱层析(SiO₂, PE : EtOAc = 3 : 1)纯化得固体(11 g, 收率: 65.9%)。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.42 (s, 1H), 4.64 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.31 - 3.19 (m, 2H)。

步骤 5: 化合物 int_65-7 的合成:

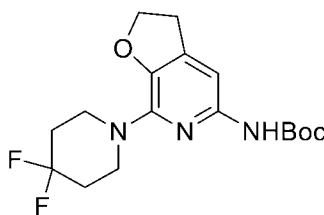


int_65-7

将 int_65-5 (1.19 g, 4.26 mmol)与 int_65-6 (5.16 g, 42.6 mmol)混合, 反应液在氮气保护下升温至 140 °C 搅拌反应 16 小时。LC-MS 监测显示反应结束。向反应液加入水(30 mL)稀释, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL*3), 有机相用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到粗产物, 粗产物经柱层析(SiO₂, EtOAc : Hexane = 5:1)得到目标产物 (0.35 g, 收率: 22.4%)。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.08 (s, 1H), 4.58 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 4H), 3.15 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 4H)。

步骤 6: 化合物 int_65-8 的合成:



int_65-8

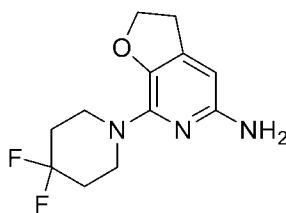
10

将 int_65-7 (0.35 g, 955 umol)、NH₂Boc (223 mg, 1.91 mmol)、RuPhos Pd G3 (79.9 mg, 95.5 umol) 和 K₃PO₄ (405 mg, 1.91 mmol)溶于 1,4-二氧六环(5 mL)中, 反应液在氮气保护下升温至 80 °C 搅拌反应 16 小时。LC-MS 监测显示反应结束。向反应液加入水(30 mL)稀释, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL*3), 有机相用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到粗产物(0.2 g, 收率: 58.8%), 粗产物可直接用于下一步反应。

15

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.08 (s, 1H), 4.58 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 4H), 3.15 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 4H)。

步骤 7: 化合物 int_65-9 的合成:



int_65-9

20

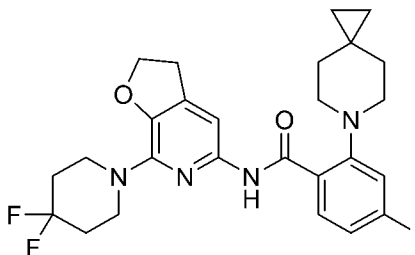
将 int_65-8 (0.20 g, 562 umol)溶于二氯甲烷 (5 mL)中, 0 °C 下加入盐酸/二氧六环溶液 (4 M, 5 mL), 升温至 25 °C 反应 2 小时, LC-MS 监测显示反应结束。0 °C 下向反应液加入氨水调 pH 至 9, 水

相用乙酸乙酯萃取(30 mL*3), 有机相用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到粗产物, 粗产物经过柱层析(SiO₂, PE : EtOAc = 1 : 1)纯化得固体(108 mg, 收率: 75.1%)。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.89 (s, 1H), 4.40 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 4H), 2.99 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.03 - 1.86 (m, 4H)。

5

步骤 8: 化合物 int_65-10 的合成:

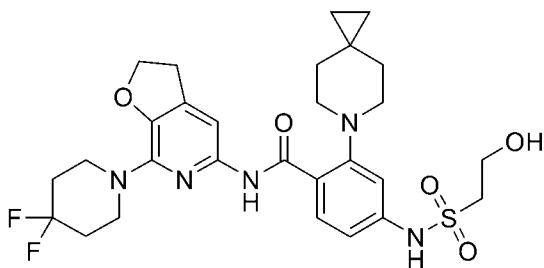


int_65-10

将 **int_1-5** (70 mg, 0.196 mmol)溶于 DCM (3 mL), 加入草酰氯 (253.8 mg, 2 mmol), 反应液室温搅拌 2 小时后, 减压浓缩除去溶剂得到酰氯固体。将 **int_65-9** (50 mg, 0.196 mmol)溶于 THF (5 mL), 氮气保护下于 0°C 下加入钠氢(30 mg, 0.75 mmol, 60% purity), 反应液升至室温反应 1 小时, 再将反应液冷却至 0°C, 将上述制备的酰氯慢慢加入到反应液中, 反应液升至 45°C 搅拌 12 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液减压浓缩得到粗产物。粗产物经过柱层析纯化得固体(92 mg, 收率: 79%)。

ESI-MS *m/z*: 595 [M+H]⁺。

步骤 9: 化合物 65 的合成:



65

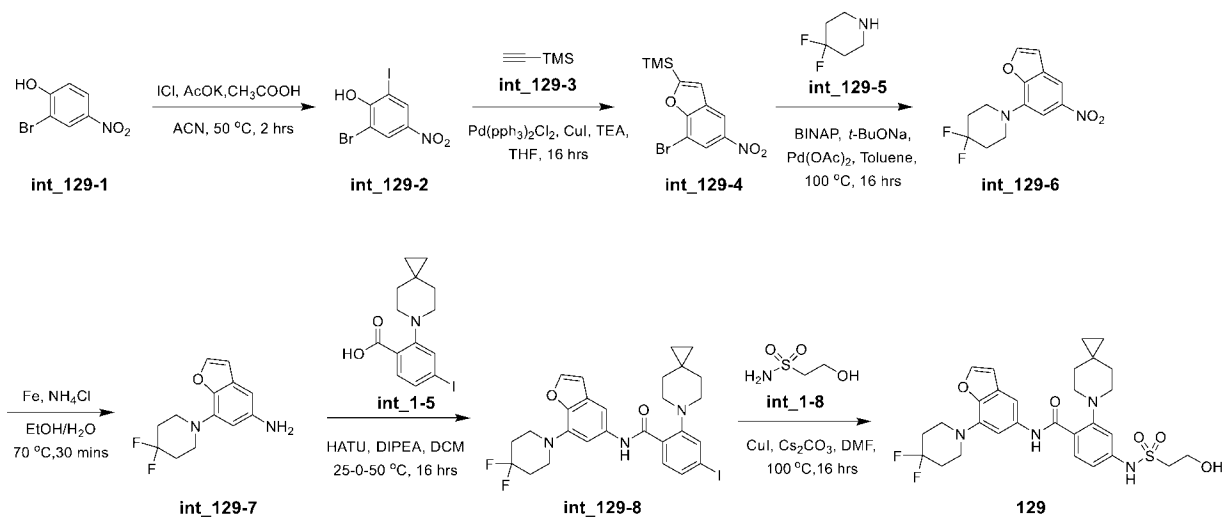
将 **int_1-8** (39 mg, 0.309 mmol), 二甲基环己烷-1,2-二胺 (11 mg, 0.077 mmol), 碘化亚铜 (15 mg, 0.077 mmol)和磷酸钾 (98 mg, 0.464 mmol), 溶解在 DMF (5 mL)中, 氩气置换三次, 加入 **int_65-10** (92 mg, 0.155 mmol), 氩气保护下, 反应液加热到 100°C 反应 16 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液冷却至室温, 将反应液旋干, 柱层析纯化得固体(50 mg, 收率: 55%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.74 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H), 3.17 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.94 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.16 - 1.93 (m, 4H), 1.69 (s, 4H), 0.36 (s, 4H)。

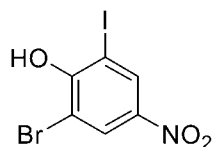
ESI-MS *m/z*: 592 [M+H]⁺。

25

实施例 3 化合物 129 的合成



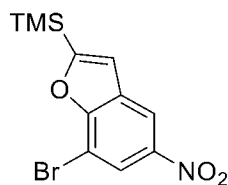
步骤 1: 化合物 int_129-2 的合成:



int_129-2

- 5 将 **int_129-1** (28.7 g, 131 mmol) 溶于乙腈 (50 mL) 中, 乙酸钾 (29.1 g, 296 mmol)、ICl (21.4 g, 131 mmol, 6.71 mL) 和 CH₃COOH (60 mL), 升温至 50 °C 反应 42 小时, TLC 监测显示反应结束。向反应液中加入 500 mL 水, 水相用乙酸乙酯萃取 (500 mL*3)。有机相用无水硫酸钠干燥、过滤、减压蒸馏得到白色固体 (42 g, 收率: 92.8%), 可直接用于下一步反应。

- 10 步骤 2: 化合物 int_129-4 的合成:

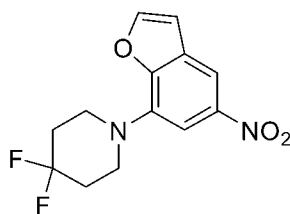


int_129-4

- 将 **int_129-2** (37.0 g, 107 mmol) 溶于乙腈 (500 mL) 中, 加入 **int_129-3** (11.1 g, 112 mmol)、CuI (409 mg, 2.15 mmol)、TEA (21.8 g, 215 mmol) 和 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (755 mg, 1.08 mmol), 反应液在氮气保护下在 20 °C 反应 3 小时, 然后升温至 80 °C 反应 8 小时。LC-MS 监测显示反应结束。向反应液加入水 (500 mL) 稀释, 水相用乙酸乙酯萃取 (500 mL*3), 有机相用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到粗产物, 粗产物经柱层析 (SiO₂, EtOAc : Hexane = 1:10 到 3:1) 得到目标产物 (12 g, 收率: 35.5%)。

¹H NMR: (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.19 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 0.19 (s, 9H).

步骤 3: 化合物 int_129-6 的合成:



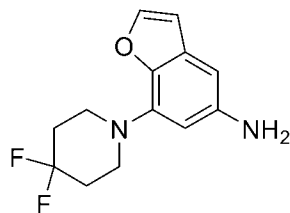
int_129-6

将 int_129-4 (11 g, 35.0 mmol)溶于甲苯(300 mL)中, 室温下加入 int_129-5 (4.40 g, 36.3 mmol)、BINAP (4.36 g, 7.00 mmol)、*t*-BuONa (6.73 g, 70.0 mmol)和 Pd(OAc)₂ (785 mg, 3.50 mmol), 反应液在氮气保护下升温至 110 °C 搅拌反应 16 小时。LC-MS 监测显示反应结束。减压除去甲苯, 向反应液加入水(200 mL)稀释, 水相用乙酸乙酯萃取(200 mL*3), 有机相用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到粗产物, 粗产物经柱层析(SiO₂, EtOAc : Hexane = 1:10 到 3:1)得到目标产物 (6.4 g, 收率: 64.8%)。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 8.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.46 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.45 - 3.44 (m, 1H), 3.56 - 3.36 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 4H)。

ESI-MS *m/z*: 283 [M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 int_129-7 的合成:

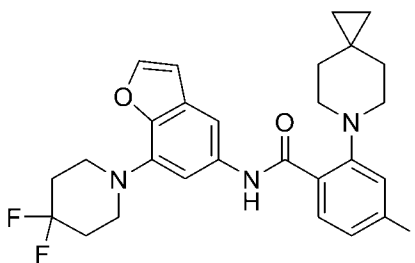


int_129-7

将 int_129-6 (4.50 g, 15.9 mmol)溶于乙醇(50 mL)中, 室温下加入 Fe (8.90 g, 159 mmol)和氯化铵溶液(8.53 g, 159 mmol, 3.5 M), 反应液在氮气保护下升温至 70 °C 搅拌反应 0.5 小时。LC-MS 监测显示反应结束。反应液过滤得到滤液, 将滤液减压浓缩得到粗产物 (3 g, 收率: 74.6%), 粗产物可直接用于下一步反应。

ESI-MS *m/z*: 253 [M+H]⁺。

步骤 5: 化合物 int_129-8 的合成:



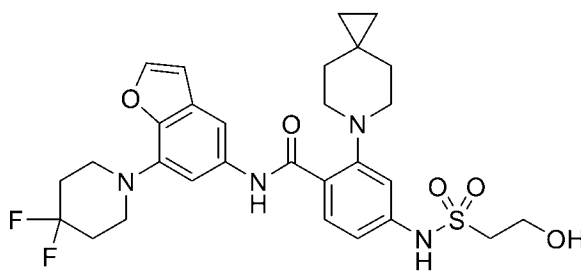
int_129-8

将 **int_1-5** (3.50 g, 9.80 mmol)溶于 DCM (50 mL), 加入 HATU (6.71 g, 17.6 mmol)和 DIPEA (4.56 g, 35.3 mmol), 反应液室温搅拌 0.5 小时后, 加入 **int_129-7** (4.20 g, 11.76 mmol), 反应液升温至 50°C 搅拌 16 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液减压浓缩得到粗产物。粗产物经过柱层析(SiO₂, PE : EtOAc = 10 : 1 到 3 : 1)纯化得固体(5 g, 收率: 71.9%)。

5 ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 12.32 (s, 1H), 8.03 - 7.86 (m, 1H), 7.72 - 7.47 (m, 4H), 7.18 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.47 (br t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 3.02 (br t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.31 - 2.02 (m, 4H), 1.75 - 1.45 (m, 5H)。

ESI-MS *m/z*: 592 [M+H]⁺。

10 **步骤 6: 化合物 129 的合成:**



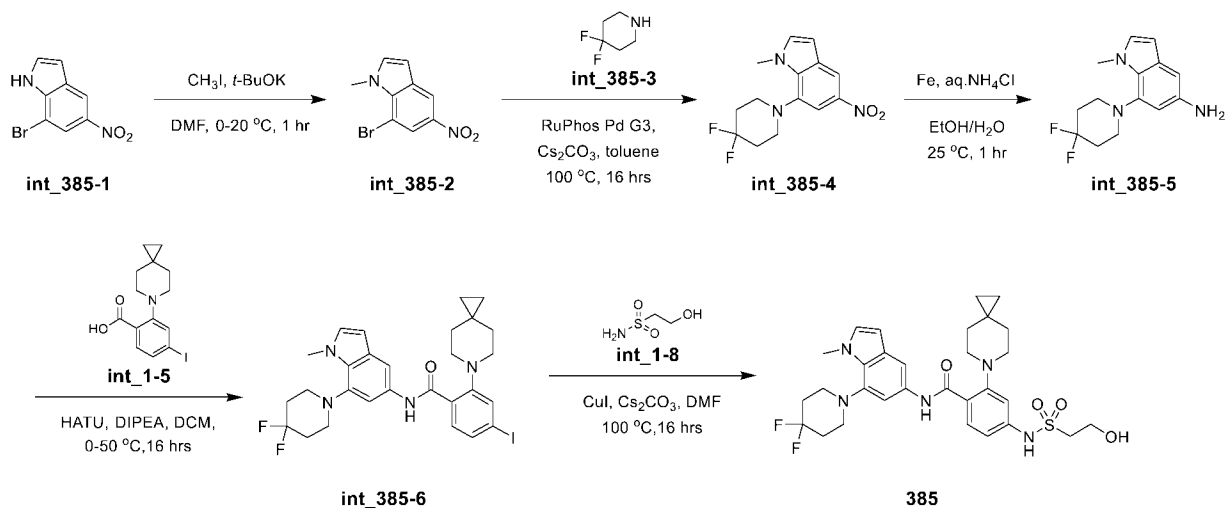
129

15 将 **int_1-8** (1.03 g, 8.24 mmol), 二甲基环己烷-1,2-二胺 (781 mg, 5.50 mmol), 碘化亚铜 (1.05 g, 5.50 mmol)和 Cs₂CO₃ (3.58 g, 11.0 mmol), 溶解在 DMF (70 mL)中, 氩气置换三次, 加入 **int_129-8** (3.25 g, 5.50 mmol), 氩气保护下, 反应液加热到 110°C 反应 16 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液冷却至室温, 将反应液旋干, 柱层析(SiO₂, DCM: MeOH = 10:1 到 1:1)纯化得固体(1.5 g, 收率: 46.4%)。

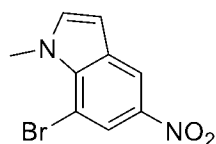
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 (s, 2H), 7.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.74 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.44 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 3.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.24 - 2.07 (m, 4H), 1.55 (s, 4H), 0.33 (s, 4H)。

20 ESI-MS *m/z*: 589 [M+H]⁺。

实施例 4 化合物 385 的合成



步骤 1: 化合物 int_385-2 的合成:



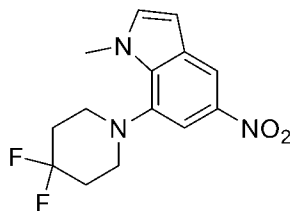
int_385-2

将 int_385-1 (5.00 g, 20.7 mmol) 溶于 DMF (50 mL) 中, 于氮气保护下在 0°C 下加入 $t\text{-BuOK}$ (2.44 g, 21.8 mmol), 反应 0.5 小时后, 在 0°C 下加入 CH_3I (5.41 g, 37.3 mmol, 98% purity), 反应液升温至 25°C 反应 1 小时, TLC 监测显示反应结束。向反应液中加入 50 mL 的水, 有沉淀析出, 过滤得到滤饼, 滤饼用水洗(100 mL*2)并干燥得到黄色固体(5 g, 粗产物), 可直接用于下一步反应。

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 4.14 (s, 3 H) 6.59 (d, $J = 3.25$ Hz, 1 H) 7.08 (d, $J = 3.25$ Hz, 1 H) 8.19 (d, $J = 2.13$ Hz, 1 H) 8.40 (d, $J = 2.13$ Hz, 1 H)。

10

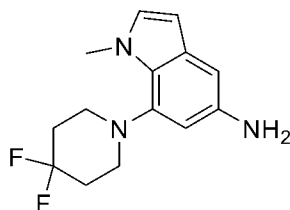
步骤 2: 化合物 int_385-4 的合成:



int_385-4

将 int_385-2 (4.80 g, 18.8 mmol) 溶于甲苯(50 mL)中, 加入 RuPhos Pd G3 (1.57 g, 1.88 mmol)、 Cs_2CO_3 (12.3 g, 37.6 mmol), int_385-3 (4.56 g, 37.6 mmol), 反应液在氮气保护下升温至 100°C 反应 16 小时, TLC 监测显示反应结束。向反应液加入水(100 mL)稀释, 水相用乙酸乙酯萃取(100 mL*3), 有机相用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到粗产物, 粗产物经柱层析(SiO_2 , EtOAc : Hexane = 1:30 到 1:3)得到目标产物 (3.4 g, 收率: 61.2%)。

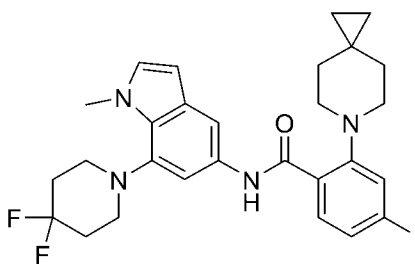
步骤 3: 化合物 int_385-5 的合成:

**int_385-5**

将 **int_385-4** (3.40 g, 11.5 mmol)溶于乙醇(35 ml)中, 室温下加入 Fe (6.43 g, 115 mmol, 10.0 eq)以及氯化铵溶液 (6.16 g, 115 mmol, 3.4 M), 反应液在 70 °C 搅拌反应 0.5 小时。TLC 监测显示反应结束。向反应液加入水(20 mL)稀释, 水相用乙酸乙酯萃取(20 mL*3), 有机相用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到粗产物(3.7 g, 粗产物), 可直接用于下一步反应。

¹H NMR: (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.82 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.22 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.18 (br d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 2.19 - 2.01 (m, 6H)。

步骤 4: 化合物 **int_385-6** 的合成:

**int_385-6**

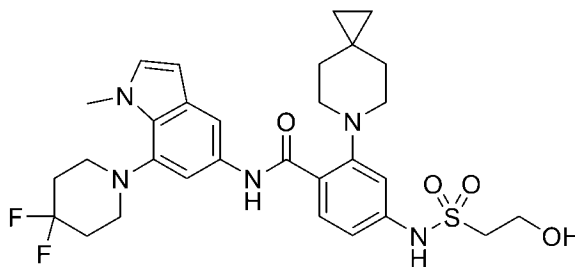
10

将 **int_1-5** (3.50 g, 9.80 mmol)溶于 DCM (50 mL), 加入 HATU (5.59 g, 14.7 mmol)和 DIPEA (3.80 g, 29.4 mmol), 反应液室温搅拌 0.5 小时后, 加入 **int_385-5** (2.60 g, 9.80 mmol), 反应液升温至 50°C 搅拌 16 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液减压浓缩得到粗产物。粗产物经过柱层析(SiO₂, PE: EtOAc = 1 : 0 到 3 : 1)纯化得固体(1.25 g, 收率: 21.1%)。

15

ESI-MS *m/z*: 605 [M+H]⁺。

步骤 5: 化合物 **385** 的合成:

**385**

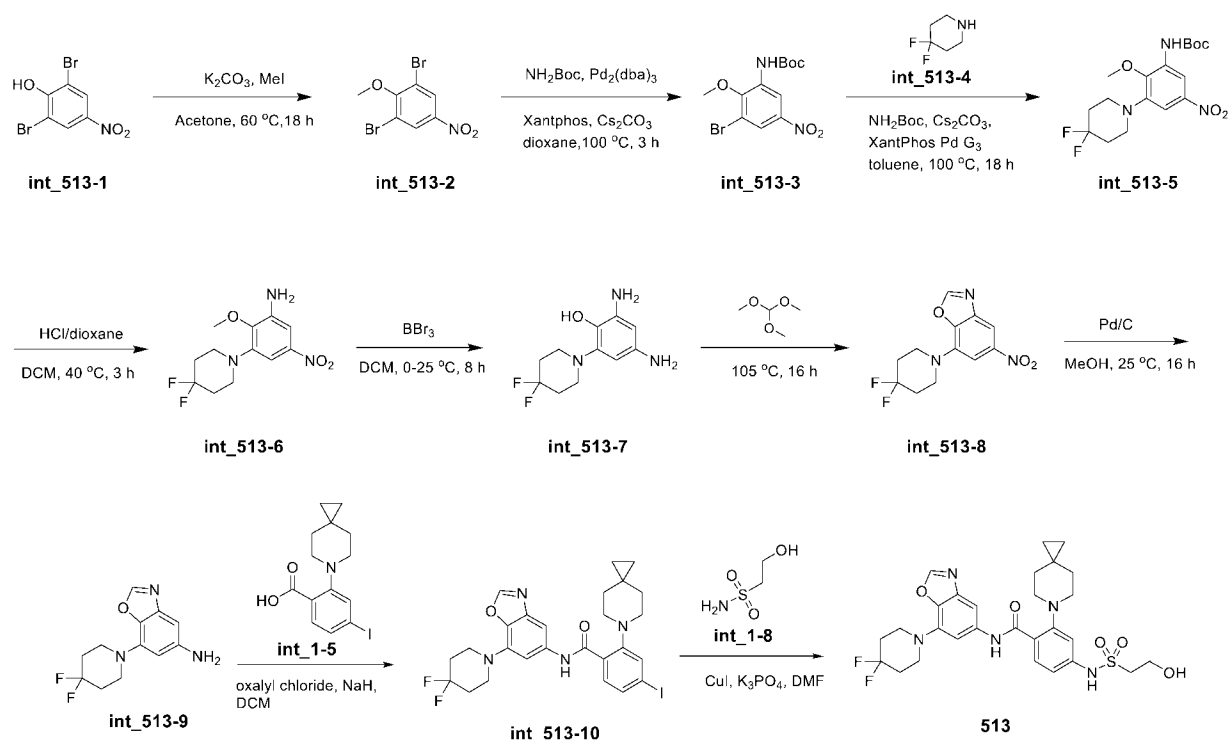
将 **int_385-6** (1.25 g, 2.07 mmol), 二甲基环己烷-1,2-二胺 (29.4 mg, 206 μmol), 碘化亚铜 (393 mg, 2.07 mmol)和 Cs₂CO₃ (1.35 g, 4.14 mmol), 溶解在 DMF (25 mL)中, 氩气置换三次, 加入 **int_1-8** (388

mg, 3.10 mmol), 氩气保护下, 反应液加热到 90 °C 反应 3 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液冷却至室温, 将反应液旋干, 柱层析(SiO₂, EtOAc : Hexane = 1:20 到 1:1)纯化得固体(0.53 g, 收率: 42.8%)。

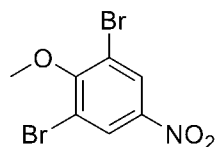
¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.76 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.06 (dd, *J* = 2.1, 8.6 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.94 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.77 (q, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.42 (br s, 4H), 3.03 - 2.85 (m, 6H), 2.35 - 2.13 (m, 4H), 1.61 (br s, 4H), 0.37 (s, 4H)。

ESI-MS *m/z*: 602 [M+H]⁺。

10 实施例 5 化合物 513 的合成



步骤 1: 化合物 int_513-2 的合成:

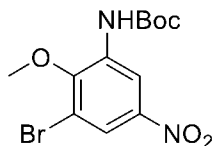


int_513-2

将 int_513-1 (25.0 g, 84.2 mmol)、K₂CO₃ (34.9 g, 252 mmol)和 MeI (119 g, 842 mmol, 52.4 mL)溶于丙酮 (250 mL)中, 反应液在氩气保护下, 升至 60 °C 反应 18 小时。TLC 监测显示反应结束。向反应液中加入水(200 mL)淬灭反应, 水相用二氯甲烷萃取(200 mL*3), 有机相用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到粗产物, 粗产物经过柱层析(ISCO®; 120 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 0~7% Ethyl acetate/Petroleum ethergradient @ 80 mL/min)纯化得固体(23 g, 收率: 87.8%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.49 (m, 2 H) 3.91 (s, 3 H)。

步骤 2: 化合物 int_513-3 的合成:

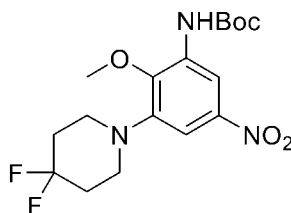


int_513-3

5 将 int_513-2 (12.0 g, 38.5 mmol)、NH₂Boc (4.52 g, 38.5 mmol)、Cs₂CO₃ (25.1 g, 77.1 mmol)和 XantPhos Pd G3 (1.83 g, 1.93 mmol)溶于甲苯 (120 mL)中, 反应也在氮气保护下升温至 100°C 反应 3 小时, LC-MS 监测显示反应结束。向反应液加入水(500 mL), 水相用二氯甲烷萃取(500 mL*3), 有机相用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到粗产物, 粗产物经过柱层析(ISCO®; 200 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 0~10% Ethyl acetate/Petroleum ethergradient @ 80 mL/min)纯化得固体(9 g, 收率: 67.1%)。

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.16 (s, 1 H) 8.77 (d, *J* = 2.81 Hz, 1 H) 8.12 (d, *J* = 2.81 Hz, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 1.51 (s, 9 H)。

步骤 3: 化合物 int_513-5 的合成:

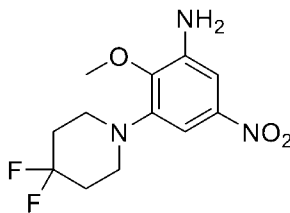


int_513-5

15 将 int_513-3 (4 g, 11.52 mmol)、int_513-4 (2.79 g, 23.0 mmol)、Pd₂(dba)₃ (1.06 g, 1.15 mmol, 0.10 eq), Xantphos (1.33 g, 2.30 mmol, 0.20 eq)和 Cs₂CO₃ (7.51 g, 23.0 mmol, 2.00 eq)溶于甲苯(100 mL)中, 反应液在氮气保护下升至 100 °C 搅拌反应 3 小时。LC-MS 监测显示反应结束。向反应液中加入 50 mL 水, 水相用二氯甲烷萃取(50 mL*3), 有机相用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到粗产物, 粗产物经过柱层析(ISCO®; 40 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 0~20% Ethyl acetate/Petroleum ethergradient @ 50 mL/min)纯化得固体(1.78 g, 收率: 39.8%)。

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.71 (s, 1 H) 8.46 (d, *J* = 2.50 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J* = 2.75 Hz, 1 H) 3.87 (m, 3 H) 3.19 (br t, *J* = 5.19 Hz, 4 H) 2.16 (m, 4 H) 1.49 (s, 9 H)。

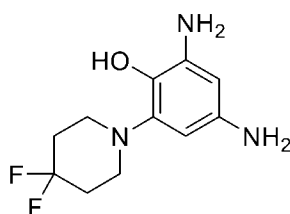
步骤 4: 化合物 int_513-6 的合成:

**int_513-6**

将 **int_513-5** (1.78 g, 4.60 mmol) 溶于乙酸乙酯 (10 mL) 中, 反应液在氮气保护下, 向反应液中缓慢滴加 HCl/乙酸乙酯溶液 (2.50 M, 2.00 mL), 反应液升至 40 °C 搅拌反应 3 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液减压蒸馏得到粗产物 (1.65 g, 收率: 99.8%), 粗产物可直接用于下一步反应。

5 ESI-MS m/z: 288 [M+H]⁺

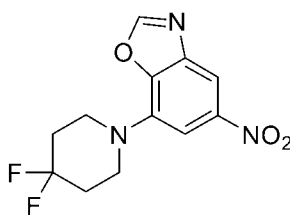
步骤 5: 化合物 **int_513-7** 的合成:

**int_513-7**

10 将 **int_513-6** (798 mg, 2.78 mmol) 溶于 DCM (10 mL), 反应液在氮气保护下, 于 0 下 °C 加入 BBr₃ (2.79 g, 11.1 mmol, 1.07 mL), 反应液缓慢升至室温反应 16 小时。LC-MS 监测显示反应结束。向反应液加入水 (50 mL) 稀释, 水相用二氯甲烷萃取 (50 mL*3), 有机相用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到粗产物, 粗产物经柱层析 (ISCO®; 40 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 0~30% Ethyl acetate/Petroleum ether gradient @ 50 mL/min) 得到目标产物 (0.52 g, 收率: 68.4%)。

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.35 (d, *J* = 2.69 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J* = 2.69 Hz, 1 H) 4.09 (br s, 1 H) 3.17 (s, 2 H) 2.94 (br t, *J* = 5.20 Hz, 4 H) 2.18 (m, 4 H)。

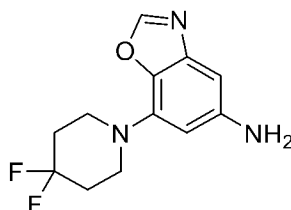
步骤 6: 化合物 **int_513-8** 的合成:

**int_513-8**

20 将 **int_513-7** (0.52 g, 1.90 mmol) 溶于原甲酸三甲酯 (50.3 g, 474 mmol, 52.0 mL) 中, 反应液在氮气保护下升温至 105 °C 搅拌反应 18 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液减压蒸馏得到粗产物 (0.5 g, 粗产物), 粗产物可直接用于下一步反应。

ESI-MS m/z: 284 [M+H]⁺。

步骤 7: 化合物 int_513-9 的合成:



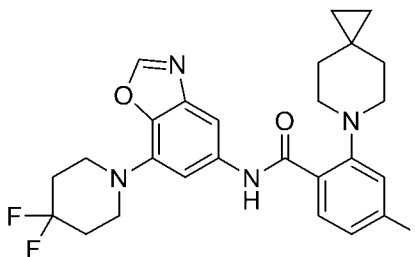
int_513-9

将 int_513-8 (0.50 g, 1.77 mmol) 和 Pd/C (0.05 g, 1.77 mmol, 10% purity) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 反应液在氢气氛下于 25 °C 反应 18 小时, LC-MS 监测显示反应结束。将反应液过滤, 滤液减压蒸馏得到粗产物, 粗产物经过柱层析 (ISCO®; 80 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 30% Ethyl acetate/Petroleum ether gradient @ 80 mL/min) 纯化得固体 (0.3 g, 收率: 68.2%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.35 (d, *J* = 2.69 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J* = 2.69 Hz, 1 H) 4.09 (br s, 1 H) 3.17 (s, 2 H) 2.94 (br t, *J* = 5.20 Hz, 4 H) 2.18 (m, 4 H)。

10

步骤 8: 化合物 int_513-10 的合成:



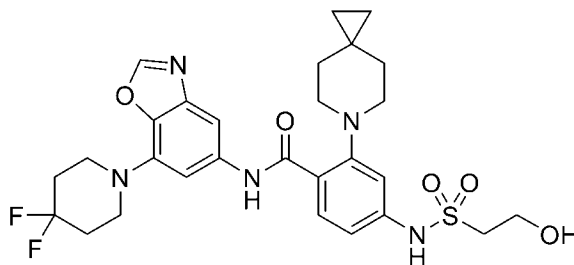
int_513-10

将 int_1-5 (124 mg, 0.3 mmol) 溶于 DCM (10 mL), 加入草酰氯 (253.8 mg, 2 mmol), 反应液室温搅拌 2 小时后, 减压浓缩除去溶剂得到酰氯固体。将 int_513-9 (76 mg, 0.3 mmol) 溶于 THF (5 mL), 氮气保护下于 0 °C 下加入钠氢 (72 mg, 1.8 mmol, 60% purity), 反应液升至室温反应 1 小时, 再将反应液冷却至 0 °C, 将上述制备的酰氯慢慢加入到反应液中, 反应液升至 40 °C 搅拌 12 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液减压浓缩得到粗产物。粗产物经过柱层析纯化得固体 (100 mg, 收率: 56.2%)。

ESI-MS *m/z*: 593 [M+H]⁺。

20

步骤 9: 化合物 513 的合成:



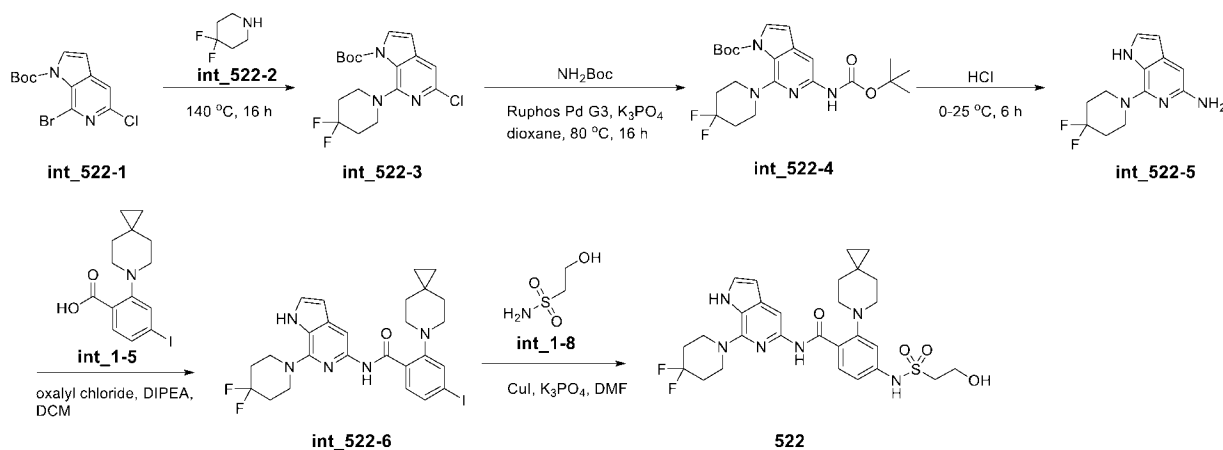
513

将 **int_1-8** (63 mg, 0.51 mmol), 二甲基环己烷-1,2-二胺 (12 mg, 0.085 mmol), 碘化亚铜 (16 mg, 0.085 mmol) 和磷酸钾 (108 mg, 0.51 mmol), 溶解在 DMF (5 mL) 中, 氩气置换三次, 加入 **int_513-10** (100 mg, 0.17 mmol), 氩气保护下, 反应液加热到 100°C 反应 16 小时。LC-MS 监测显示反应结束。
5 将反应液冷却至室温, 将反应液旋干, 柱层析纯化得固体 (33 mg, 收率: 33%)。

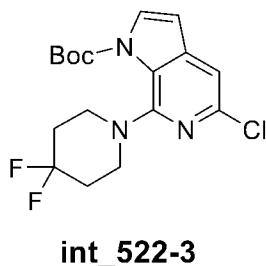
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.71 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 3.74 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.50 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H), 2.96 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.15 (tt, *J* = 13.4, 5.6 Hz, 4H), 1.53 (s, 4H), 0.32 (s, 4H)。

10 ESI-MS *m/z*: 590 [M+H]⁺。

实施例 6 化合物 522 的合成



步骤 1: 化合物 **int_522-2** 的合成:



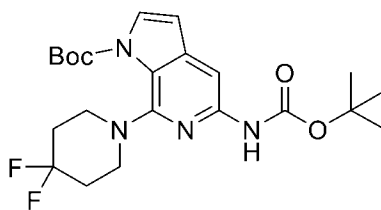
15

将 **int_522-1** (620 mg, 1.87 mmol) 与 **int_522-2** (226 mg, 1.87 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (15 mL) 中, 向反应液中加入碳酸铯 (913 mg, 2.8 mmol), Pd₂(dba)₃ (171 mg, 0.187 mmol) 和 XantPhOS (10.8 mg, 0.187 mmol), 反应液在氮气保护下升温至 100 °C 搅拌反应 18 小时。LC-MS 监测显示反应结束。向反应

液加入水(30 mL)稀释, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL*3), 有机相用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到粗产物, 粗产物经柱层析(SiO₂, EtOAc : Hexane = 1:25)得到目标产物 (486 mg, 收率: 70%)。

ESI-MS m/z: 372 [M+H]⁻。

5 步骤 2: 化合物 int_522-4 的合成:

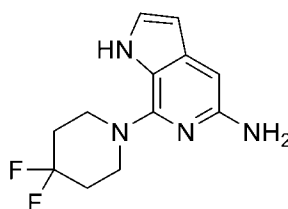


int_522-4

将 int_522-3 (486 mg, 1.309 mmol)、NH₂Boc (460 mg, 3.8 mmol)、Pd₂(dba)₃ (24 mg, 0.026 mmol)、X-PhOS (18 mg, 0.039 mmol)和碳酸铯 (633 mg, 1.95 mmol)溶于 1,4-二氧六环(5 mL)中, 反应液在氮气保护下升温至 100°C 搅拌反应 16 小时。LC-MS 监测显示反应结束。向反应液加入水(30 mL)稀释, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL*3), 有机相用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到粗产物, 粗产物经柱层析(SiO₂, EtOAc : Hexane = 1:10)得到目标产物 (406 mg, 收率: 68.3%)。

ESI-MS m/z: 453 [M+H]⁻。

步骤 3: 化合物 int_522-5 的合成:

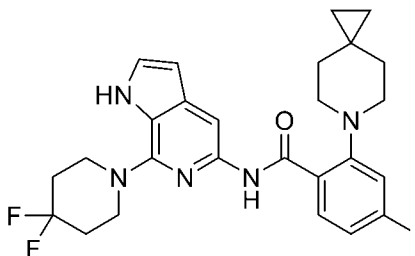


int_522-5

将 int_522-4 (400 mg, 0.878 mmol)溶于二氯甲烷 (10 mL)中, 0 °C 下加入三氟乙酸 (4 mL), 升温至 25 °C 反应 2 小时, LC-MS 监测显示反应结束。0 °C 下向反应液加入饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 7, 水相用二氯甲烷萃取(30 mL*3), 有机相用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到粗产物, 粗产物经过柱层析纯化得固体(220 mg, 收率: 100%)。

ESI-MS m/z: 253 [M+H]⁻。

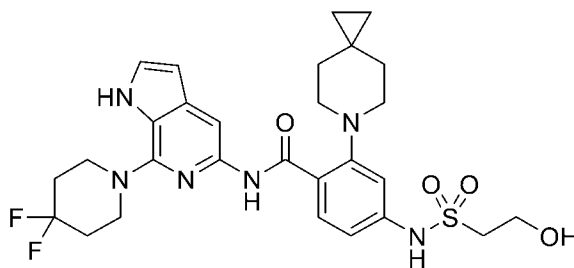
步骤 4: 化合物 int_522-6 的合成:

**int_522-6**

将 **int_1-5** (140 mg, 0.396 mmol) 溶于 DCM (10 mL), 加入草酰氯 (253.8 mg, 2 mmol), 反应液室温搅拌 2 小时后, 减压浓缩除去溶剂得到酰氯固体。将 **int_522-5** (100 mg, 0.396 mmol) 溶于 DCM (10 mL), 氮气保护下加入 DIPEA (255 mg, 1.98 mmol), 再将反应液冷却至 0°C, 将上述制备的酰氯慢慢加入到反应液中, 反应液升至室温搅拌 1 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液减压浓缩得到粗产物。粗产物经过柱层析纯化得固体(106 mg, 收率: 45.2%)。

ESI-MS m/z : 592 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 化合物 522 的合成:

**522**

10

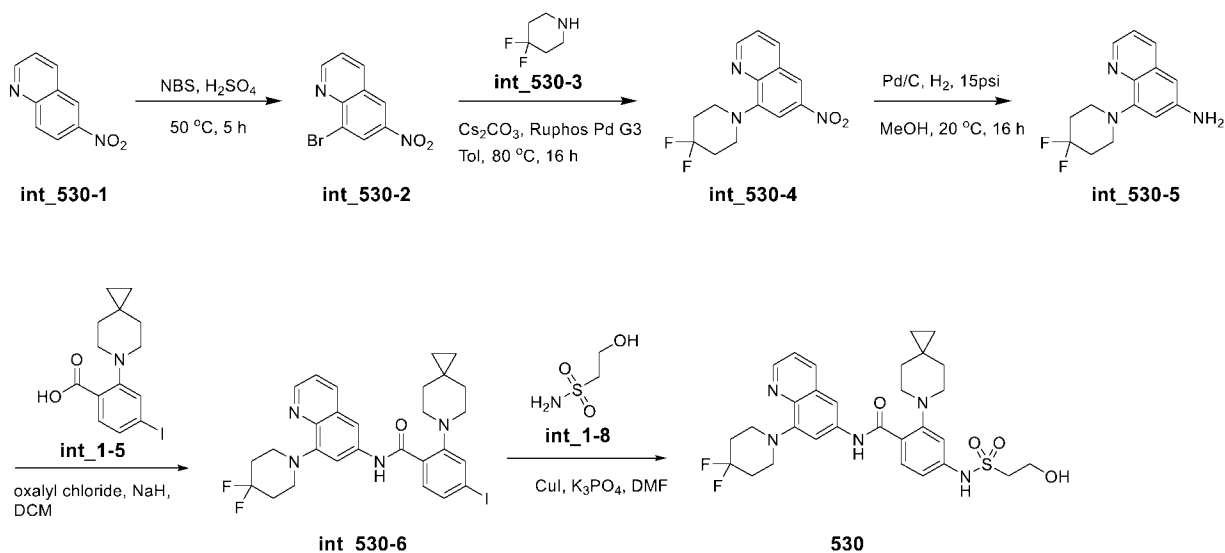
将 **int_1-8** (45 mg, 0.358 mmol), 二甲基环己烷-1,2-二胺 (13 mg, 0.0895 mmol), 碘化亚铜 (17 mg, 0.0895 mmol) 和磷酸钾 (114 mg, 0.537 mmol), 溶解在 DMF (10 mL) 中, 氩气置换三次, 加入 **int_522-6** (106 mg, 0.179 mmol), 氩气保护下, 反应液加热到 100°C 反应 16 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液冷却至室温, 将反应液旋干, 柱层析纯化得固体(10 mg, 收率: 9.5%)。

15

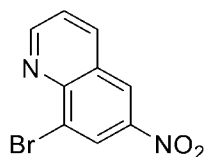
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.69 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 8.12 – 7.99 (m, 2H), 7.44 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.52 (t, $J = 5.7$ Hz, 4H), 2.96 (s, 4H), 2.30 – 2.11 (m, 4H), 1.67 (s, 4H), 0.37 (s, 4H)。

ESI-MS m/z : 589 $[M+H]^+$ 。

20 实施例 7 化合物 530 的合成



步骤 1: 化合物 int_530-2 的合成:



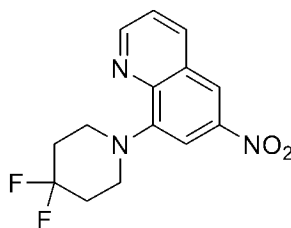
int_530-2

将 int_530-1 (7.40 g, 42.5 mmol)溶于浓硫酸(50 mL)中,向反应液中加入NBS (8.32 g, 46.74 mmol),
5 反应液在氮气保护下升温至 50°C 搅拌反应 5 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液缓慢加入冰水(200 mL)中,水相用乙酸乙酯萃取(200 mL*3),有机相用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到粗产物,粗产物经柱层析得到目标产物 (9 g, 收率: 83.7%)。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.26 (dd, J = 1.6, 4.1 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.46 - 8.40 (m, 1H), 7.69 (dd, J = 4.3, 8.3 Hz, 1H)。

10

步骤 2: 化合物 int_530-4 的合成:

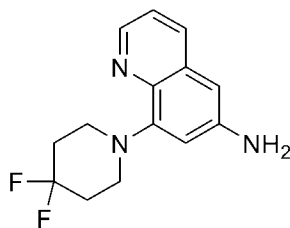


int_530-4

将 int_522-2 (9.00 g, 35.6 mmol)、int_522-3 (6.46 g, 53.6 mmol)、Cs₂CO₃ (23.1 g, 71.1 mmol)和
15 RuPhos Pd G3 (2.97 g, 3.56 mmol)溶于甲苯(100 mL)中,反应液在氮气保护下升温至 80°C 搅拌反应 16 小时。LC-MS 监测显示反应结束。向反应液加入水(200 mL)稀释,水相用乙酸乙酯萃取(200 mL*3),有机相用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到粗产物,粗产物经柱层析得到目标产物 (4 g, 收率: 38.4%)。

ESI-MS m/z : 294 [M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 int_530-5 的合成:

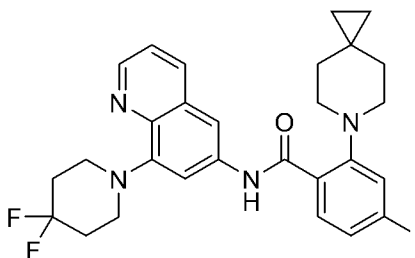


int_530-5

将 int_530-4 (2.00 g, 6.82 mmol) 溶于甲醇 (30 mL) 中, 加入 Pd/C (1.00 g, 10% purity), 反应液在氢气气氛下于 25°C 反应 16 小时, LC-MS 监测显示反应结束。将反应液过滤, 滤液减压蒸馏得到粗产物, 粗产物经过柱层析纯化得固体 (2.2 g, 收率: 61.3%)。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.57 (br d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.79 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 6.60 - 6.46 (m, 2H), 4.05 - 3.63 (m, 2H), 3.39 (br t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.35 - 2.14 (m, 4H)。

10 步骤 4: 化合物 int_530-6 的合成:

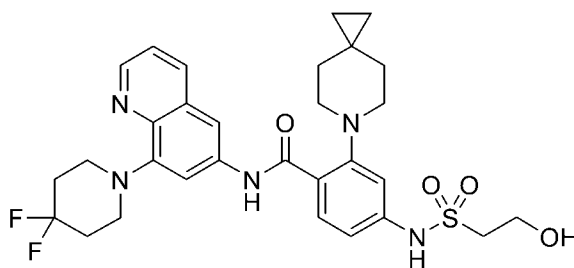


int_530-6

将 int_1-5 (124 mg, 0.3 mmol) 溶于 DCM (10 mL), 加入草酰氯 (253.8 mg, 2 mmol), 反应液室温搅拌 2 小时后, 减压浓缩除去溶剂得到酰氯固体。将 int_530-5 (80 mg, 0.3 mmol) 溶于 DCM (10 mL), 氮气保护下加入 NaH (72 mg, 1.8 mmol, 60% purity), 再将反应液冷却至 0°C, 将上述制备的酰氯慢慢加入到反应液中, 反应液升至 40°C 搅拌 12 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液减压浓缩得到粗产物。粗产物经过柱层析纯化得固体 (58 mg, 收率: 32.2%)。

ESI-MS *m/z*: 603 [M+H]⁺

步骤 5: 化合物 530 的合成:



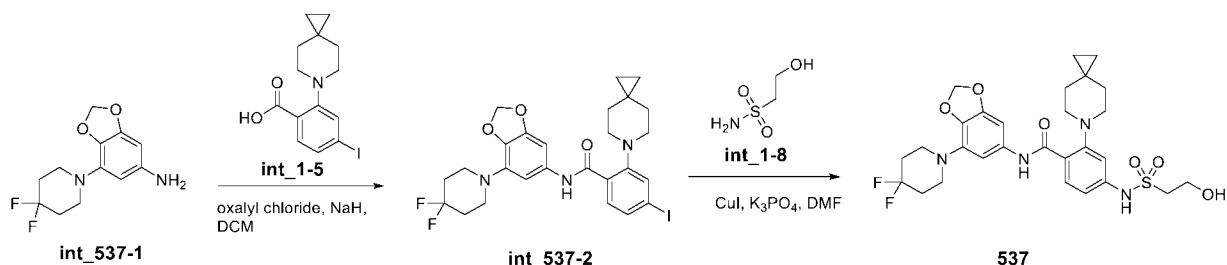
530

将 **int_1-8** (19 mg, 0.15 mmol), 二甲基环己烷-1,2-二胺 (7 mg, 0.05 mmol), 碘化亚铜 (10 mg, 0.05 mmol) 和磷酸钾 (63 mg, 0.3 mmol), 溶解在 DMF (5 mL) 中, 氩气置换三次, 加入 **int_530-6** (58 mg, 0.1 mmol), 氩气保护下, 反应液加热到 100°C 反应 16 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液冷却至室温, 将反应液旋干, 柱层析纯化得固体 (14 mg, 收率: 98.1%)。

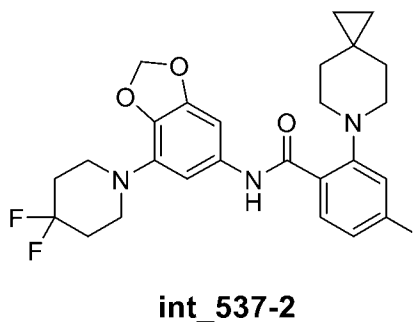
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 12.84 (s, 1H), 8.85 – 8.75 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 32.6$ Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.55 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 3.34 (s, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.32 (d, $J = 14.4$ Hz, 4H), 1.71 (s, 4H), 0.45 (s, 4H)。

ESI-MS m/z : 600 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10 实施例 10 化合物 537 的合成



步骤 1: 化合物 **int_537-2** 的合成:

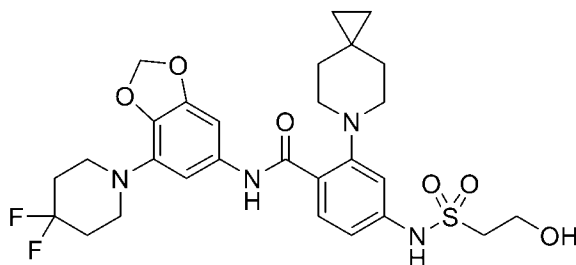


15 将 **int_1-5** (100 mg, 0.28 mmol) 溶于 DCM (10 mL), 加入草酰氯 (253.8 mg, 2 mmol), 反应液室温搅拌 2 小时后, 减压浓缩除去溶剂得到酰氯固体。将 **int_537-1** (71.7 mg, 0.28 mmol) 溶于 DCM (10 mL), 氮气保护下加入 NaH (112 mg, 2.8 mmol, 60% purity), 再将反应液冷却至 0°C, 将上述制备的酰氯慢慢加入到反应液中, 反应液升至 45°C 搅拌 3 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液减压浓缩得到粗产物。粗产物经过柱层析纯化得固体 (127 mg, 收率: 76.1%)。

ESI-MS m/z : 596 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

步骤 2: 化合物 537 的合成:

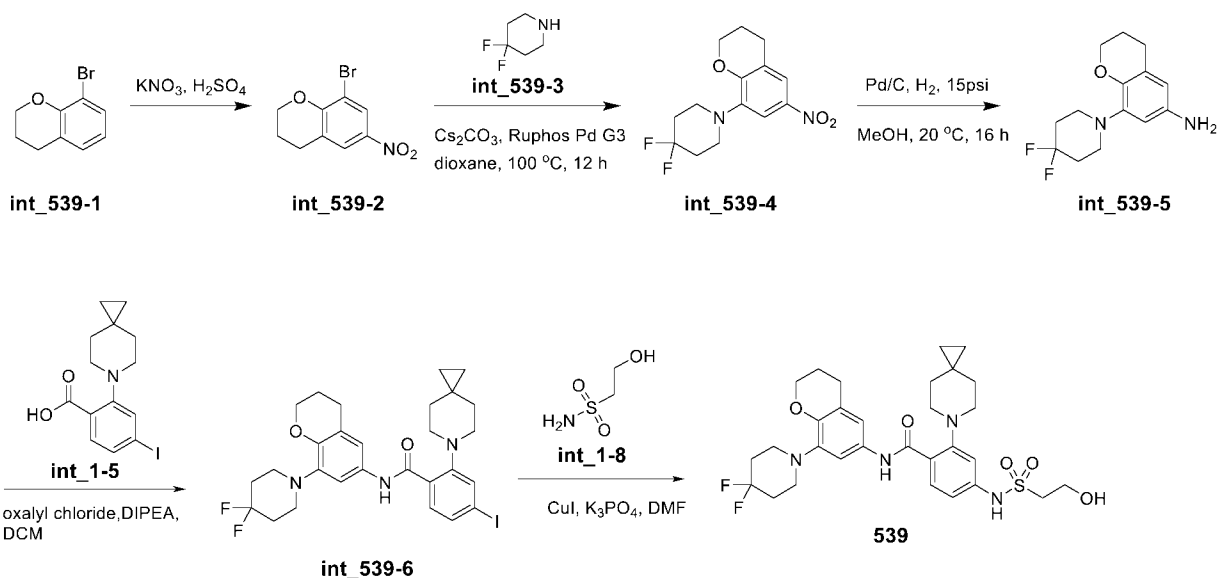


537

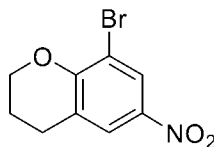
将 **int_1-8** (25 mg, 0.2 mmol), 二甲基环己烷-1,2-二胺 (18 mg, 0.125 mmol), 碘化亚铜 (26 mg, 0.125 mmol) 和磷酸钾 (164 mg, 0.747 mmol), 溶解在 DMF (5 mL) 中, 氩气置换三次, 加入 **int_537-2** (120 mg, 0.2 mmol), 氩气保护下, 反应液加热到 100°C 反应 16 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液冷却至室温, 将反应液旋干, 柱层析纯化得固体 (76 mg, 收率: 64.1%)。

ESI-MS m/z : 593 $[M+H]^+$ 。

实施例 9 化合物 539 的合成



10 步骤 1: 化合物 **int_539-2** 的合成:

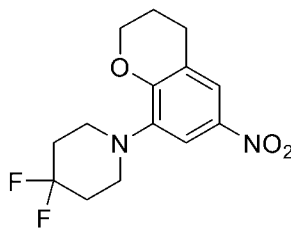


int_539-2

15 将 **int_539-1** (500 mg, 2.34 mmol) 溶于浓硫酸 (6 mL) 中, 向反应液中加入 KNO_3 (356 mg, 3.51 mmol), 反应液在氮气保护下升温至室温搅拌反应 2 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液缓慢加入冰水 (50 mL) 中, 水相用二氯甲烷萃取 (50 mL * 3), 有机相用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到粗产物, 粗产物经柱层析得到目标产物 (395 mg, 收率: 65.2%)。

ESI-MS m/z: 258 [M+H]⁻。

步骤 2: 化合物 int_539-4 的合成:

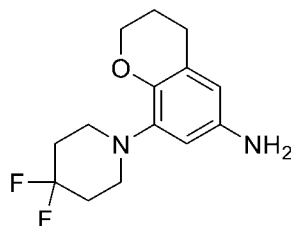


int_539-4

5 将 int_539-2 (300 mg, 1.16 mmol)、int_539-3 (155 mg, 1.27 mmol)、Cs₂CO₃ (756 mg, 2.32 mmol)和 RuPhos Pd G3 (97 mg, 0.116 mmol)溶于 1,4-二氧六环(20 mL)中, 反应液在氮气保护下升温至 100°C 搅拌反应 12 小时。LC-MS 监测显示反应结束。向反应液加入水(20 mL)稀释, 水相用乙酸乙酯萃取(20 mL*3), 有机相用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到粗产物, 粗产物经柱层析得到目标产物 (200 mg, 收率: 44.4%)。

10 ESI-MS m/z: 299 [M+H]⁻。

步骤 3: 化合物 int_539-5 的合成:

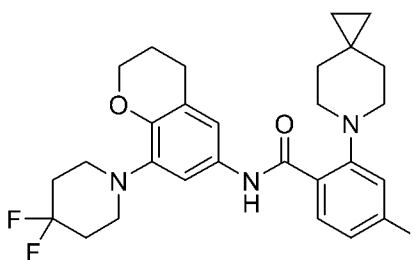


int_539-5

15 将 int_530-4 (200mg,0.67mmol)溶于甲醇 (15 mL)中, 加入 Pd/C (200 mg, 10% purity), 反应液在氮气氛下于 25 °C 反应 16 小时, LC-MS 监测显示反应结束。将反应液过滤, 滤液减压蒸馏得到粗产物, 粗产物经过柱层析纯化得固体(140 mg, 收率: 78.2%)。

ESI-MS m/z: 269 [M+H]⁻。

步骤 4: 化合物 int_539-6 的合成:



int_539-6

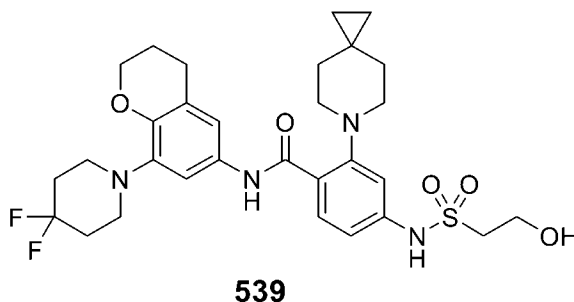
20

将 int_1-5 (200 mg, 0.559 mmol)溶于 DCM (10 mL), 加入草酰氯 (253.8 mg, 2 mmol), 反应液室

温搅拌 2 小时后，减压浓缩除去溶剂得到酰氯固体。将 **int_539-5** (120 mg, 0.447 mmol) 溶于 DCM (10 mL)，氮气保护下加入 DIPEA (173 mg, 1.34 mmol)，再将反应液冷却至 0°C，将上述制备的酰氯慢慢加入到反应液中，反应液升至 40°C 在室温搅拌 1 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液减压浓缩得到粗产物。粗产物经过柱层析纯化得固体 (235 mg, 收率：74.3%)。

5 ESI-MS m/z : 608 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 化合物 539 的合成:

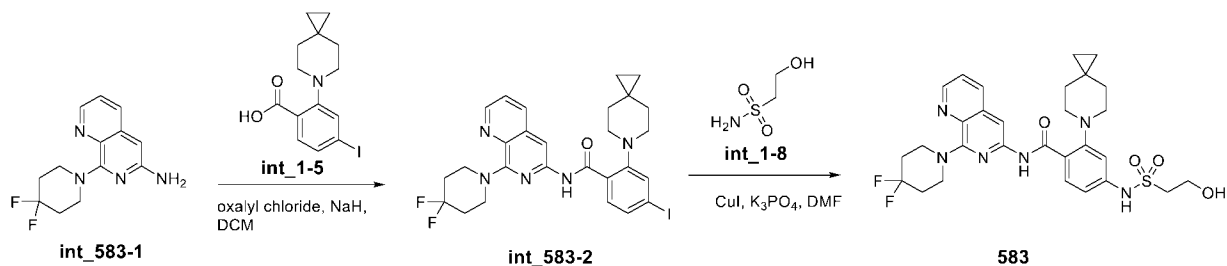


10 将 **int_1-8** (97 mg, 0.773 mmol)，二甲基环己烷-1,2-二胺 (27 mg, 0.193 mmol)，碘化亚铜 (37 mg, 0.193 mmol) 和磷酸钾 (246 mg, 1.158 mmol)，溶解在 DMF (15 mL) 中，氩气置换三次，加入 **int_539-6** (235 mg, 0.386 mmol)，氩气保护下，反应液加热到 100°C 反应 16 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液冷却至室温，将反应液旋干，柱层析纯化得固体 (160 mg, 收率：68.6%)。

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.51 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 4.17 – 4.10 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.05 (t, $J = 5.5$ Hz, 4H), 2.93 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 2.72 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.06 (q, $J = 6.0$ Hz, 4H), 1.90 (p, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.53 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 0.33 (s, 4H)。

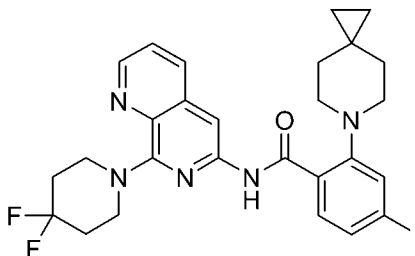
ESI-MS m/z : 605 $[M+H]^+$ 。

实施例 10 化合物 583 的合成



20

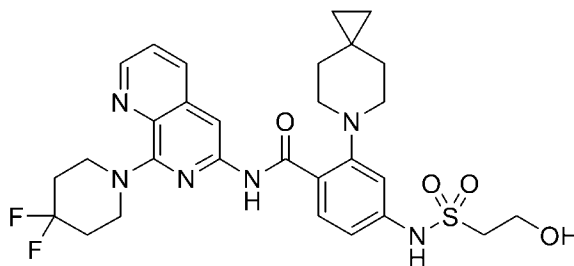
步骤 1: 化合物 int_583-2 的合成:

**int_583-2**

将 **int_1-5** (100 mg, 0.28 mmol) 溶于 DCM (10 mL), 加入草酰氯 (253.8 mg, 2 mmol), 反应液室温搅拌 2 小时后, 减压浓缩除去溶剂得到酰氯固体。将 **int_530-5** (74 mg, 0.28 mmol) 溶于 DCM (10 mL), 氮气保护下加入 NaH (112 mg, 2.8 mmol, 60% purity), 再将反应液冷却至 0°C, 将上述制备的酰氯慢慢加入到反应液中, 反应液升至 45°C 搅拌 3 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液减压浓缩得到粗产物。粗产物经过柱层析纯化得固体 (150 mg, 收率: 88.8%)。

ESI-MS m/z : 604 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 583 的合成:

**583**

10

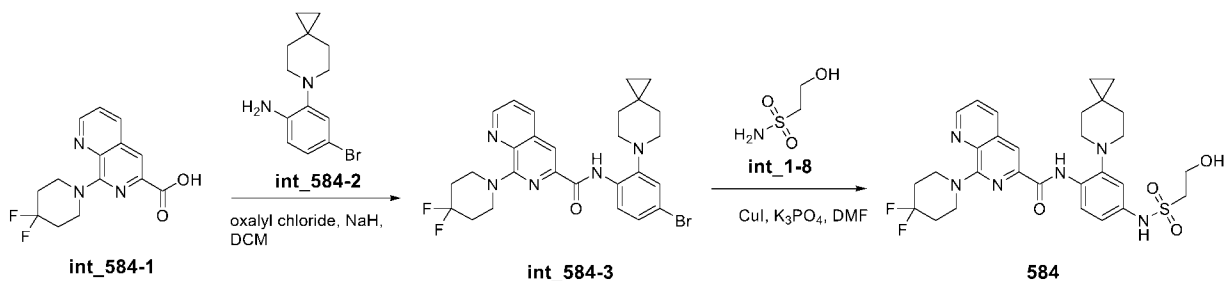
将 **int_1-8** (34 mg, 0.249 mmol), 二甲基环己烷-1,2-二胺 (18 mg, 0.125 mmol), 碘化亚铜 (26 mg, 0.125 mmol) 和磷酸钾 (164 mg, 0.747 mmol), 溶解在 DMF (5 mL) 中, 氩气置换三次, 加入 **int_583-2** (150 mg, 0.249 mmol), 氩气保护下, 反应液加热到 100°C 反应 16 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液冷却至室温, 将反应液旋干, 柱层析纯化得固体 (57 mg, 收率: 38%)。

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.93 (s, 1H), 8.70 (dd, $J = 4.2, 1.8$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.4, 4.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 3.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 4H), 2.15 (dq, $J = 14.0, 7.2, 5.8$ Hz, 4H), 1.73 (s, 4H), 0.39 (s, 4H)。

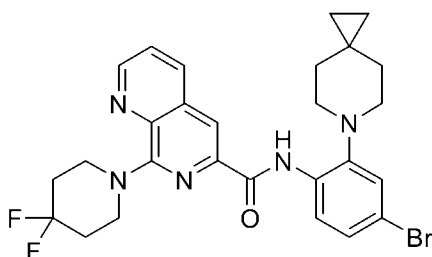
ESI-MS m/z : 601 $[M+H]^+$ 。

20

实施例 11 化合物 584 的合成



步骤 1: 化合物 int_584-3 的合成:

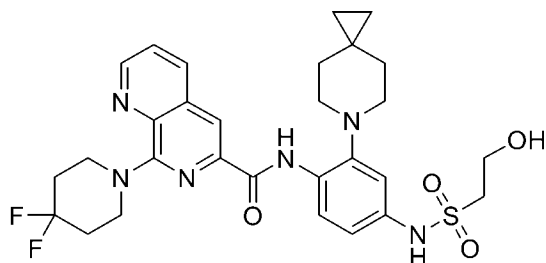


将 **int_584-1** (100 mg, 0.341 mmol)溶于 DCM (5 mL), 加入草酰氯 (253.8 mg, 2 mmol), 反应液室温搅拌 2 小时后, 减压浓缩除去溶剂得到酰氯固体。将 **int_584-2** (90 mg, 0.321 mmol)溶于 THF (5 mL), 氮气保护下加入 NaH (112 mg, 2.8 mmol, 60% purity), 再将反应液冷却至 0°C, 将上述制备的酰氯慢慢加入到反应液中, 反应液升至 45°C 搅拌 12 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液减压浓缩得到粗产物。粗产物经过柱层析纯化得固体(150 mg, 收率: 83.8%)。

ESI-MS m/z : 556 $[M+H]^+$ 。

10

步骤 2: 化合物 584 的合成:



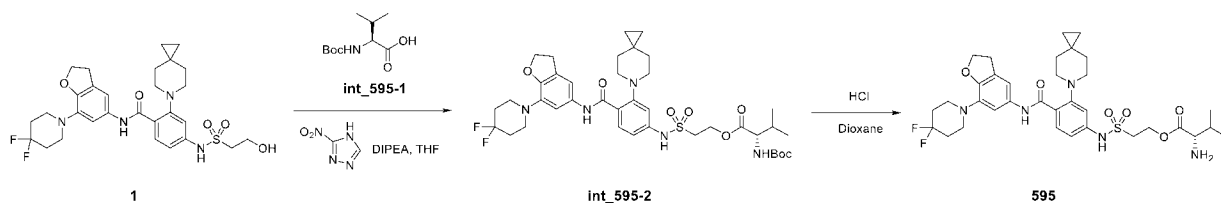
将 **int_1-8** (84 mg, 0.674 mmol), 二甲基环己烷-1,2-二胺 (32 mg, 0.225 mmol), 碘化亚铜 (43 mg, 0.225 mmol)和磷酸钾 (286 mg, 1.348 mmol), 溶解在 DMF (10 mL)中, 氩气置换三次, 加入 **int_584-3** (150 mg, 0.270 mmol), 氩气保护下, 反应液加热到 100°C 反应 16 小时。LC-MS 监测显示反应结束。将反应液冷却至室温, 将反应液旋干, 柱层析纯化得固体(50 mg, 收率: 30.9%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.97 (dt, $J = 4.1, 2.1$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.72 – 7.58 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J = 5.5$ Hz, 4H), 3.22 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.24 (q, $J = 12.2$ Hz, 4H), 1.51 (s, 4H), 0.32 (d, $J = 2.3$ Hz, 4H)。

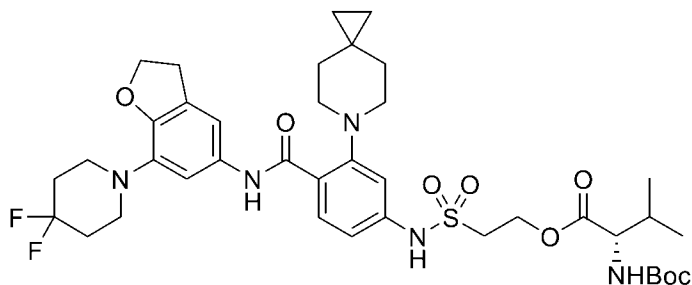
20

ESI-MS m/z : 601 $[M+H]^+$ 。

实施例 12 化合物 595 的合成



5 步骤 1: 化合物 int_595-2 的合成

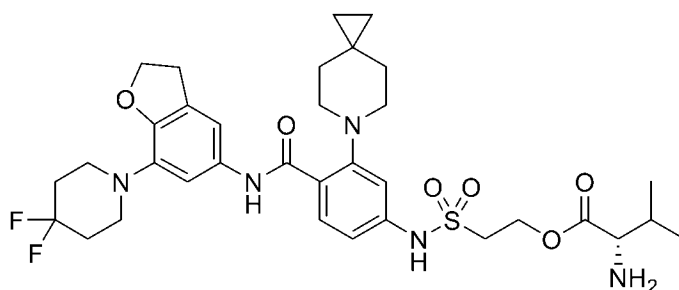


int_595-2

将 **1** (0.50 g, 846 μmol) 溶于四氢呋喃(10 mL)中, 加入 **int_595-1** (919 mg, 4.23 mmol), BOPCl (538 mg, 2.12 mmol), 3-硝基-4H-1,2,4-三唑 (241 mg, 2.12 mmol), DIPEA (547 mg, 4.23 mmol), 室温下反应 4 小时, LC-MS 监测显示反应结束。将反应液过滤得到滤液, 滤液减压浓缩得到粗产物, 粗产物经柱层析纯化(SiO_2 , PE/EtOAc = 10/0 到 1/1)得到目标产物 (0.6 g, 收率: 89.7%)。

ESI-MS m/z : 790 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 595 的合成



595

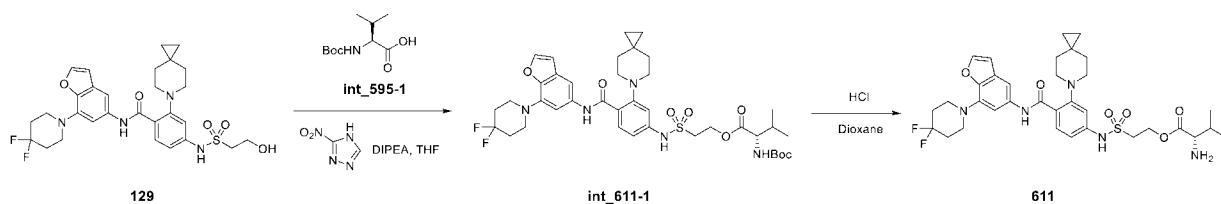
将 **int_595-2** (0.60 g, 759 μmol) 溶于 HCl/二氧六环溶液中(4 M, 6 mL)中, 室温下反应 2 小时, LC-MS 监测显示反应结束。将反应液减压浓缩得到粗产物, 向粗产物中加入饱和 NaHCO_3 溶液 (6 mL) 将 pH 值调为 7~8, 水相用二氯甲烷萃(6 mL \times 3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到目标产物 (490 mg, 收率: 90.3%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ 12.13 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.98 (dd, $J = 1.9, 8.5$ Hz, 1H), 4.60 - 4.46 (m, 4H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.27 -

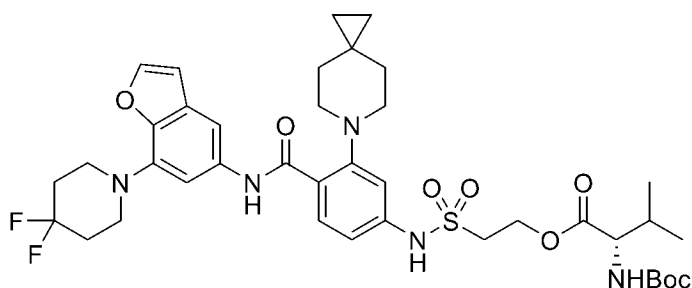
3.20 (m, 5H), 3.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.00 (br t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.15 - 1.92 (m, 5H), 1.58 (br s, 4H), 0.90 (dd, $J = 6.9, 11.5$ Hz, 6H), 0.35 (s, 4H)。

ESI-MS m/z : 690 $[M+H]^+$ 。

5 实施例 13 化合物 611 的合成



步骤 1: 化合物 int_611-1 的合成

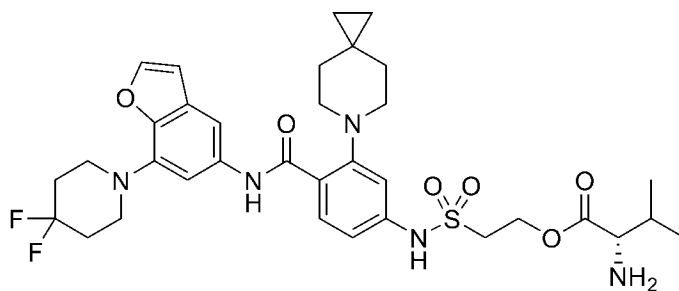


int_611-1

10 将 **385** (0.58 g, 985 μmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 加入 **int_595-1** (1.07 g, 4.93 mmol), BOPCl (627 mg, 2.46 mmol), 3-硝基-4H-1,2,4-三唑 (281 mg, 2.46 mmol), DIPEA (637 mg, 4.93 mmol), 室温下反应 4 小时, LC-MS 监测显示反应结束。将反应液过滤得到滤液, 滤液减压浓缩得到粗产物, 粗产物经柱层析纯化(SiO_2 , PE/EtOAc = 5/1 到 3/1)得到目标产物 (0.17 g, 收率: 38.5%)。

ESI-MS m/z : 788 $[M+H]^+$ 。

15 步骤 2: 化合物 611 的合成



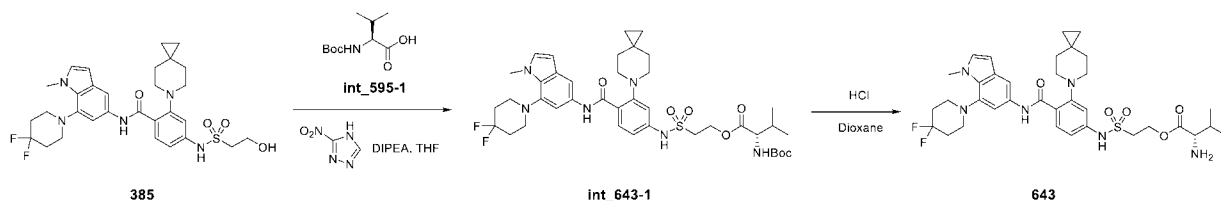
611

20 将 **int_611-1** (0.93 g, 1.18 mmol)溶于 HCl/二氧六环溶液中(4 M, 2.95 mL)中, 室温下反应 0.5 小时, LC-MS 监测显示反应结束。将反应液减压浓缩得到粗产物, 向粗产物中加入饱和 NaHCO_3 溶液 (10 mL) 将 pH 值调为 7~8, 水相用二氯甲烷萃(10 mLX3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到目标产物 (130 mg, 收率: 28.5%)。

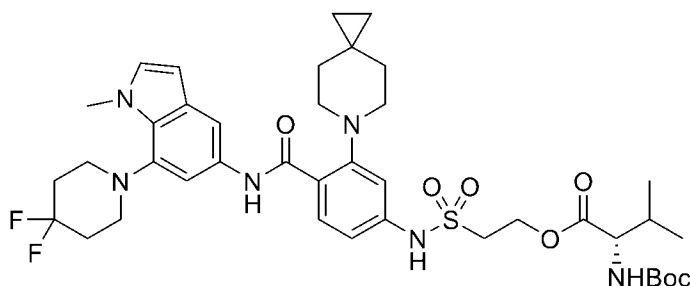
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.29 (s, 1H), 8.20 – 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 3.12 (br s, 4H), 2.39 - 2.22 (m, 4H), 2.01 - 1.83 (m, 1H), 1.81 - 1.64 (m, 4H), 0.97 - 0.87 (m, 6H), 0.48 (s, 4H)。

5 ESI-MS m/z : 688 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 14 化合物 643 的合成



步骤 1: 化合物 int_643-1 的合成



int_643-1

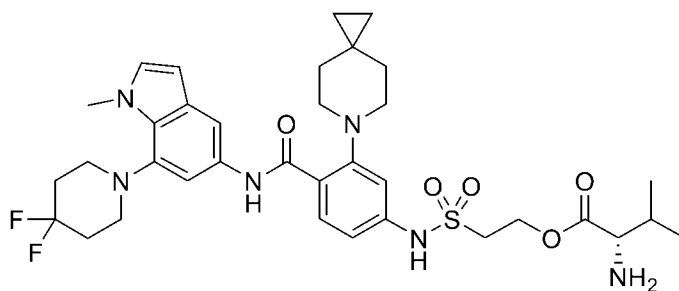
10

将 **385** (0.50 g, 831 μmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 加入 **int_595-1** (902 mg, 4.15 mmol), BOPCl (528 mg, 2.08 mmol), 3-硝基-4H-1,2,4-三唑 (237 mg, 2.08 mmol), DIPEA (537 mg, 4.15 mmol), 室温下反应 4 小时, LC-MS 监测显示反应结束。将反应液过滤得到滤液, 滤液减压浓缩得到粗产物, 粗产物经柱层析纯化(SiO_2 , PE/EtOAc = 10/0 到 1/1)得到目标产物 (0.5 g, 收率: 75.1%)。

15

ESI-MS m/z : 801 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2: 化合物 643 的合成



643

10 将 **int_643-1** (0.50 g, 624.3 μmol)溶于 HCl/二氧六环溶液中(4 M, 5 mL)中, 室温下反应 2 小时, LC-MS 监测显示反应结束。将反应液减压浓缩得到粗产物, 向粗产物中加入饱和 NaHCO_3 溶液 (5 mL)

将 pH 值调为 7~8, 水相用二氯甲烷萃(5 mLX3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥。有机相过滤、减压蒸馏得到目标产物 (130 mg, 收率: 28.5%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ 12.27 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.11 (br d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 6.51 - 6.47 (m, 1H), 4.73 - 4.50 (m, 2H), 4.18 - 4.09 (m, 3H), 3.57 - 3.47 (m, 2H), 3.35 (br d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 3.11 (br t, $J = 5.2$ Hz, 7H), 2.13 (br s, 5H), 1.65 (br s, 4H), 1.06 - 0.96 (m, 6H), 0.46 - 0.37 (m, 4H)。

ESI-MS m/z : 701 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

使用上述合成方法, 采用不同原料, 可以得到表 1 中目标化合物 2-64、66-128、130-384、386-512、514-521、523-529、531-536、538、540-582、585-594、596-610、612-642、644-814。

表 1

化合物	化合物结构	MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$	化合物	化合物结构	MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
2		571	3		571
4		563	5		584
6		567	7		542
8		573	9		573
10		553	11		559
12		557	13		605

14		605	15		585
16		585	17		591
18		571	19		571
20		563	21		584
22		567	23		542
24		573	25		573
26		553	27		559
28		557	29		605
30		605	31		585
32		585	33		591

34		571	35		571
36		563	37		584
38		567	39		542
40		573	41		573
42		553	43		559
44		557	45		605
46		605	47		585
48		585	49		591
50		571	51		571
52		563	53		584

54		567	55		542
56		573	57		574
58		553	59		559
60		557	61		605
62		605	63		585
64		585	65		592
66		572	67		572
68		564	69		585
70		568	71		543
72		574	73		574

74		554	75		560
76		558	77		606
78		606	79		586
80		586	81		592
82		572	83		572
84		564	85		585
86		568	87		543
88		574	89		574
90		554	91		560
92		558	93		606

94		606	95		586
96		586	97		592
98		572	99		572
100		564	101		585
102		568	103		543
104		574	105		574
106		554	107		560
108		558	109		606
110		606	111		586

112		586	113		592
114		572	115		572
116		564	117		585
118		568	119		543
120		574	121		574
122		554	123		560
124		558	125		606
126		606	127		586
128		586	129		589
130		569	131		569

132		561	133		582
134		565	135		540
136		571	137		571
138		551	139		557
140		555	141		603
142		603	143		583
144		583	145		589
146		569	147		569
148		561	149		582
150		565	151		540

152		571	153		571
154		551	155		557
156		555	157		603
158		603	159		583
160		583	161		589
162		569	163		569
164		561	165		582
166		565	167		540
168		571	169		571
170		551	171		557

172		555	173		603
174		603	175		583
176		583	177		589
178		569	179		569
180		561	181		582
182		565	183		540
184		571	185		571
186		551	187		557
188		555	189		603

190		603	191		583
192		583	193		590
194		570	195		570
196		562	197		583
198		566	199		541
200		572	201		572
202		552	203		558
204		556	205		604
206		604	207		584
208		584	209		590

210		570	211		570
212		562	213		583
214		566	215		541
216		572	217		572
218		552	219		558
220		556	221		604
222		604	223		584
224		584	225		590
226		570	227		570
228		562	229		583

230		566	231		541
232		572	233		572
234		552	235		558
236		556	237		604
238		604	239		584
240		584	241		590
242		570	243		570
244		562	245		583
246		566	247		541
248		572	249		572

250		552	251		558
252		556	253		604
254		604	255		584
256		584	257		604
258		584	259		584
260		576	261		597
262		580	263		555
264		586	265		586
266		566	267		572
268		570	269		618

270		618	271		598
272		598	273		604
274		584	275		584
276		576	277		597
278		580	279		555
280		586	281		586
282		566	283		572
284		570	285		618
286		618	287		598

288		598	289		604
290		584	291		584
292		576	293		597
294		580	295		555
296		586	297		586
298		566	299		572
300		570	301		618
302		618	303		598
304		598	305		604
306		584	307		584

308		576	309		597
310		580	311		555
312		586	313		586
314		566	315		572
316		570	317		618
318		618	319		598
320		598	321		605
322		585	323		585
324		577	325		598
326		581	327		556

328		587	329		587
330		567	331		573
332		571	333		619
334		619	335		599
336		599	337		605
338		585	339		585
340		577	341		598
342		581	343		556
344		587	345		587
346		567	347		573

348		571	349		619
350		619	351		599
352		599	353		605
354		585	355		585
356		577	357		598
358		581	359		556
360		587	361		587
362		567	363		573
364		571	365		619

366		619	367		599
368		599	369		605
370		585	371		585
372		577	373		598
374		581	375		556
376		587	377		587
378		567	379		573
380		571	381		619
382		619	383		599
384		599	385		602

386		582	387		582
388		574	389		595
390		578	391		553
392		584	393		584
394		564	395		570
396		568	397		616
398		616	399		596
400		596	401		602
402		582	403		582
404		574	405		595

406		578	407		553
408		584	409		584
410		564	411		570
412		568	413		616
414		616	415		596
416		596	417		602
418		582	419		582
420		574	421		595
422		578	423		553
424		584	425		584

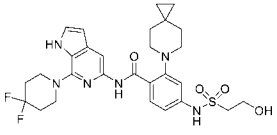
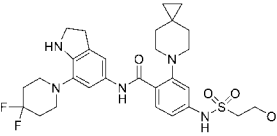
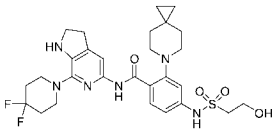
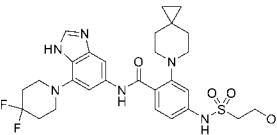
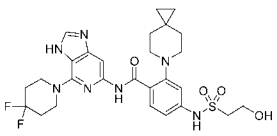
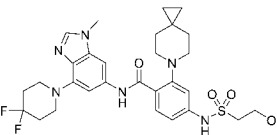
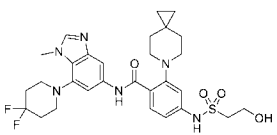
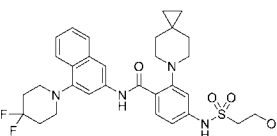
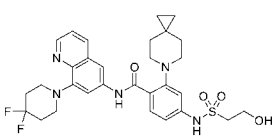
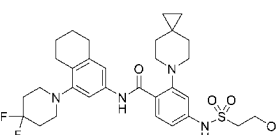
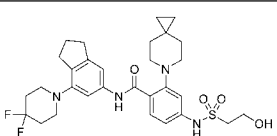
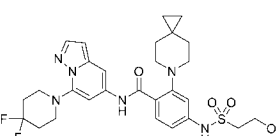
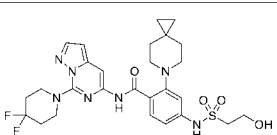
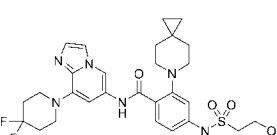
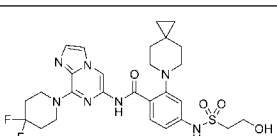
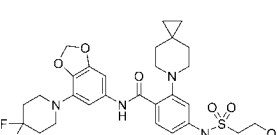
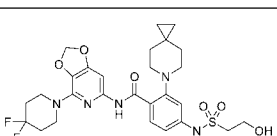
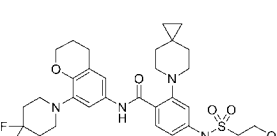
426		564	427		570
428		568	429		616
430		616	431		596
432		596	433		602
434		582	435		582
436		574	437		595
438		578	439		553
440		584	441		584
442		564	443		570
444		568	445		616

446		616	447		596
448		596	449		603
450		583	451		583
452		575	453		596
454		579	455		554
456		585	457		585
458		565	459		571
460		569	461		617
462		617	463		597

464		597	465		603
466		583	467		583
468		575	469		596
470		579	471		554
472		585	473		585
474		565	475		571
476		569	477		617
478		617	479		597
480		597	481		603
482		583	483		583

484		575	485		596
486		579	487		554
488		585	489		585
490		565	491		571
492		569	493		617
494		617	495		597
496		597	497		603
498		583	499		583
500		575	501		596
502		579	503		554

504		585	505		585
506		565	507		571
508		569	509		617
510		617	511		597
512		597	513		590
514		591	515		606
516		607	517		590
518		591	519		606
520		607	521		588

522		589	523		590
524		591	525		589
526		590	527		603
528		603	529		599
530		600	531		603
532		589	533		589
534		590	535		589
536		590	537		593
538		594	539		605

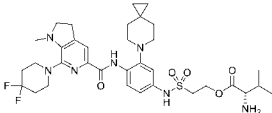
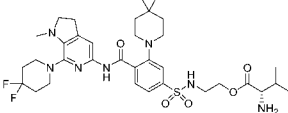
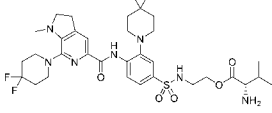
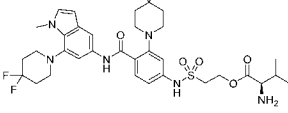
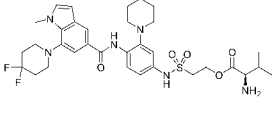
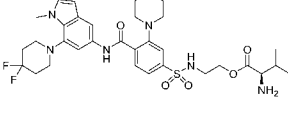
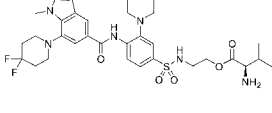
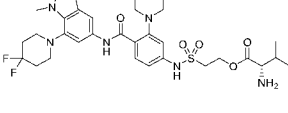
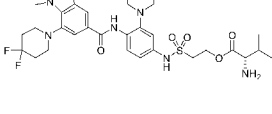
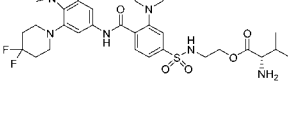
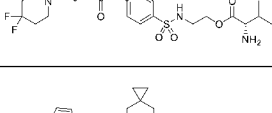
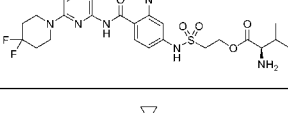
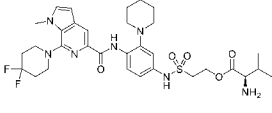
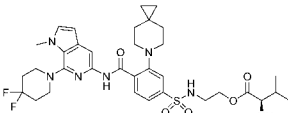
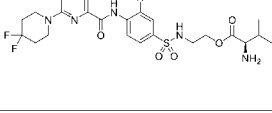
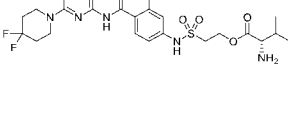
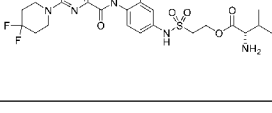
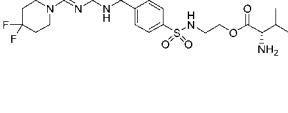
540		606	541		604
542		605	543		607
544		608	545		605
546		605	547		605
548		606	549		606
550		606	551		633
552		633	553		633
554		633	555		634
556		634	557		634

558		634	559		631
560		631	561		631
562		631	563		632
564		632	565		632
566		632	567		646
568		646	569		646
570		646	571		647
572		647	573		647
574		647	575		644

576		644	577		644
578		644	579		645
580		645	581		645
582		645	583		601
584		601	585		607
586		608	587		706
588		706	589		707
590		707	591		690
592		690	593		690
594		690	595		690

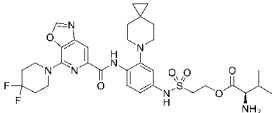
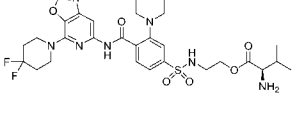
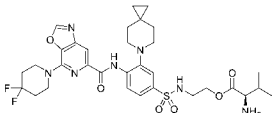
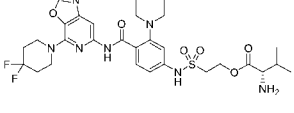
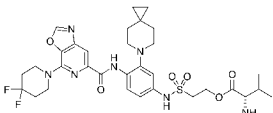
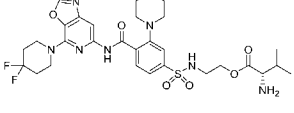
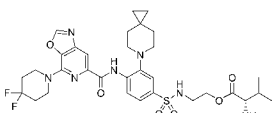
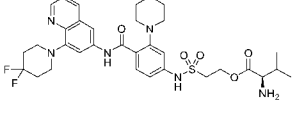
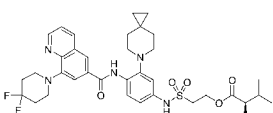
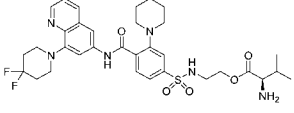
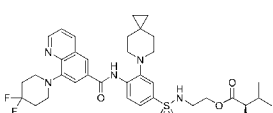
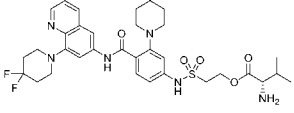
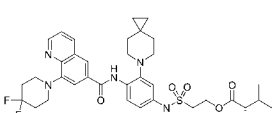
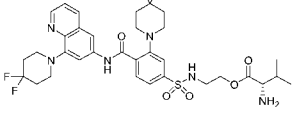
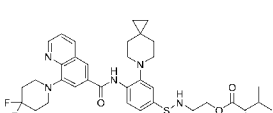
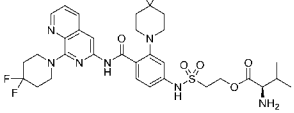
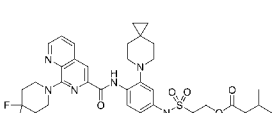
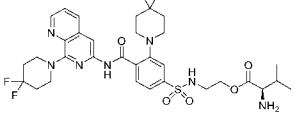
596		690	597		690
598		690	599		691
600		691	601		691
602		691	603		691
604		691	605		691
606		691	607		688
608		688	609		688
610		688	611		688
612		688	613		688
614		688	615		689

616		689	617		689
618		689	619		689
620		689	621		689
622		689	623		703
624		703	625		703
626		703	627		703
628		703	629		703
630		703	631		704
632		704	633		704
634		704	635		704

636		704	637		704
638		704	639		701
640		701	641		701
642		701	643		701
644		701	645		701
646		701	647		702
648		702	649		702
650		702	651		702
652		702	653		702

654		702	655		689
656		689	657		689
658		689	659		689
660		689	661		689
662		689	663		690
664		690	665		690
666		690	667		690
668		690	669		690
670		690	671		687
672		687	673		687
674		687	675		687

676		687	677		687
678		687	679		688
680		688	681		688
682		688	683		688
684		688	685		688
686		688	687		689
688		689	689		689
690		689	691		689
692		689	693		689
694		689	695		690

696		690	697		690
698		690	699		690
700		690	701		690
702		690	703		699
704		699	705		699
706		699	707		699
708		699	709		699
710		699	711		700
712		700	713		700

714		700	715		700
716		700	717		700
718		700	719		704
720		704	721		704
722		704	723		704
724		704	725		704
726		704	727		705
728		705	729		705
730		705	731		705
732		705	733		705

734		705	735		648
736		662	737		676
738		690	739		649
740		663	741		677
742		691	743		662
744		676	745		690
746		704	747		663
748		677	749		691
750		705	751		704
752		704	753		704

754		704	755		704
756		704	757		704
758		704	759		705
760		705	761		705
762		705	763		705
764		705	765		705
766		705	767		718
768		718	769		718
770		718	771		718
772		718	773		718
774		718	775		719

776		719	777		719
778		719	779		719
780		719	781		719
782		719	783		676
784		676	785		676
786		676	787		676
788		676	789		676
790		676	791		677
792		677	793		677
794		677	795		677
796		677	797		677

798		677	799		690
800		690	801		690
802		690	803		690
804		690	805		690
806		690	807		691
808		691	809		691
810		691	811		691
812		691	813		691
814		691			

生物实施例 1 本发明化合物体外抑制 KIF18A 酶活试验

KIF18A 酶测定：使用微管刺激的 ATP 酶活实验测量用化合物处理后的 KIF18A 酶活性。该测定测量由 ATP 酶反应生成的 ADP。在 22 个浓度点范围内，将化合物在 DMSO 中连续稀释 2 倍。使

用杆状病毒系统表达重组人 KIF18A(1-467His-标记的)蛋白。使用 ADP-Glo 激酶/ATP 酶测定试剂盒对反应中的 KIF18A 蛋白、微管(Microtubules)和 ATP 的浓度进行优化以进行标准化的同质酶测定。制备反应缓冲液[(15 mM Tris, pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 0.01% PluronicF-68, 1 μM 紫杉醇和 30 μg/mL 猪微管]。向制备的反应缓冲液中添加化合物和 KIF18A 蛋白(30 nM)并在室温下孵育 15min, 接下来向反应混合物中添加 ATP(Km, 75 μM), 在室温下再孵育 15min。将 5 μl 的 ADP-Glo 试剂和 2.5 μl 的反应混合物混合并在室温下孵育 40 min。添加 10 μl ADP-Glo 检测试剂, 并在室温下孵育 40 min。使用酶标仪读取发光, 与 DMSO 组相比, 进而计算化合物抑制百分比和 IC₅₀。结果见下列表 2。

表 2. 本发明化合物对 KIF18A 的抑制活性(IC₅₀, nM)

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
1	+++	2	+++	3	+++	4	+++
5	+++	6	+++	7	+++	8	+++
9	+++	10	+++	11	+++	12	+++
13	+++	14	+++	15	+++	16	+++
17	+++	18	+++	19	+++	20	+++
21	+++	22	+++	23	+++	24	+++
25	+++	26	+++	27	+++	28	+++
29	+++	30	+++	31	+++	32	+++
33	+++	34	+++	35	+++	36	+++
37	+++	38	+++	39	+++	40	+++
41	+++	42	+++	43	+++	44	+++
45	+++	46	+++	47	+++	48	+++
49	+++	50	+++	51	+++	52	+++
53	+++	54	+++	55	+++	56	+++
57	+++	58	+++	59	+++	60	+++
61	+++	62	+++	63	+++	64	+++
65	+++	66	+++	67	+++	68	+++
69	+++	70	+++	71	+++	72	+++
73	+++	74	+++	75	+++	76	+++
77	+++	78	+++	79	+++	80	+++
81	+++	82	+++	83	+++	84	+++
85	+++	86	+++	87	+++	88	+++

89	+++	90	+++	91	+++	92	+++
93	+++	94	+++	95	+++	96	+++
97	+++	98	+++	99	+++	100	+++
101	+++	102	+++	103	+++	104	+++
105	+++	106	+++	107	+++	108	+++
109	+++	110	+++	111	+++	112	+++
113	+++	114	+++	115	+++	116	+++
117	+++	118	+++	119	+++	120	+++
121	+++	122	+++	123	+++	124	+++
125	+++	126	+++	127	+++	128	+++
129	+++	130	+++	131	+++	132	+++
133	+++	134	+++	135	+++	136	+++
137	+++	138	+++	139	+++	140	+++
141	+++	142	+++	143	+++	144	+++
145	+++	146	+++	147	+++	148	+++
149	+++	150	+++	151	+++	152	+++
153	+++	154	+++	155	+++	156	+++
157	+++	158	+++	159	+++	160	+++
161	+++	162	+++	163	+++	164	+++
165	+++	166	+++	167	+++	168	+++
169	+++	170	+++	171	+++	172	+++
173	+++	174	+++	175	+++	176	+++
177	+++	178	+++	179	+++	180	+++
181	+++	182	+++	183	+++	184	+++
185	+++	186	+++	187	+++	188	+++
189	+++	190	+++	191	+++	192	+++
193	+++	194	+++	195	+++	196	+++
197	+++	198	+++	199	+++	200	+++
201	+++	202	+++	203	+++	204	+++

205	+++	206	+++	207	+++	208	+++
209	+++	210	+++	211	+++	212	+++
213	+++	214	+++	215	+++	216	+++
217	+++	218	+++	219	+++	220	+++
221	+++	222	+++	223	+++	224	+++
225	+++	226	+++	227	+++	228	+++
229	+++	230	+++	231	+++	232	+++
233	+++	234	+++	235	+++	236	+++
237	+++	238	+++	239	+++	240	+++
241	+++	242	+++	243	+++	244	+++
245	+++	246	+++	247	+++	248	+++
249	+++	250	+++	251	+++	252	+++
253	+++	254	+++	255	+++	256	+++
257	+++	258	+++	259	+++	260	+++
261	+++	262	+++	263	+++	264	+++
265	+++	266	+++	267	+++	268	+++
269	+++	270	+++	271	+++	272	+++
273	+++	274	+++	275	+++	276	+++
277	+++	278	+++	279	+++	280	+++
281	+++	282	+++	283	+++	284	+++
285	+++	286	+++	287	+++	288	+++
289	+++	290	+++	291	+++	292	+++
293	+++	294	+++	295	+++	296	+++
297	+++	298	+++	299	+++	300	+++
301	+++	302	+++	303	+++	304	+++
305	+++	306	+++	307	+++	308	+++
309	+++	310	+++	311	+++	312	+++
313	+++	314	+++	315	+++	316	+++
317	+++	318	+++	319	+++	320	+++

321	+++	322	+++	323	+++	324	+++
325	+++	326	+++	327	+++	328	+++
329	+++	330	+++	331	+++	332	+++
333	+++	334	+++	335	+++	336	+++
337	+++	338	+++	339	+++	340	+++
341	+++	342	+++	343	+++	344	+++
345	+++	346	+++	347	+++	348	+++
349	+++	350	+++	351	+++	352	+++
353	+++	354	+++	355	+++	356	+++
357	+++	358	+++	359	+++	360	+++
361	+++	362	+++	363	+++	364	+++
365	+++	366	+++	367	+++	368	+++
369	+++	370	+++	371	+++	372	+++
373	+++	374	+++	375	+++	376	+++
377	+++	378	+++	379	+++	380	+++
381	+++	382	+++	383	+++	384	+++
385	+++	386	+++	387	+++	388	+++
389	+++	390	+++	391	+++	392	+++
393	+++	394	+++	395	+++	396	+++
397	+++	398	+++	399	+++	400	+++
401	+++	402	+++	403	+++	404	+++
405	+++	406	+++	407	+++	408	+++
409	+++	410	+++	411	+++	412	+++
413	+++	414	+++	415	+++	416	+++
417	+++	418	+++	419	+++	420	+++
421	+++	422	+++	423	+++	424	+++
425	+++	426	+++	427	+++	428	+++
429	+++	430	+++	431	+++	432	+++
433	+++	434	+++	435	+++	436	+++

437	+++	438	+++	439	+++	440	+++
441	+++	442	+++	443	+++	444	+++
445	+++	446	+++	447	+++	448	+++
449	+++	450	+++	451	+++	452	+++
453	+++	454	+++	455	+++	456	+++
457	+++	458	+++	459	+++	460	+++
461	+++	462	+++	463	+++	464	+++
465	+++	466	+++	467	+++	468	+++
469	+++	470	+++	471	+++	472	+++
473	+++	474	+++	475	+++	476	+++
477	+++	478	+++	479	+++	480	+++
481	+++	482	+++	483	+++	484	+++
485	+++	486	+++	487	+++	488	+++
489	+++	490	+++	491	+++	492	+++
493	+++	494	+++	495	+++	496	+++
497	+++	498	+++	499	+++	500	+++
501	+++	502	+++	503	+++	504	+++
505	+++	506	+++	507	+++	508	+++
509	+++	510	+++	511	+++	512	+++
513	+++	514	+++	515	+++	516	+++
517	+++	518	+++	519	+++	520	+++
521	+++	522	+++	523	+++	524	+++
525	+++	526	+++	527	+++	528	+++
529	++	530	+++	531	++	532	+++
533	+++	534	+++	535	+++	536	+++
537	+++	538	+++	539	+++	540	+++
541	+++	542	+++	543	+++	544	+++
545	+++	546	+++	547	+++	548	+++
549	+++	550	+++				

+++表示 IC₅₀ 小于或等于 100 nM

++表示 IC₅₀ 为 100 nM 至 500 nM

+表示 IC₅₀ 大于 500 nM。

5 从表 2 数据可知, 本发明化合物对 KIF18A 的酶活性有较好的抑制活性。

生物实施例 2 本发明化合物对 HT-29 细胞的体外抗增殖活性

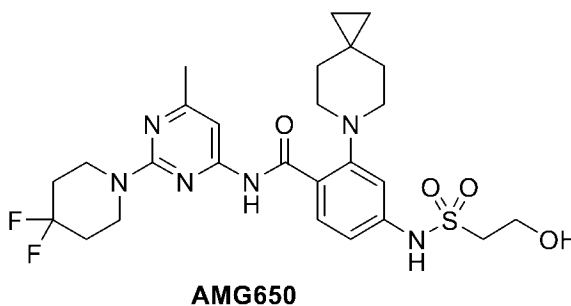
3000/孔 HT-29 细胞铺于 384 孔板, 过夜贴壁后, 加入 DMSO 或者最高浓度为 5 μM, 1:5 梯度稀释的化合物。加药后 72 小时, 通过测定细胞内 ATP 含量, 评价细胞存活。与 DMSO 组相比计算化合物抑制细胞存活的百分比, 计算 IC₅₀ 值, 结果见下表 3。

10

表 3 本发明化合物对 HT-29 细胞的抗增殖活性(IC₅₀, nM)

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
1	9	4	63	5	88	7	73
33	52	49	61	65	8	66	85
68	51	69	71	71	56	81	51
97	57	113	81	129	40	513	71
522	69	530	36	537	95	539	43
583	38	584	70	AMG650	89		

参比化合物AMG650为WO2020132648A1中的化合物4。



从表3数据可见本发明部分化合物对HT-29细胞较AMG650有更强的抗增殖活性。

15

生物实施例 3 本发明化合物对 HCT116 细胞的体外抗增殖活性

3000/孔 HCT116 细胞铺于 384 孔板, 过夜贴壁后, 加入 DMSO 或者最高浓度为 5 μM, 1:5 梯度稀释的化合物。加药后 72 小时, 通过测定细胞内 ATP 含量, 评价细胞存活。与 DMSO 组相比计算化合物抑制细胞存活的百分比, 计算 IC₅₀ 值。结果见下表 4。

20

表 4 本发明化合物对 HCT116 细胞的抗增殖活性(IC₅₀, nM)

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
1	>10000	2	>10000	3	>10000	4	>10000
5	>10000	6	>10000	7	>10000	33	>10000
49	>10000	65	>10000	66	>10000	67	>10000

68	>10000	69	>10000	70	>10000	71	>10000
81	>10000	97	>10000	113	>10000	129	>10000
385	>10000	513	>10000	522	8187	530	>10000
537	>10000	539	>10000	583	>10000	584	>10000
AMG650	>10000						

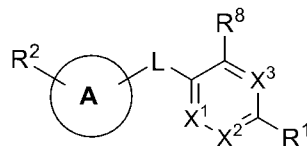
从表4数据可见本发明化合物对HCT116细胞都不具有抗增殖活性。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的

5 保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

1. 一种如通式(1)所示的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



(1)

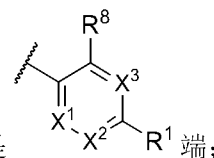
5 通式(1)中：

X^1 为 $-CR^5=$ 或 N；

X^2 为 $-CR^6=$ 或 N；

X^3 为 $-CR^7=$ 或 N；

10 A 环为 7-10 元亚环烷基、7-10 元亚杂环烷基、7-10 元亚杂芳基或 10 元亚芳基，其中所述 7-10 元亚环烷基、7-10 元亚杂环烷基、7-10 元亚杂芳基或 10 元亚芳基可任选被 0、1、2 或 3 个下列基团取代：H、卤素、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；



L 为 $-(C=O)-NR^3-****$ 或 $-NR^3-(C=O)-****$ ；****代表连接的是

15 R^1 为 $-CN$ 或 $-Z-R^{10}$ ，其中 Z 为化学键、 $-C_{0-4}$ 亚烷基-、 $-NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}-S(=O)(=NH)-**$ 、 $-S(=O)(=NH)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C_{0-4}$ 亚烷基- $O-**$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)NR^{11}-$ 、 $-C(=N-OH)-$ 或 $-NR^{11}(C=O)-**$ ；或所述基团 $-Z-R^{10}$ 为 $-N=S(=O)-(R^{10})_2$ ，其中所述两个 R^{10} 可以与它们各自连接的硫原子组合以形成含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的或部分饱和的 3 元、4 元、5 元或 6 元单环；**代表连接的是 R^{10} 端；

20 R^2 为卤素或基团 $-Y-R^{12}$ ，其中 Y 为化学键、 $-C_{0-4}$ 亚烷基-、 $-N(C_{0-1} \text{ 烷基})-C_{0-4}$ 亚烷基-****、 $-C(=O)NR^a(C_{1-4} \text{ 烷基})-****$ 、 $-O-C_{0-4}$ 亚烷基-****、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{12}-****$ 或 $-S(=O)(=NH)-****$ ；****代表连接的是 R^{12} 端；

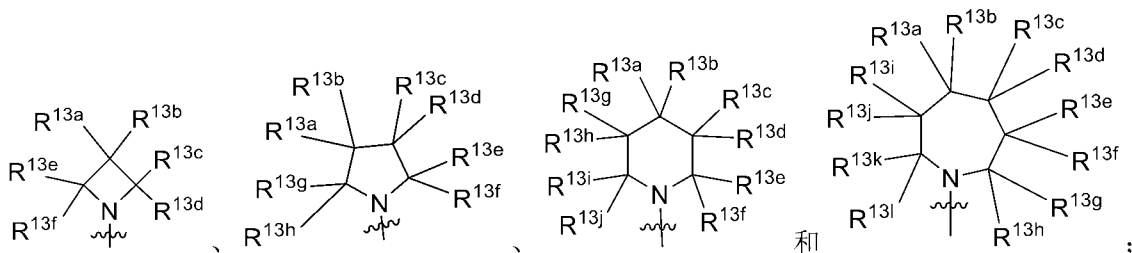
R^3 为 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^5 为 H、卤素、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

R^6 为 H、卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-OH$ 、 $-O-R^{6a}$ 或 $-O-R^{6b}$ ；

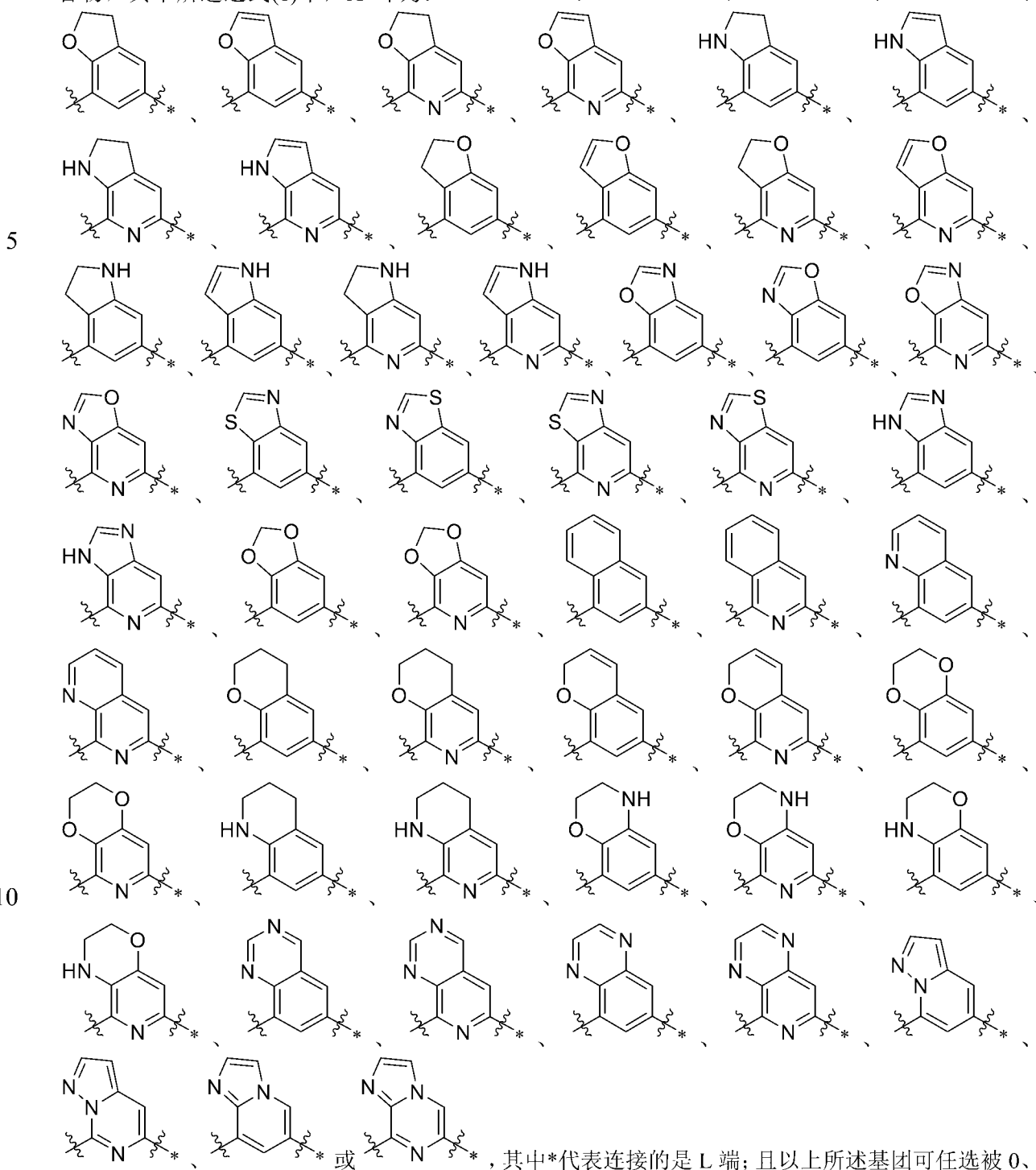
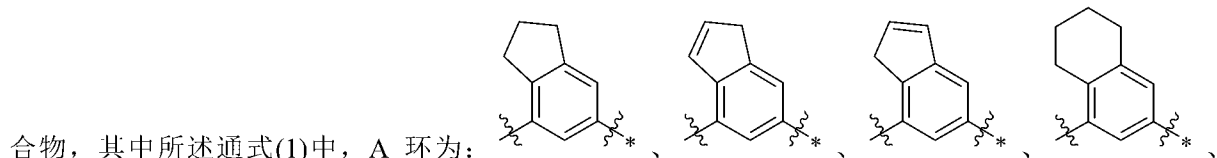
R^7 为 H、卤素、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

25 R^8 选自由以下组成的组：



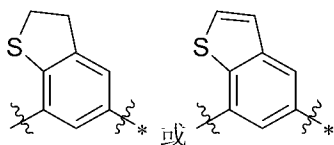
30 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{13c} 、 R^{13d} 、 R^{13e} 、 R^{13f} 、 R^{13g} 、 R^{13h} 、 R^{13i} 、 R^{13j} 、 R^{13k} 和 R^{13l} 各自独立地为 H、卤素、 R^{13m} 或 R^{13n} ；或 R^{13a} 和 R^{13b} 对、 R^{13c} 和 R^{13d} 对、 R^{13e} 和 R^{13f} 对、 R^{13g} 和 R^{13h} 对、 R^{13i} 和 R^{13j} 对或 R^{13k} 和 R^{13l} 对中的每一对可以独立地与它们各自连接的碳原子组成螺接到 R^8 环的饱和的或部分饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元单环；其中所述 3 元、4 元、5 元、6 元单环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子，并且进一步地，其中所述 3 元、4 元、5 元、6 元单环被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代：F、Cl、Br、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-OR^a$ 、 $-OC_{1-4}$ 卤代烷基、CN、 $-NR^aR^a$ 或氧代；

4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂



，其中*代表连接的是 L 端；且以上所述基团可任选被 0、1、2 或 3 个下列基团取代：H、F、Cl、Br、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃或-OCH₂CH₃。

15 5. 如权利要求 1-3 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂

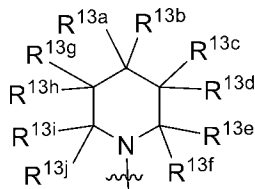


合物, 其中所述通式(1)中, A 环为: , 其中*代表连接的是 L 端; 且以上所述基团可任选被 0、1、2 或 3 个下列基团取代: H、F、Cl、Br、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCH₃ 或 -OCH₂CH₃。

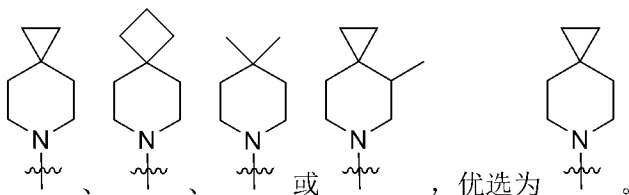
5 6. 如权利要求 1-5 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中所述通式(1)中, R³ 为 H、甲基或乙基, 优选为 H。

7. 如权利要求 1 所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中所述通式(1)中, 其中 R^{13c}、R^{13d}、R^{13e}、R^{13f}、R^{13g}、R^{13h}、R¹³ⁱ、R^{13j}、R^{13k} 和 R^{13l} 各自独立为 H、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基; 并且 R^{13a} 和 R^{13b} 对中的 R^{13a} 和 R^{13b} 与它们各自连接的碳原子可以组合形成螺接到 R⁸ 环的饱和 3 元、4 元或 5 元单环; 其中所述环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子; 优选, R^{13c}、R^{13d}、R^{13e}、R^{13f}、R^{13g}、R^{13h}、R¹³ⁱ、R^{13j}、R^{13k} 和 R^{13l} 各自独立为 H、甲基或乙基; 并且 R^{13a} 和 R^{13b} 对中的 R^{13a} 和 R^{13b} 与它们各自连接的碳原子可以组合形成螺接到 R⁸ 环的环丙基、环丁基或环戊基环。

15 8. 如权利要求 1-7 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂



合物, 其中所述通式(1)中, 结构单元 为:

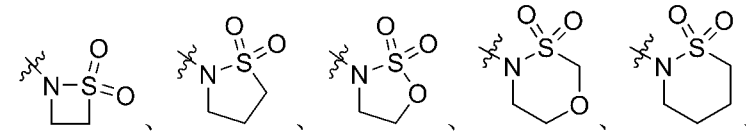
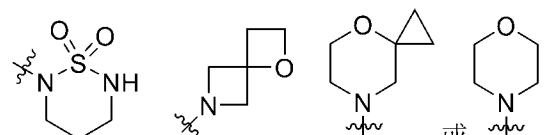
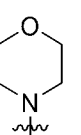


20 9. 如权利要求 1-8 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中所述通式(1)中, 其中 Z 为化学键、-NH-、-NHSO₂-、-SO₂NH-、-S(=O)(=NH)-、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-(C=O)-、-(C=O)NH-或-NH(C=O)-。

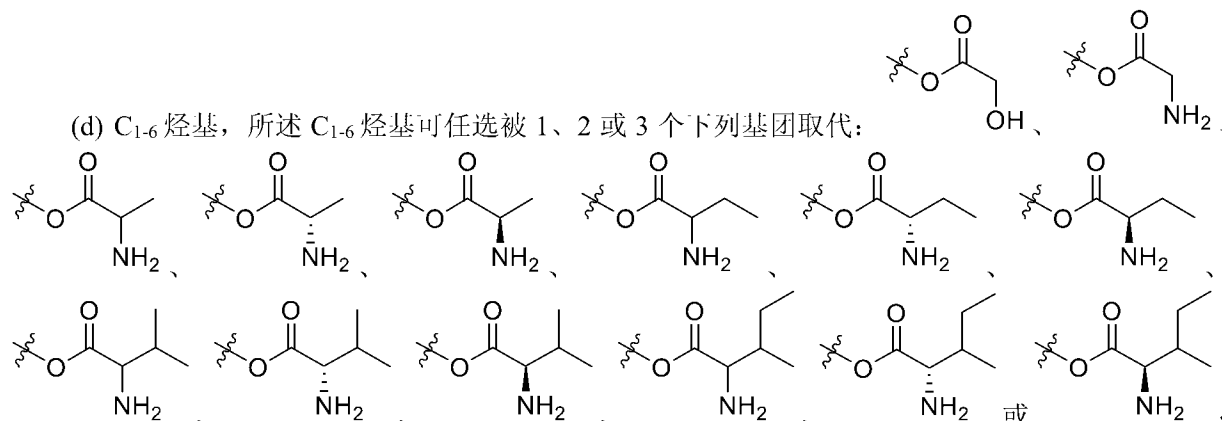
25 10. 如权利要求 1-9 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中所述通式(1)中, 其中 R¹⁰ 选自(a)H; 或(b)C₁₋₆ 烷基, 所述烷基可任选被 0、1、2 或 3 个下列基团取代: F、Cl、Br、-OH 或 -OCH₃; 或(c)当所述基团-Z-R¹⁰ 为-N=S(=O)-(R¹⁰)₂, 其中所述两个 R¹⁰ 可以与它们各自连接的硫原子组合以形成含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0 或 1 个选自 O 和 S 的原子饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环, 其被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代: F、Cl、Br、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 卤代烷基、-C₁₋₆ 亚烷基 OH、-OH、-OCH₃、-NH₂ 或氧代; 或(d) C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基可任选被 1、2 或 3 个下列基团取代: -OC(=O)C₁₋₅ 烷基, 其中所述 C₁₋₅ 烷基可任选被 1 或 2 个下列基团取代: -OH 或 -NH₂; 且所述 C₁₋₆ 烷基可任选被 0、1、2 或 3 个下列基团取代: F、Cl、Br、-OH 或 -OCH₃。

30 11. 如权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中所述通式(1)中, 其中 R¹ 为 -CN 或基团-Z-R¹⁰, 其中 Z 为化学键、-NH-、-NHSO₂-、-SO₂NH-、-S(=O)(=NH)-、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-(C=O)-、-(C=O)NH-或-NH(C=O)-; 并且 R¹⁰ 选自:

- (a)H;
- (b)环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、氮杂环丁烷基、

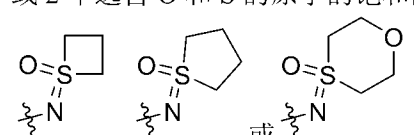
咪唑基、吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基、

 或  , 并且其中每个所述环可各自独立任选被 0、1、2 或 3 个下列基团取代: OH、F、甲基、-CH₂OH、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OC(CH₃)₃、NH₂、CN 和氧代; 优选为氧杂环丁烷基、环丙基;

5 (c)被 0、1、2 或 3 个 OH、F、-C(=O)OCH₃、-NH₂、-NH(CH₃)或-N(CH₃)₂ 取代的 C₁₋₆ 烃基; 优选为被 0、1、2 或 3 个 OH 基团取代的 C₁₋₆ 烃基; 更优选为被 1 个 OH 基团取代的 C₁₋₆ 烃基; 或

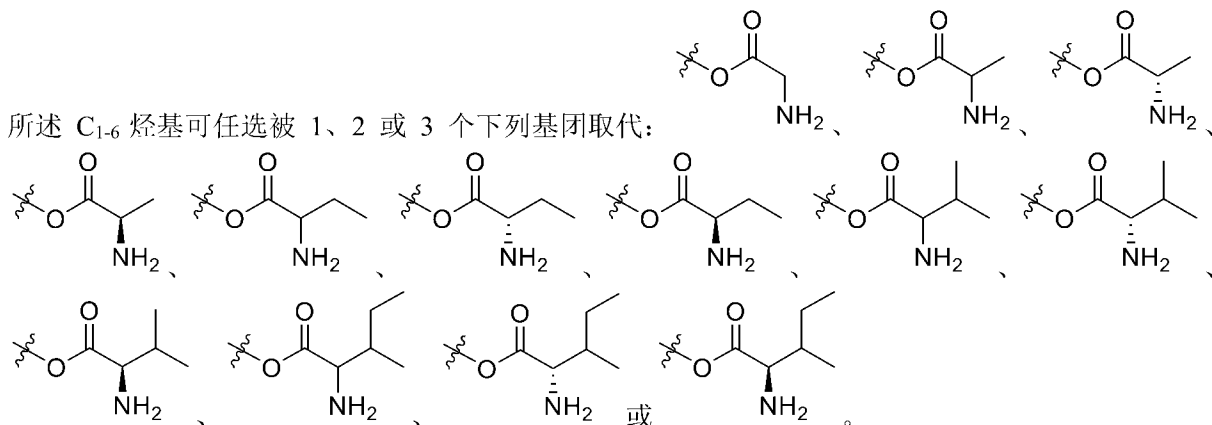
(d) C₁₋₆ 烃基, 所述 C₁₋₆ 烃基可任选被 1、2 或 3 个下列基团取代:


10 且所述 C₁₋₆ 烃基可任选被 0、1、2 或 3 个下列基团取代: F、Cl、Br、-OH 或-OCH₃。

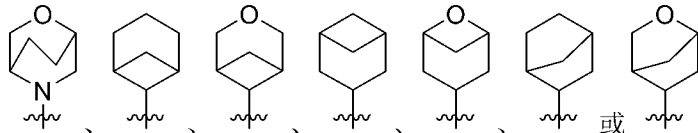
12. 如权利要求 1-11 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中所述通式(1)中, 其中所述基团-Z-R¹⁰ 为-N=S(=O)-(R¹⁰)₂, 其中两个 R¹⁰ 对可以与它们各自连接的硫原子组合以形成含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的

15 或部分饱和的 3 元、4 元、5 元或 6 元单环; 优选基团-Z-R¹⁰ 选自:


13. 如权利要求 1-11 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中所述通式(1)中, 其中 R¹ 为基团-Z-R¹⁰, 其中 Z 为-NHSO₂-或-SO₂NH-; 并且 R¹⁰ 为氧杂环丁烷基、环丙基; 或 R¹⁰ 为被 0、1、2 或 3 个 OH 基团取代的 C₁₋₆ 烃基; 或 R¹⁰ 为 C₁₋₆ 烃基, 其中

20 所述 C₁₋₆ 烃基可任选被 1、2 或 3 个下列基团取代:


14. 如权利要求 1-9 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中所述通式(1)中, 其中 R¹⁰ 选自 C₁₋₆ 烃基, 所述烃基可任选被 0、1、2 或 3 个下列基团取



、、、、、 或 ，其中每个所述环被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代：F、Cl、Br、甲基、CF₃、-OH、-OCHF₂、CN 和氧代；或(c)基团-Y-R¹²，其中 Y 为-NH-

-O-、-O-(CH₂)-、-O-(CH₂)-(CH₂)-或-O-(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-，并且其中 R¹² 为 、 或 ；或 R¹² 为 C₁₋₆ 烷基，所述烷基可任选被 0、1、2、3、4 或 5 个下列基团取代：F、Cl、Br、甲基、CF₃、-OH 或 CN。

5

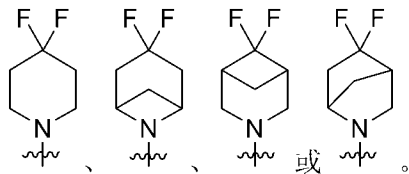
19. 如权利要求 1-18 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，其中 R² 为吗啉基或哌啶基，所述吗啉基和哌啶基可任选被 0、1、2 或 3 个下列基团取代： F、Cl、Br、甲基、CF₃、-OH、-OCHF₂ 和 CN。

10

20. 如权利要求 19 所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，其中 R² 为被 1、2 或 3 个氟基团取代的哌啶基。

15

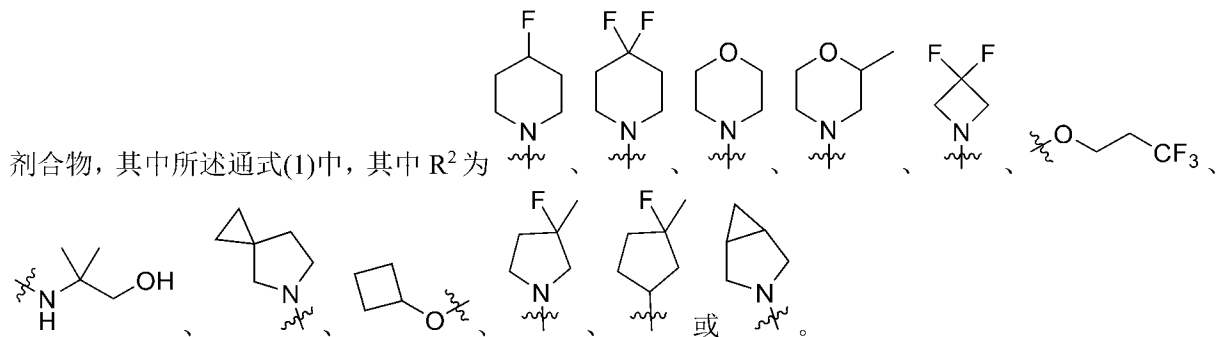
21. 如权利要求 1-18 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，其中 R² 为：



22. 如权利要求 19 所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，其中 R² 为被 1、2 或 3 个甲基基团取代的吗啉基。

20

23. 如权利要求 1-18 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，其中 R² 为



25

24. 如权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，其中 R¹⁰ 选自环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基或 1,3,4-氧杂噻嗪烷基。

30

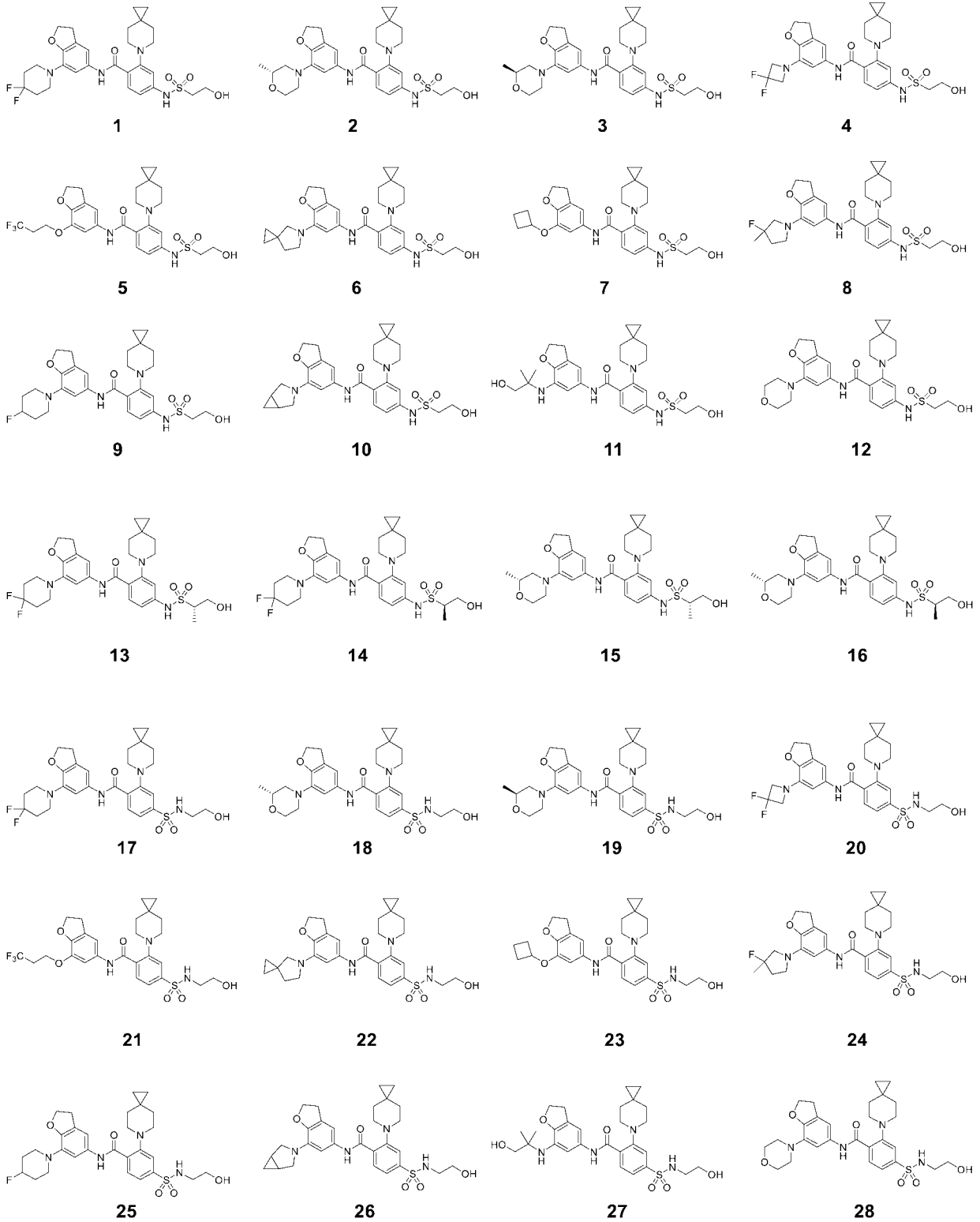
25. 如权利要求 1-24 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，其中 R⁵ 为 H 或 F，优选为 H。

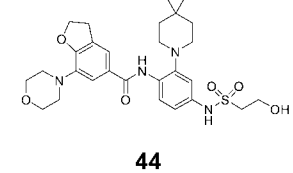
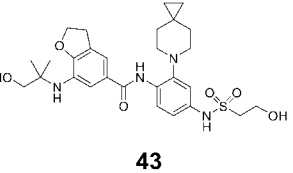
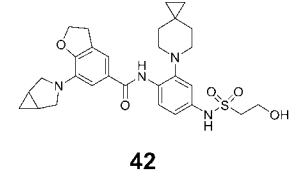
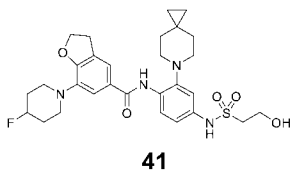
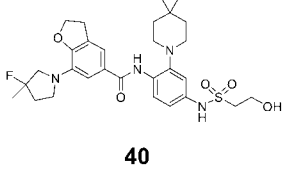
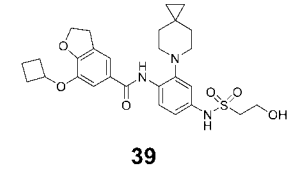
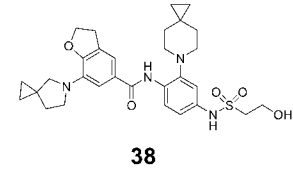
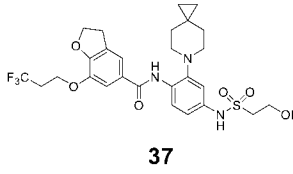
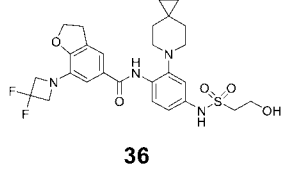
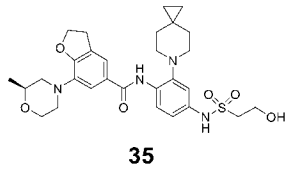
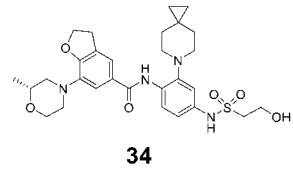
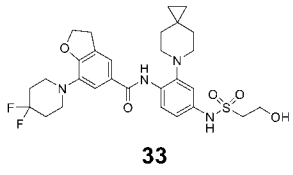
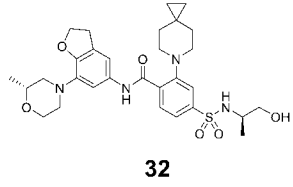
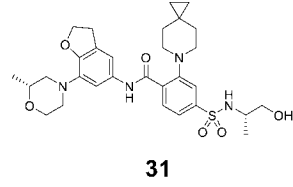
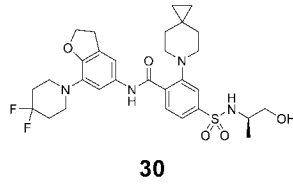
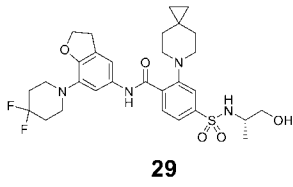
26. 如权利要求 1-25 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，其中 R⁶ 为 H 或 F，优选为 H。

35

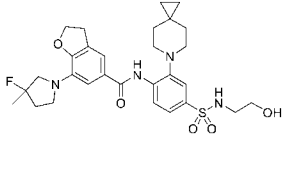
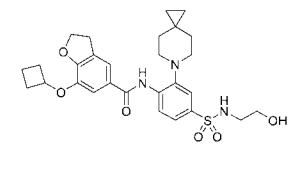
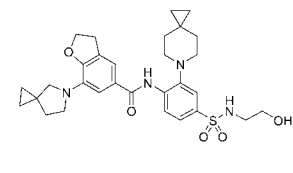
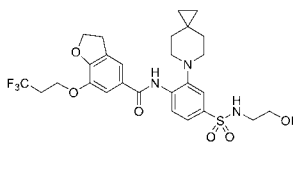
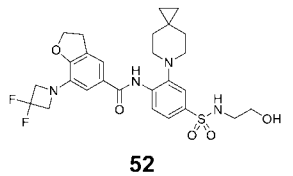
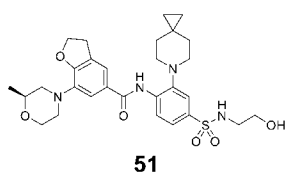
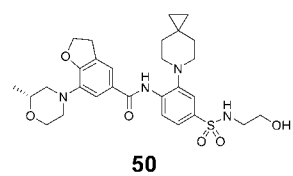
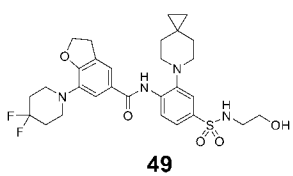
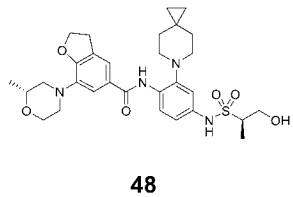
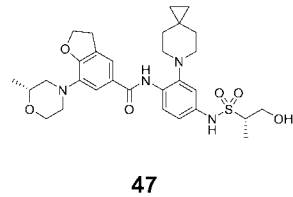
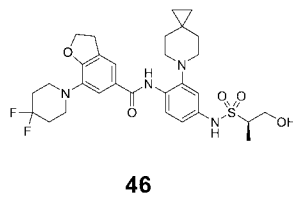
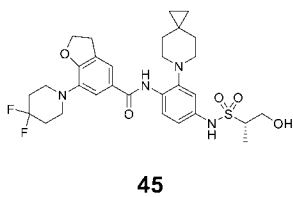
27. 如权利要求 1-26 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，其中 R⁷ 为 H。

28. 如权利要求 1-27 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述化合物具有以下结构之一：

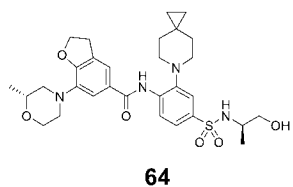
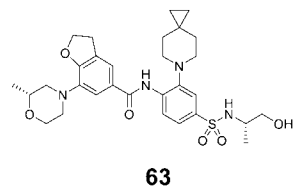
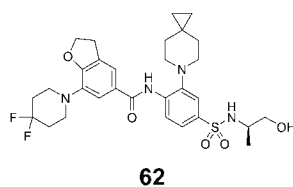
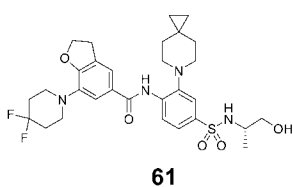
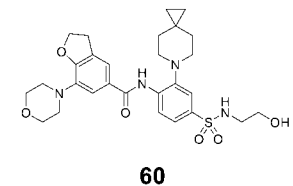
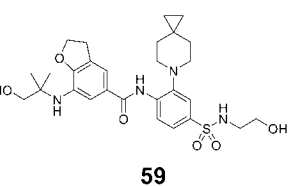
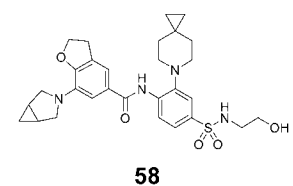
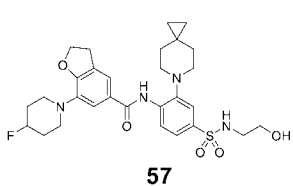


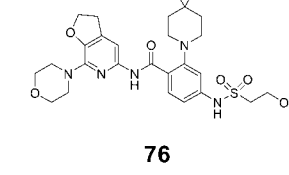
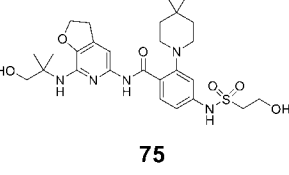
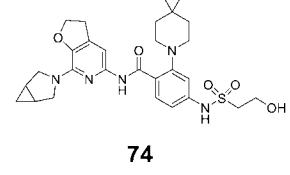
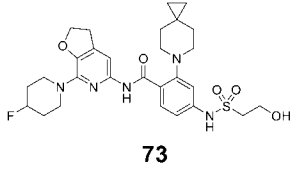
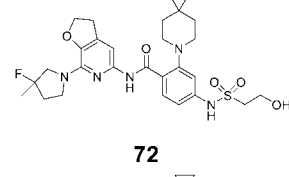
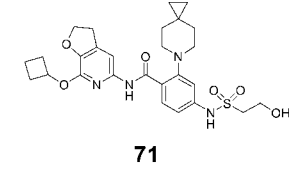
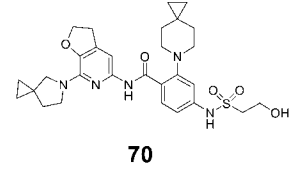
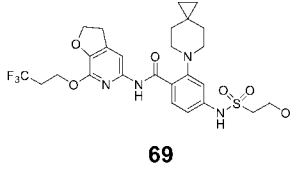
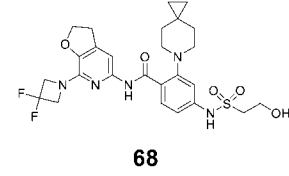
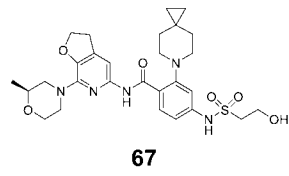
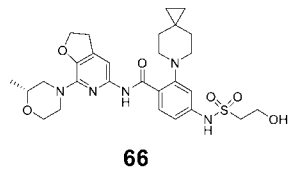
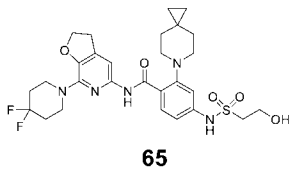


5

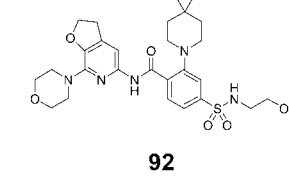
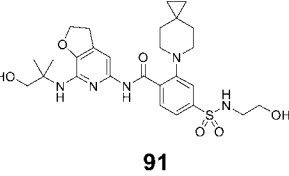
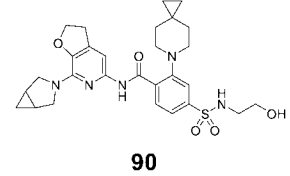
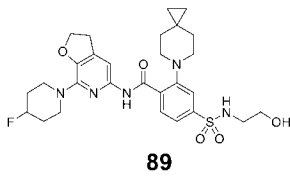
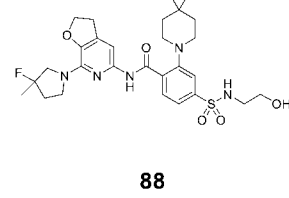
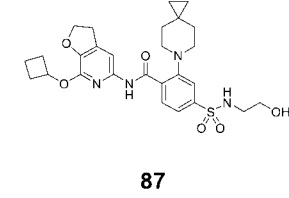
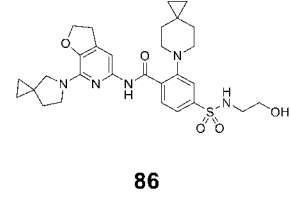
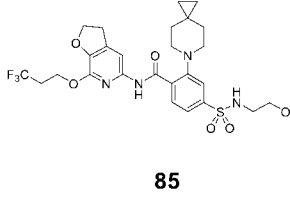
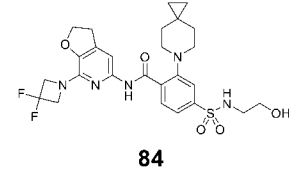
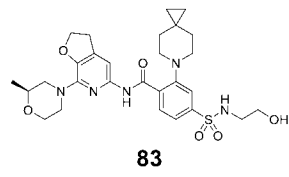
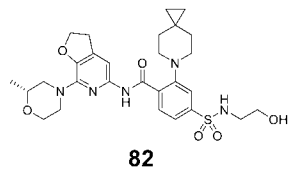
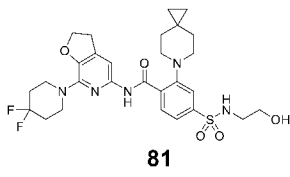
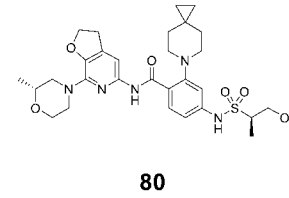
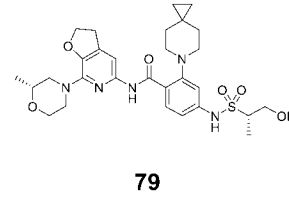
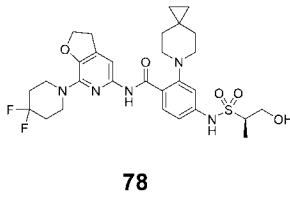
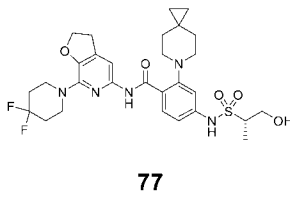


10

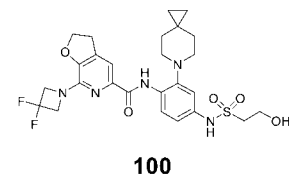
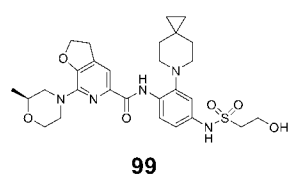
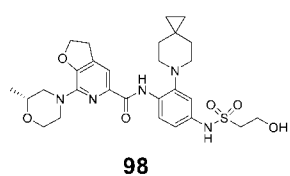
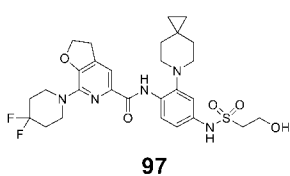
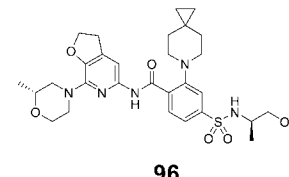
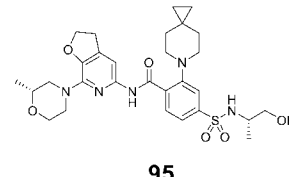
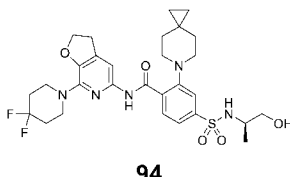
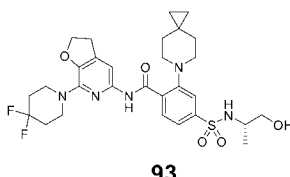


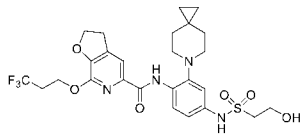


5

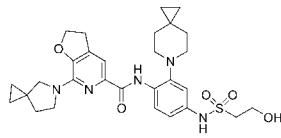


10

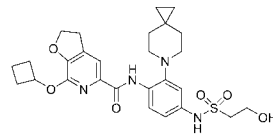




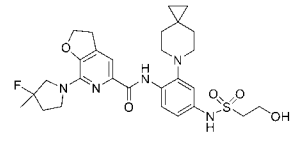
101



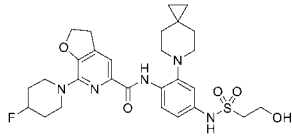
102



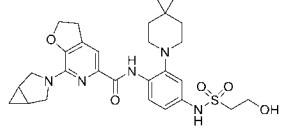
103



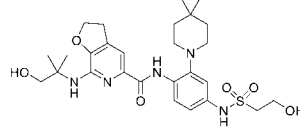
104



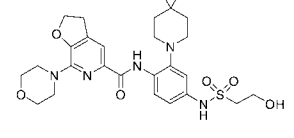
105



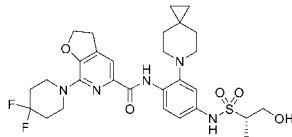
106



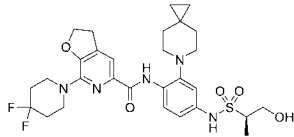
107



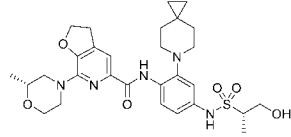
108



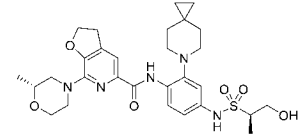
109



110

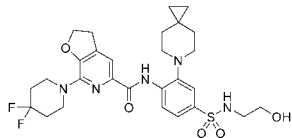


111

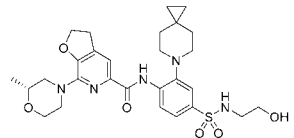


112

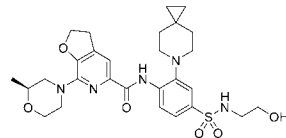
5



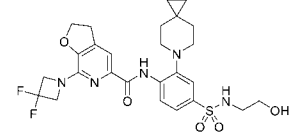
113



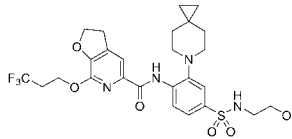
114



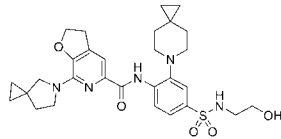
115



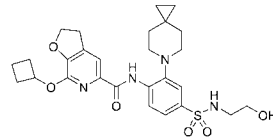
116



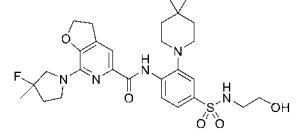
117



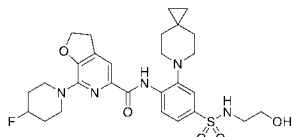
118



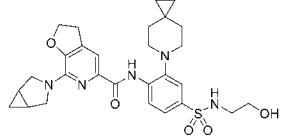
119



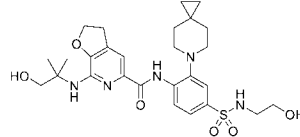
120



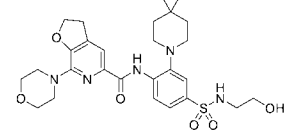
121



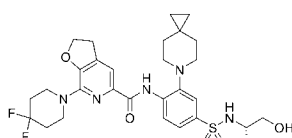
122



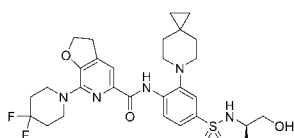
123



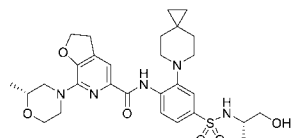
124



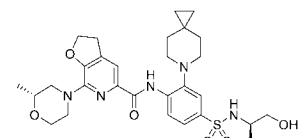
125



126

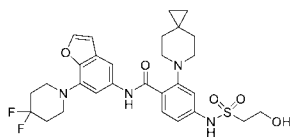


127

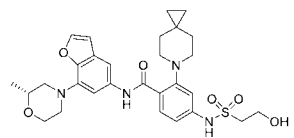


128

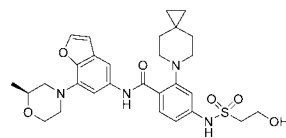
10



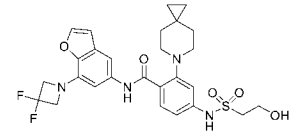
129



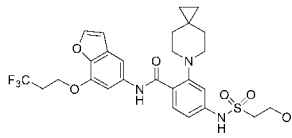
130



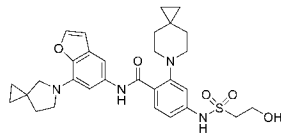
131



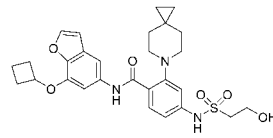
132



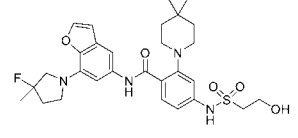
133



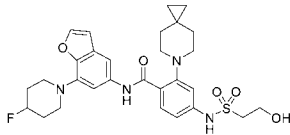
134



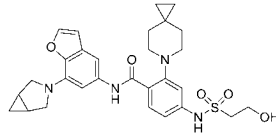
135



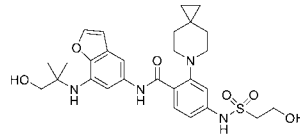
136



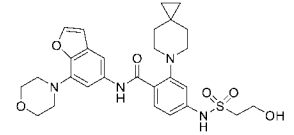
137



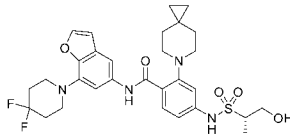
138



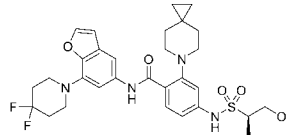
139



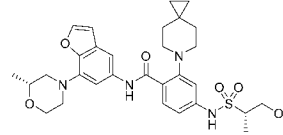
140



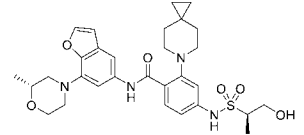
141



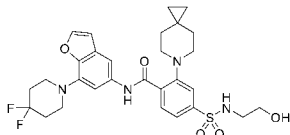
142



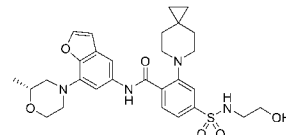
143



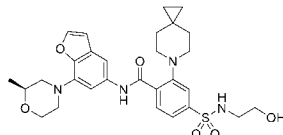
144



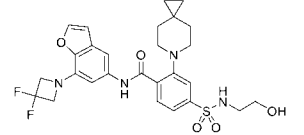
145



146

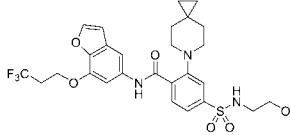


147

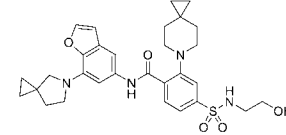


148

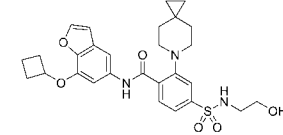
5



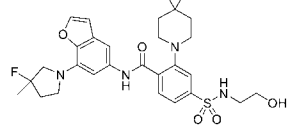
149



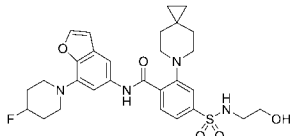
150



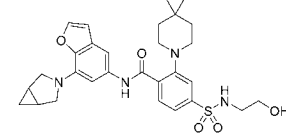
151



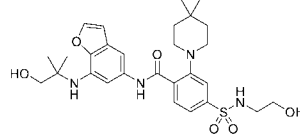
152



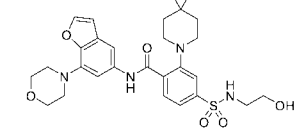
153



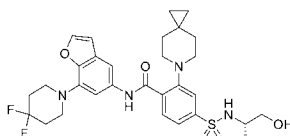
154



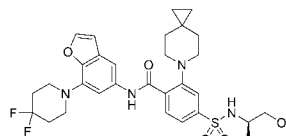
155



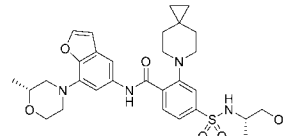
156



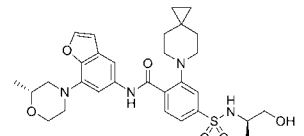
157



158

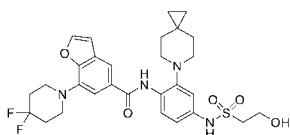


159

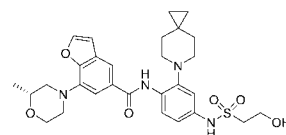


160

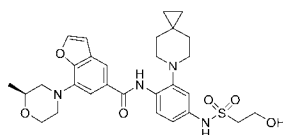
10



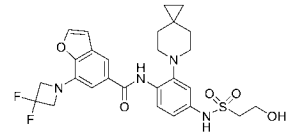
161



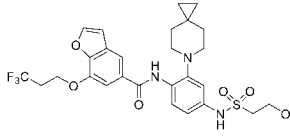
162



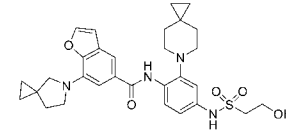
163



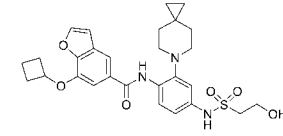
164



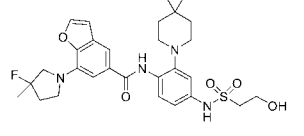
165



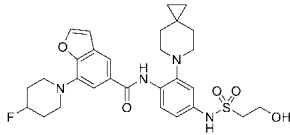
166



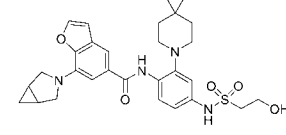
167



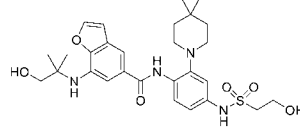
168



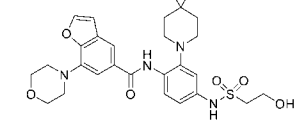
169



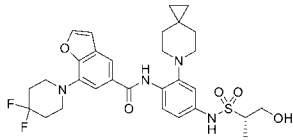
170



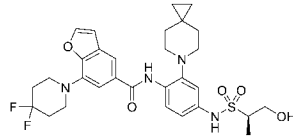
171



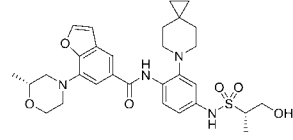
172



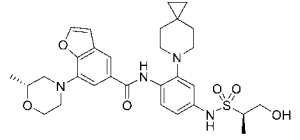
173



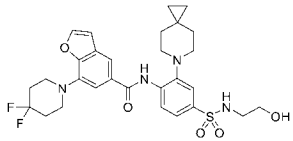
174



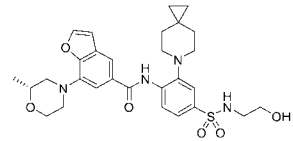
175



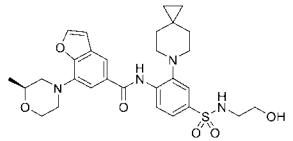
176



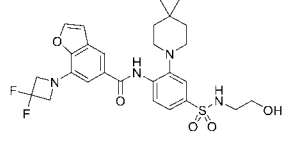
177



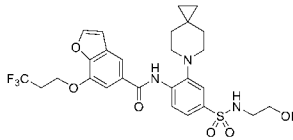
178



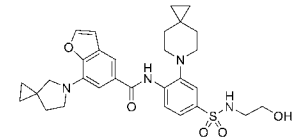
179



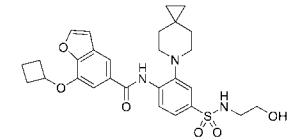
180



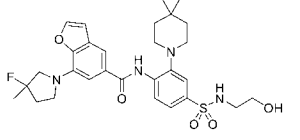
181



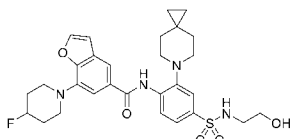
182



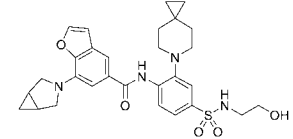
183



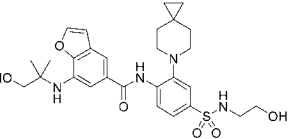
184



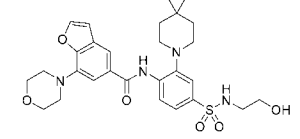
185



186

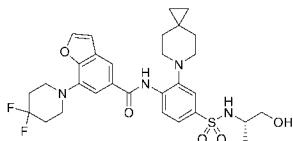


187

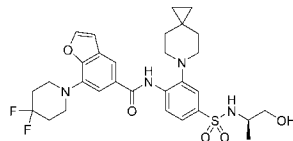


188

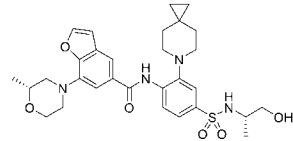
5



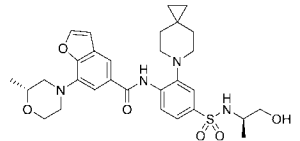
189



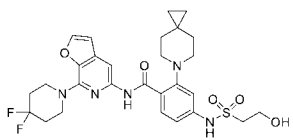
190



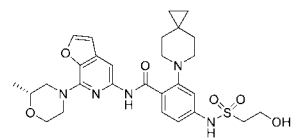
191



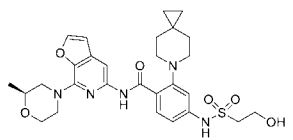
192



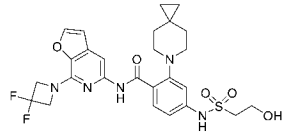
193



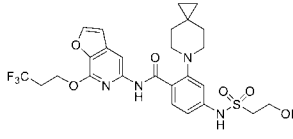
194



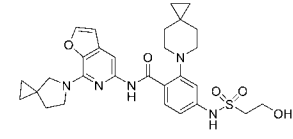
195



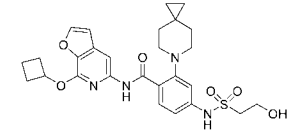
196



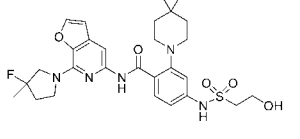
197



198

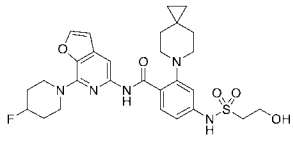


199

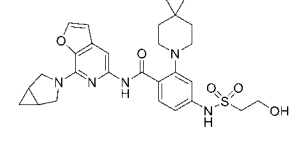


200

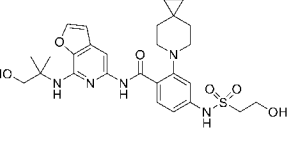
10



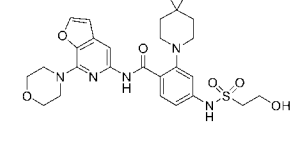
201



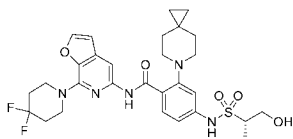
202



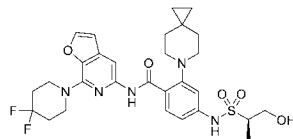
203



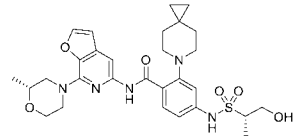
204



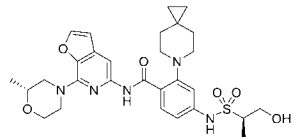
205



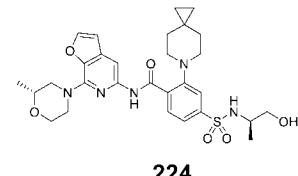
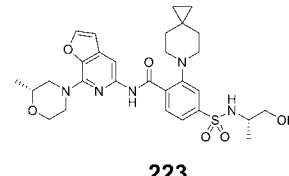
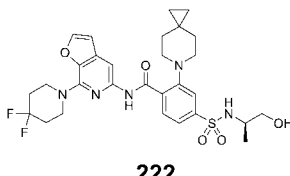
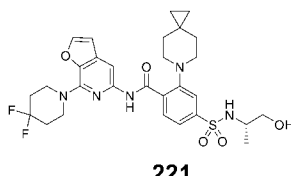
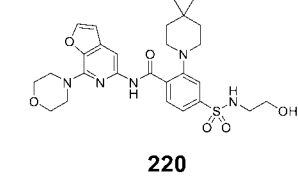
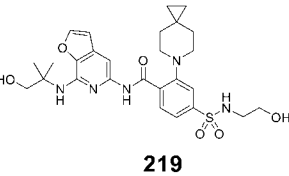
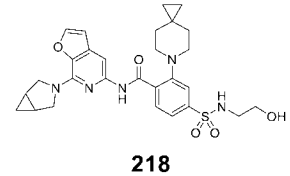
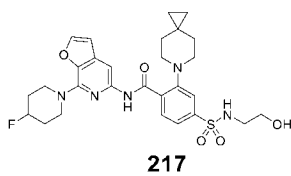
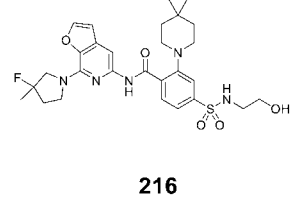
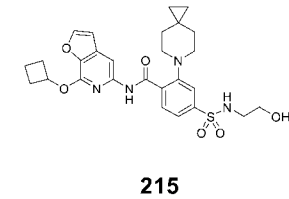
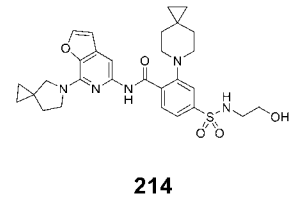
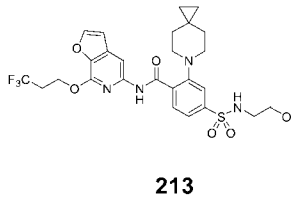
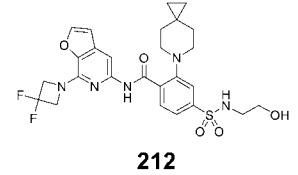
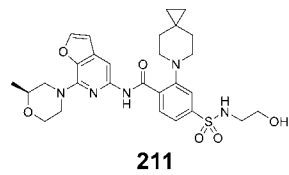
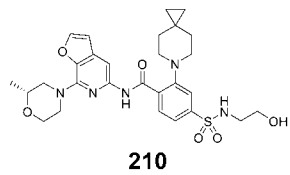
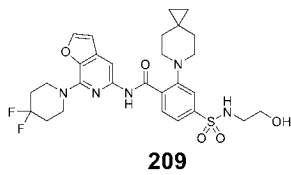
206



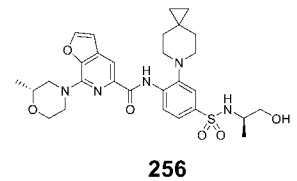
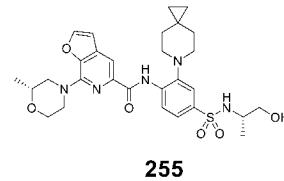
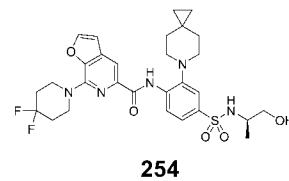
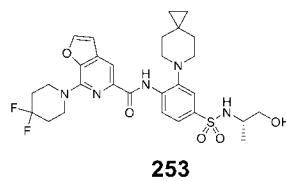
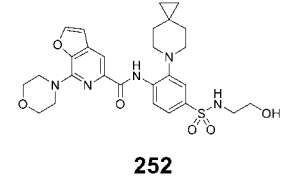
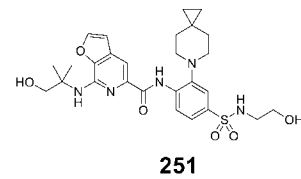
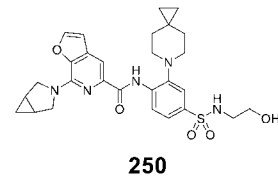
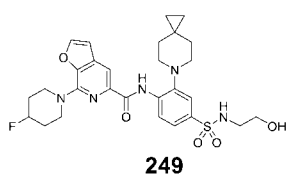
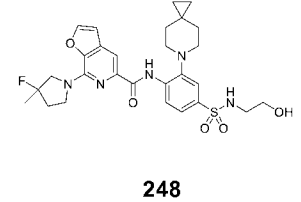
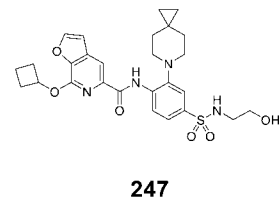
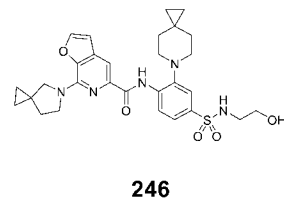
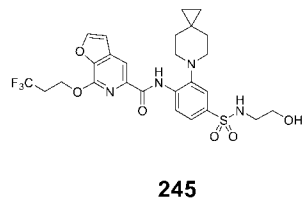
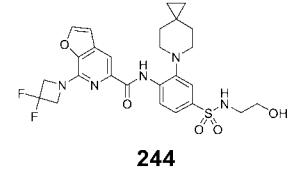
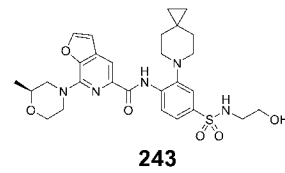
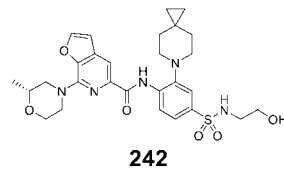
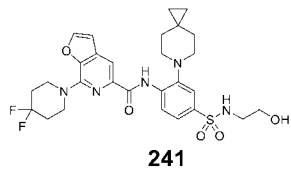
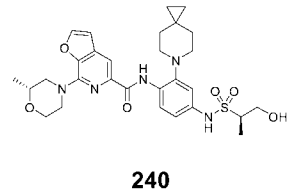
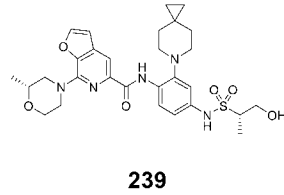
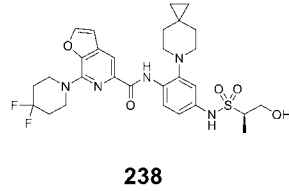
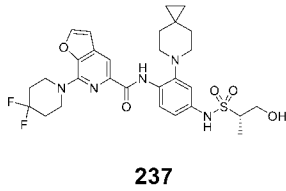
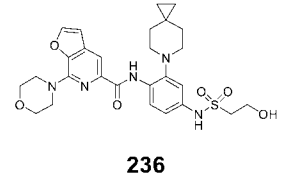
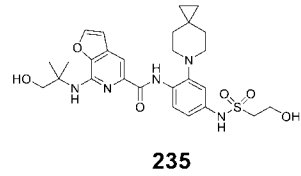
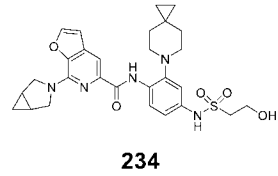
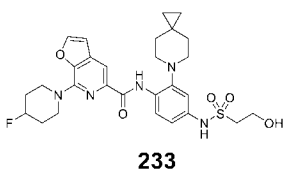
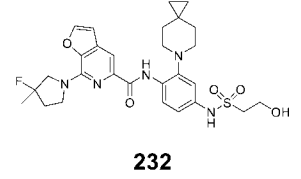
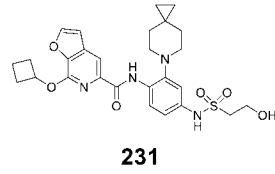
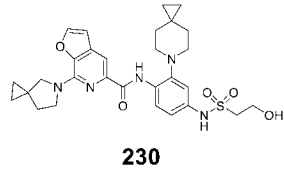
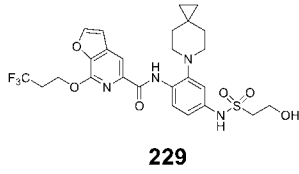
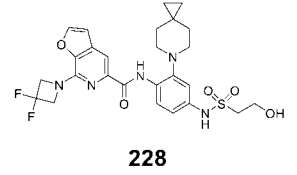
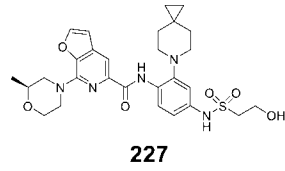
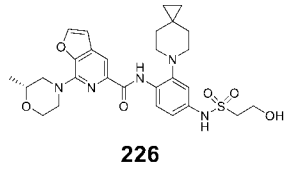
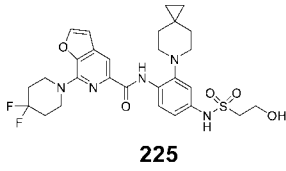
207

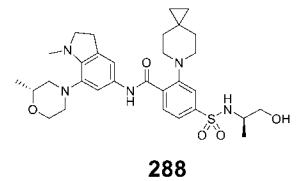
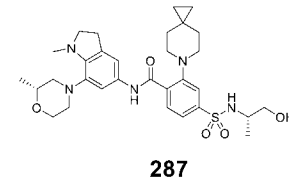
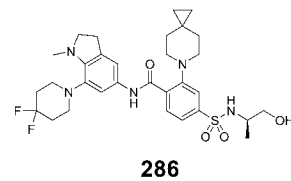
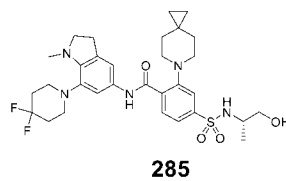
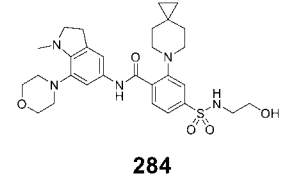
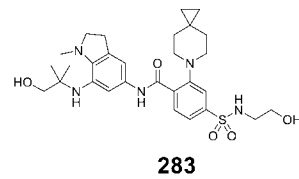
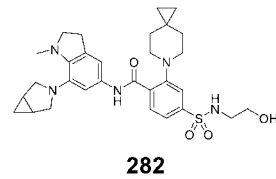
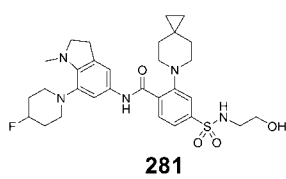
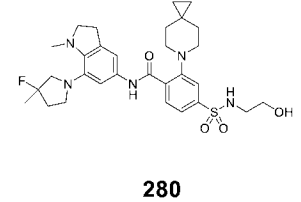
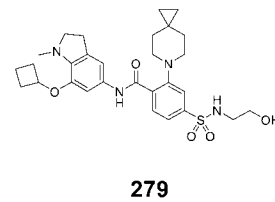
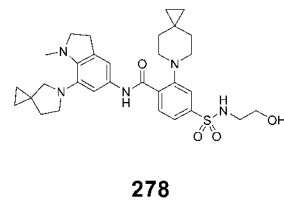
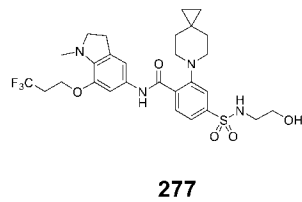
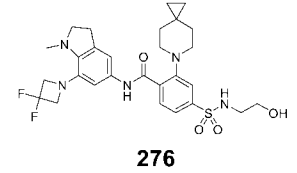
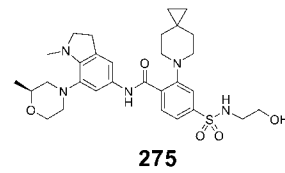
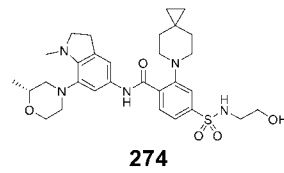
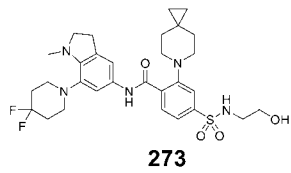
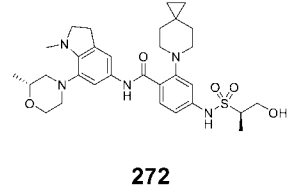
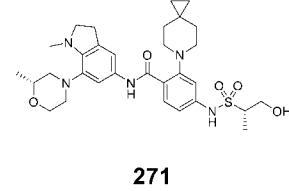
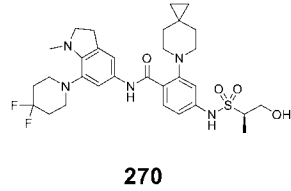
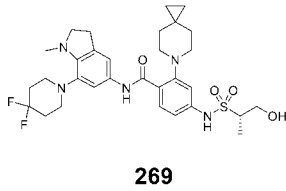
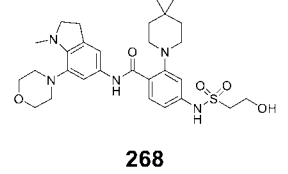
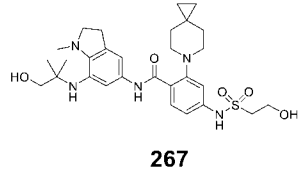
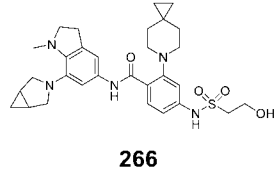
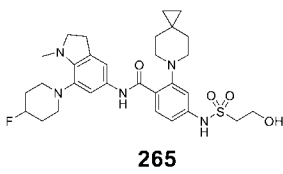
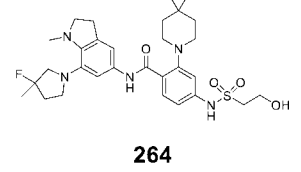
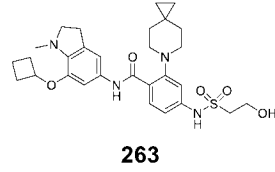
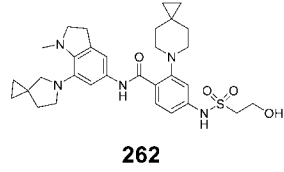
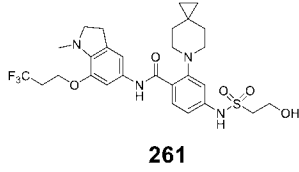
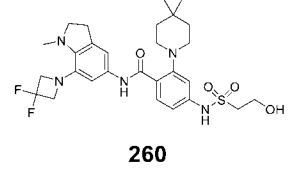
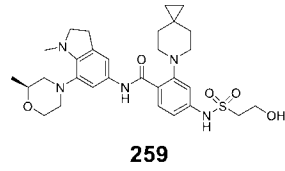
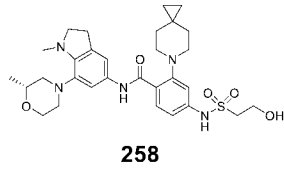
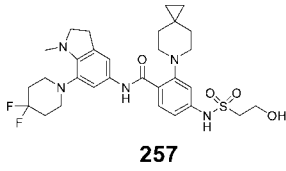


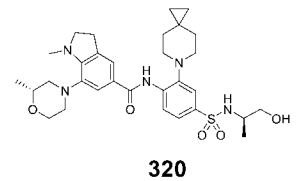
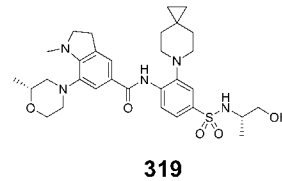
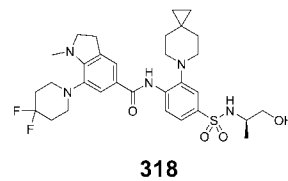
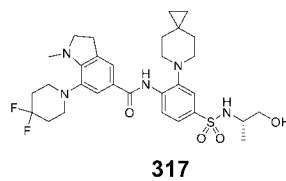
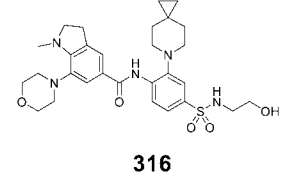
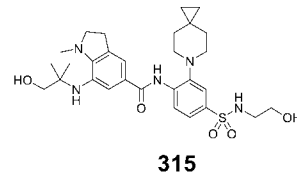
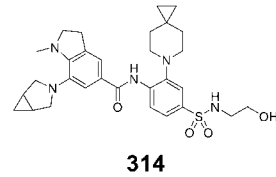
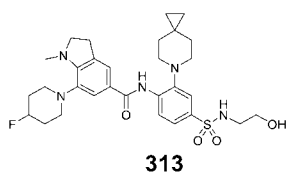
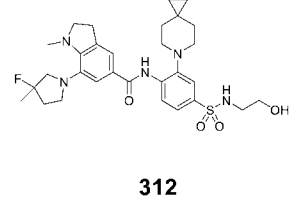
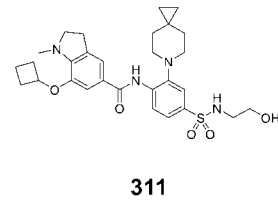
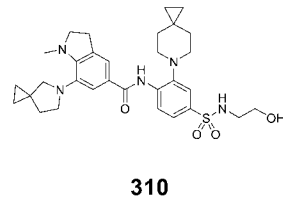
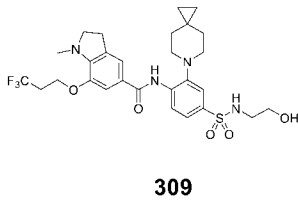
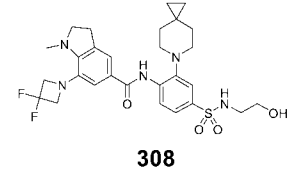
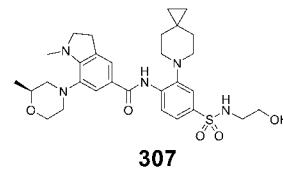
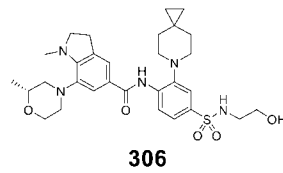
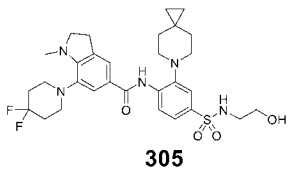
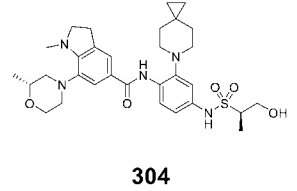
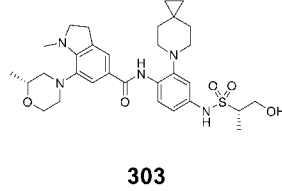
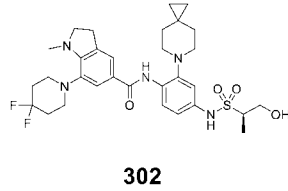
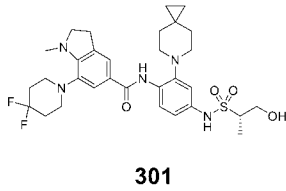
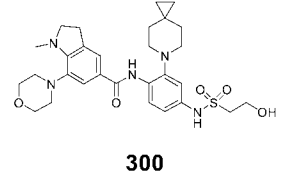
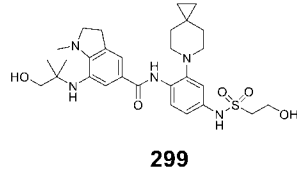
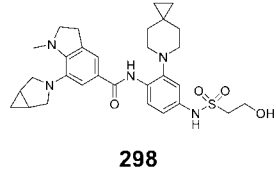
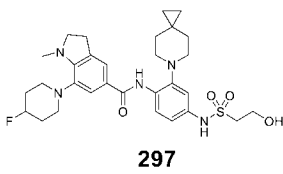
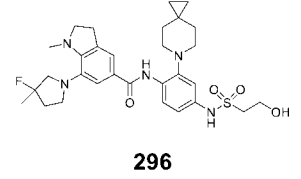
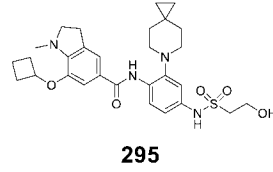
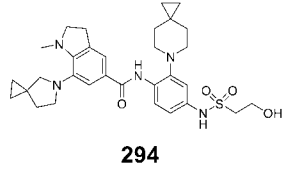
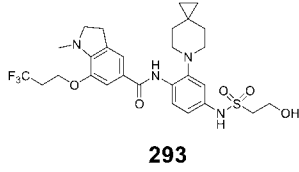
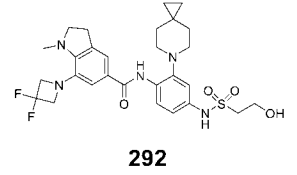
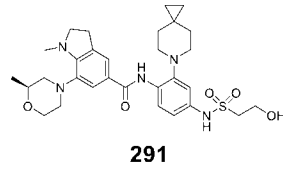
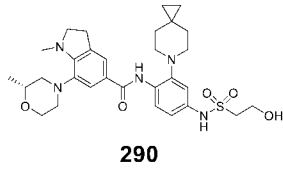
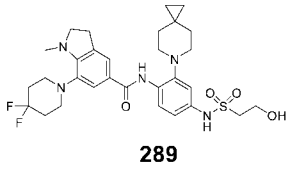
208

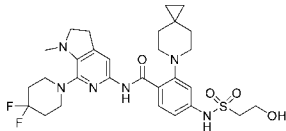


5

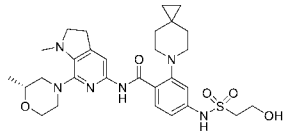




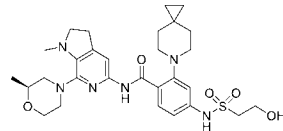




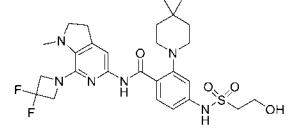
321



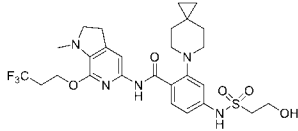
322



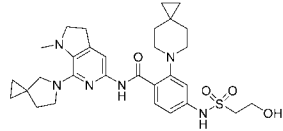
323



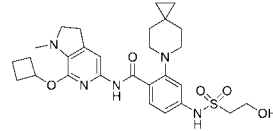
324



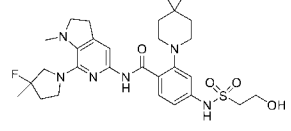
325



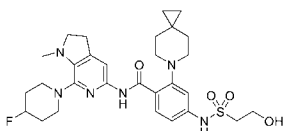
326



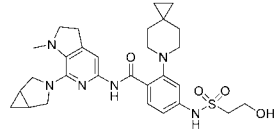
327



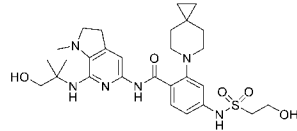
328



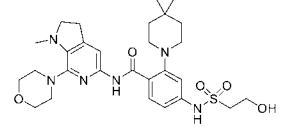
329



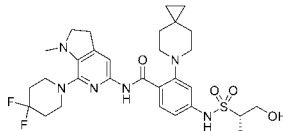
330



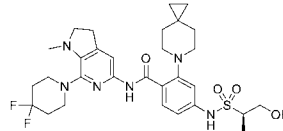
331



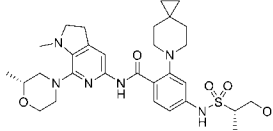
332



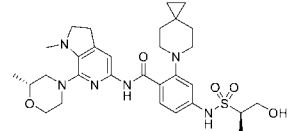
333



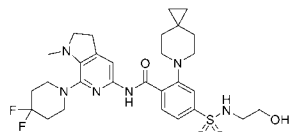
334



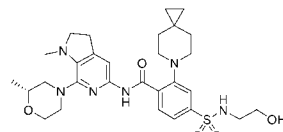
335



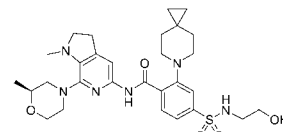
336



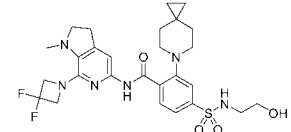
337



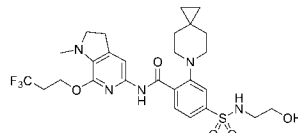
338



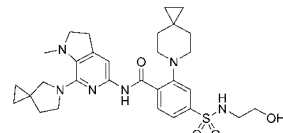
339



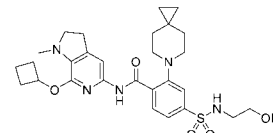
340



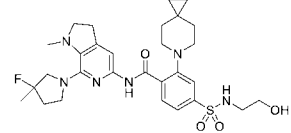
341



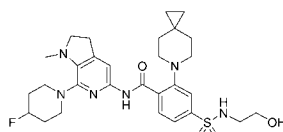
342



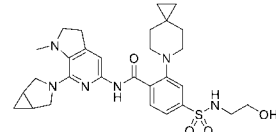
343



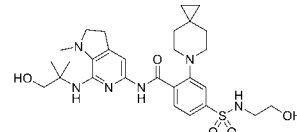
344



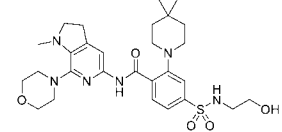
345



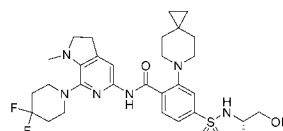
346



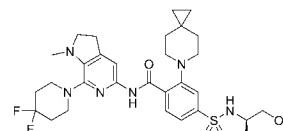
347



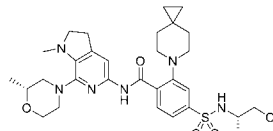
348



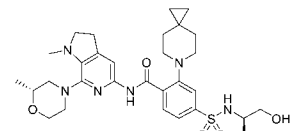
349



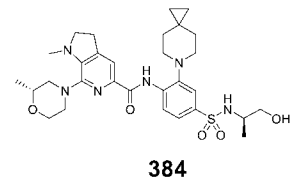
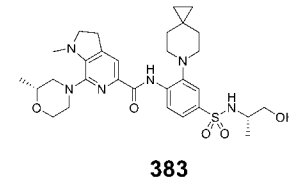
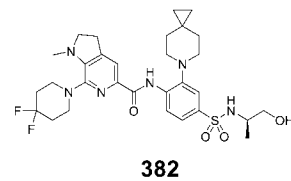
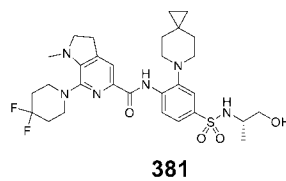
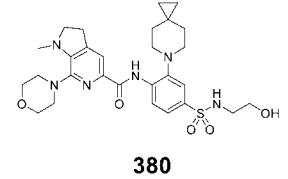
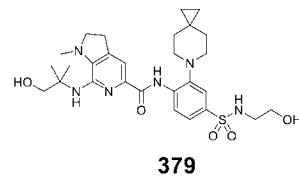
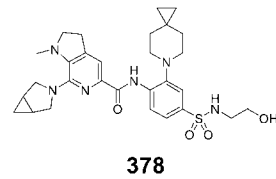
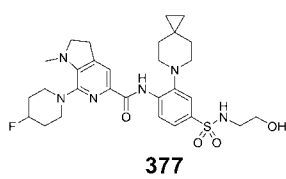
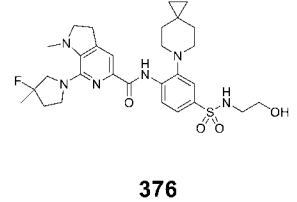
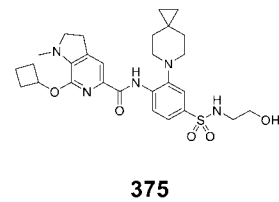
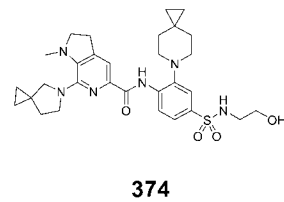
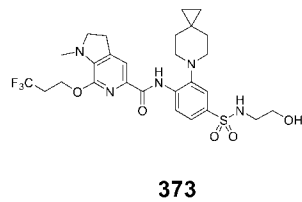
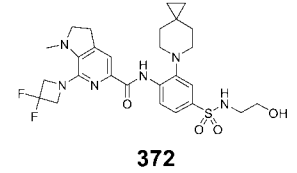
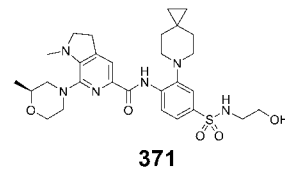
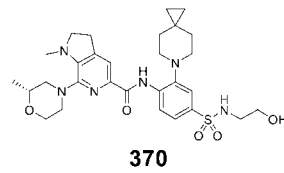
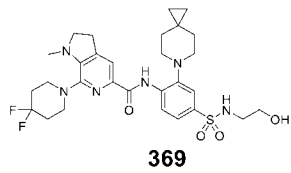
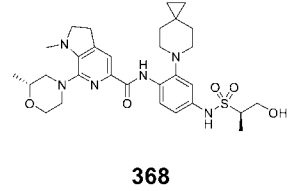
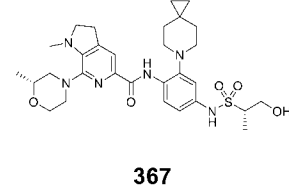
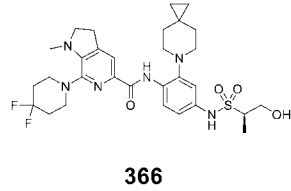
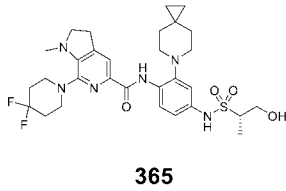
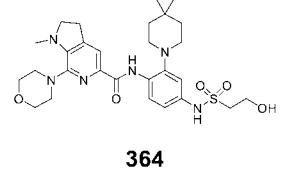
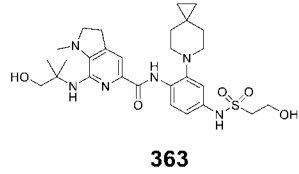
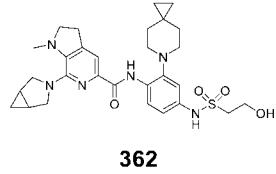
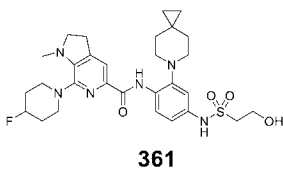
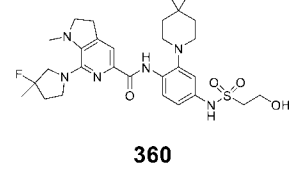
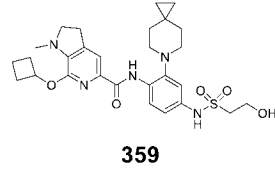
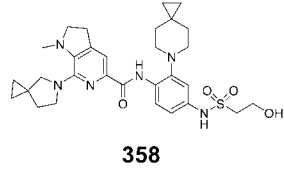
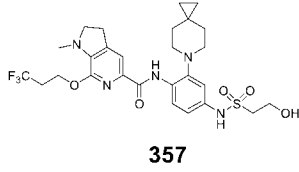
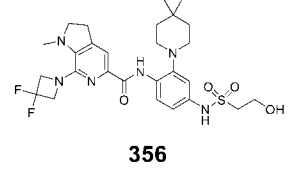
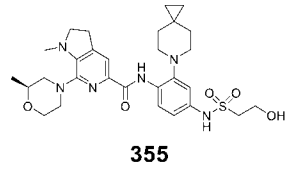
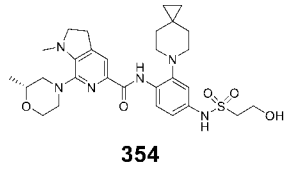
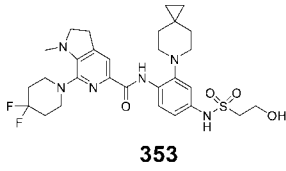
350

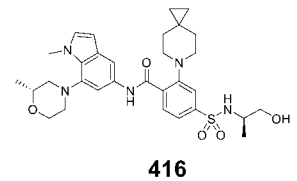
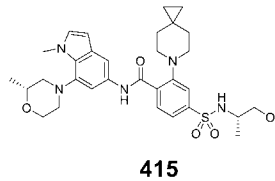
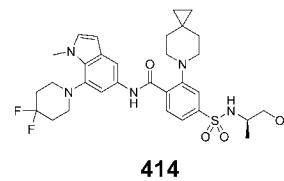
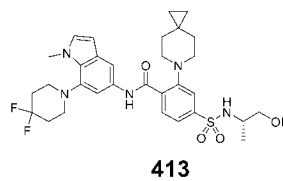
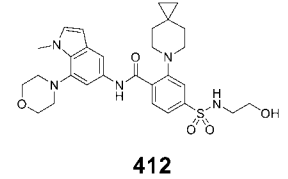
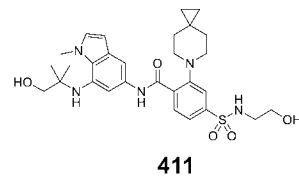
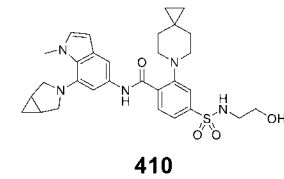
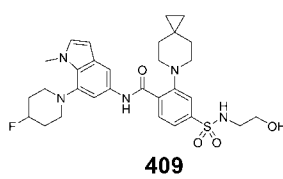
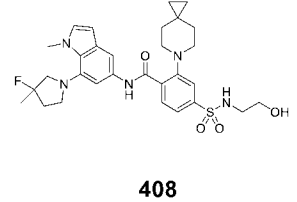
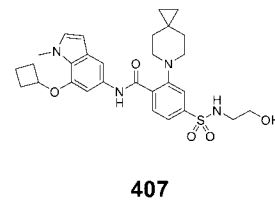
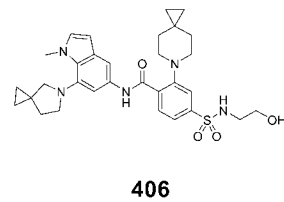
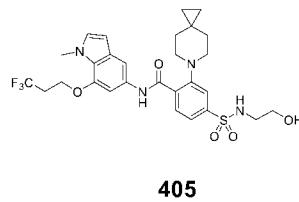
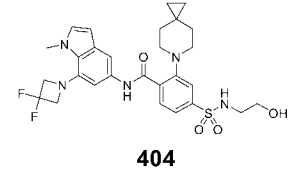
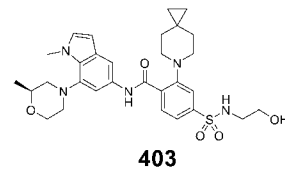
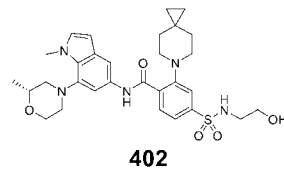
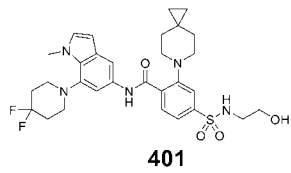
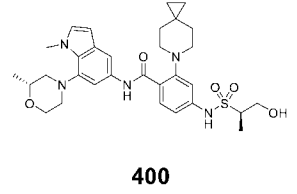
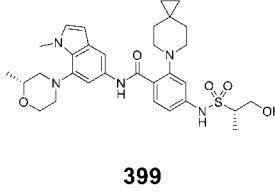
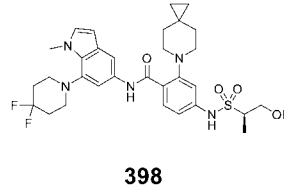
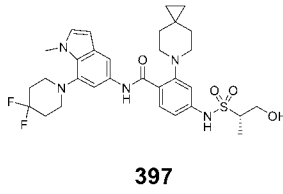
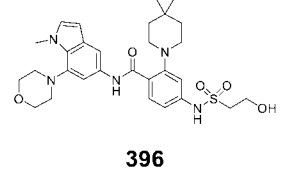
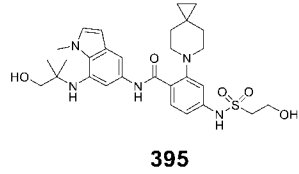
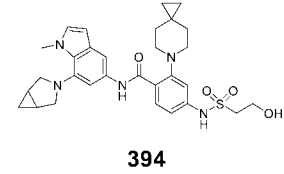
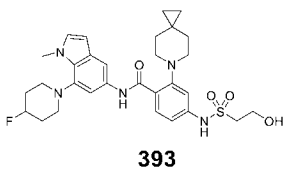
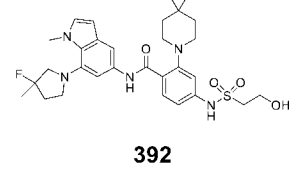
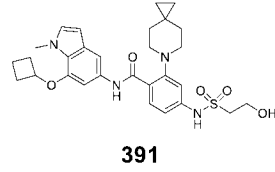
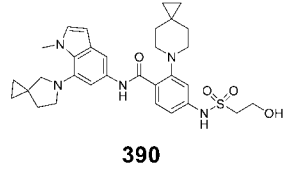
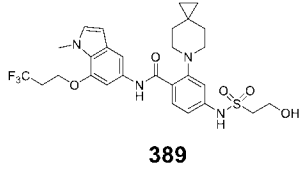
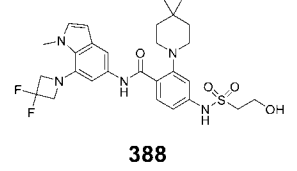
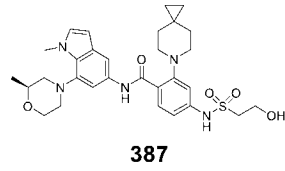
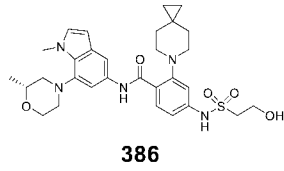
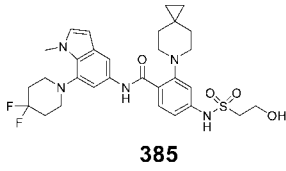


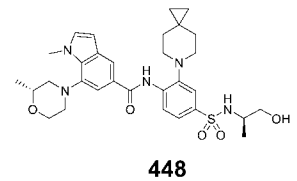
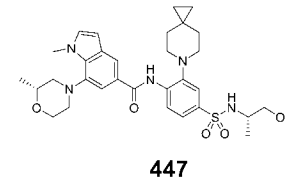
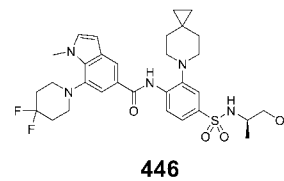
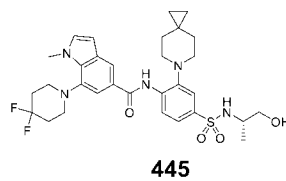
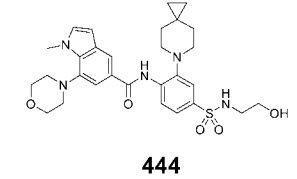
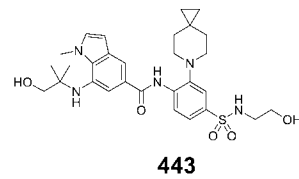
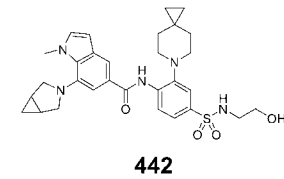
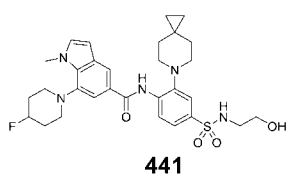
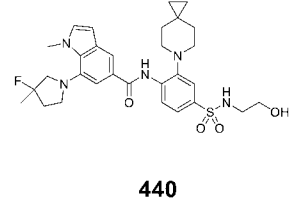
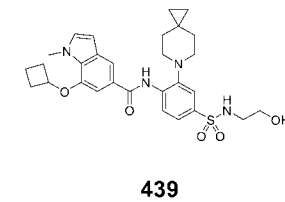
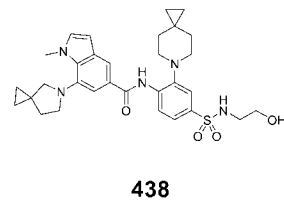
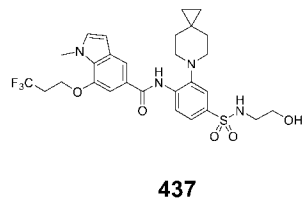
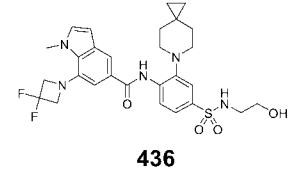
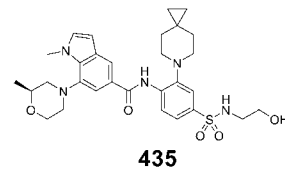
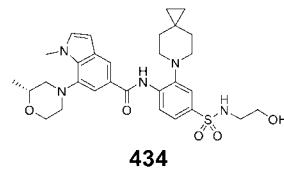
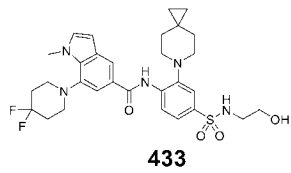
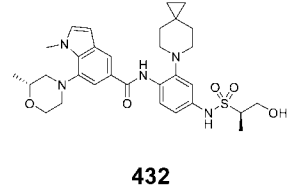
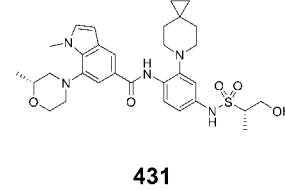
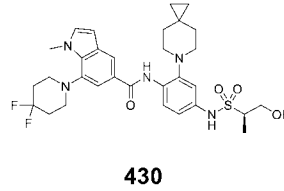
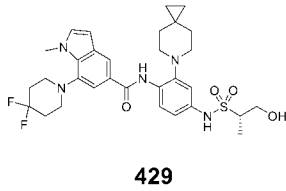
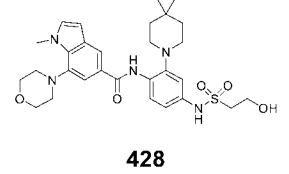
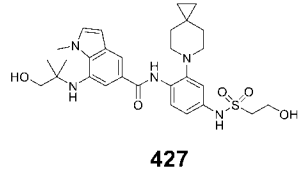
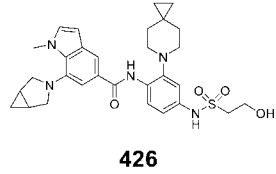
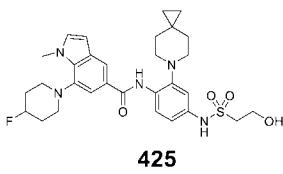
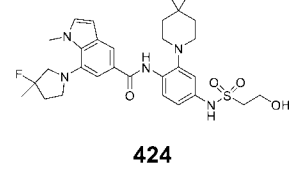
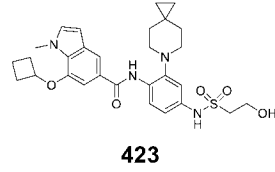
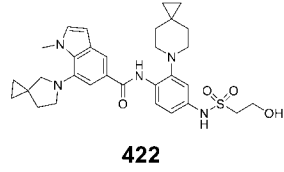
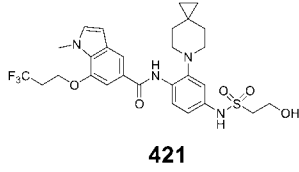
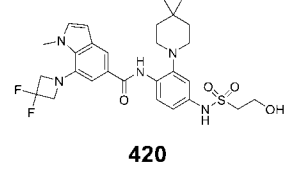
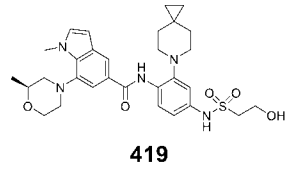
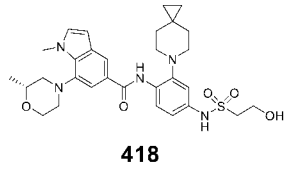
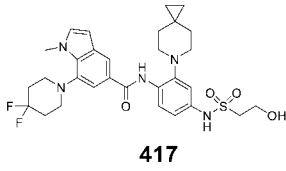
351

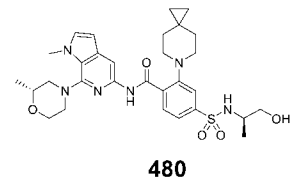
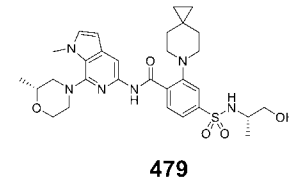
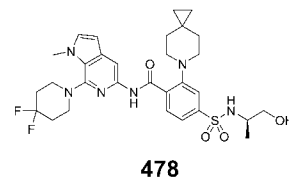
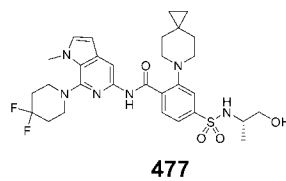
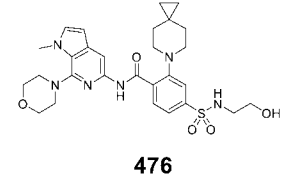
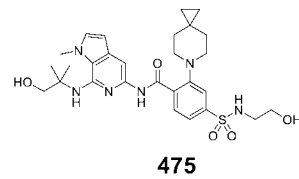
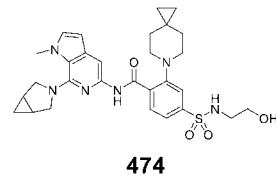
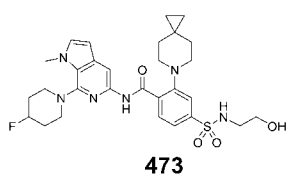
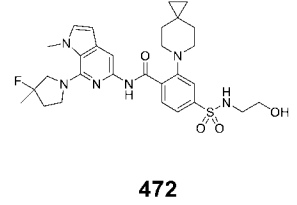
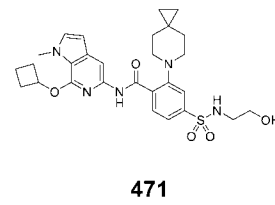
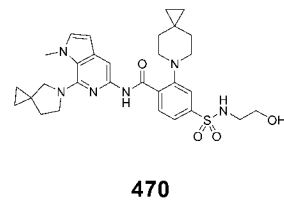
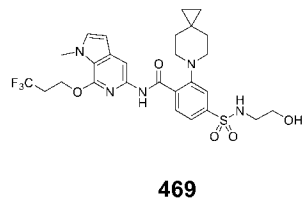
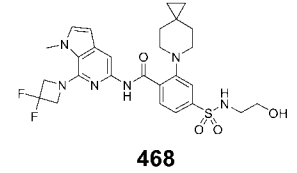
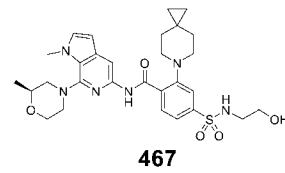
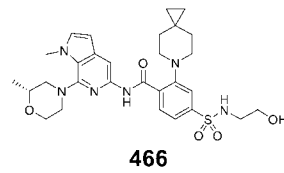
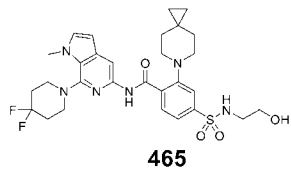
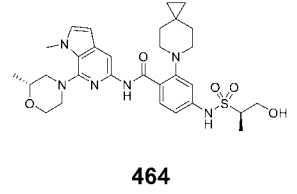
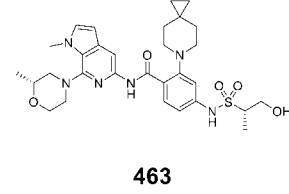
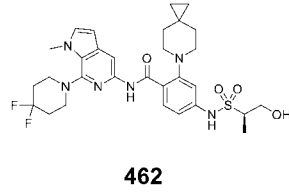
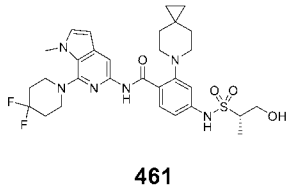
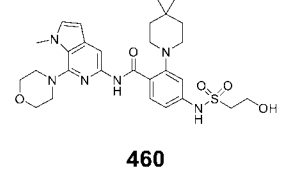
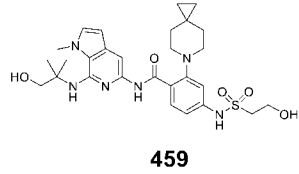
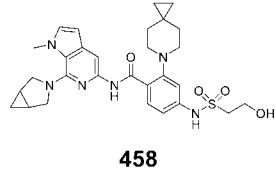
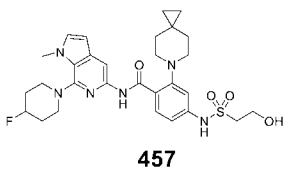
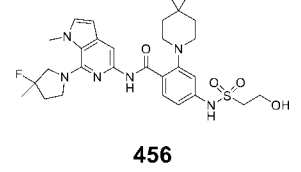
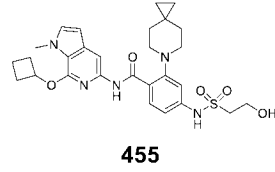
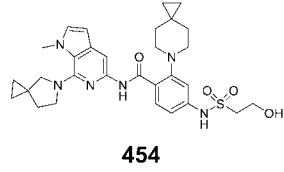
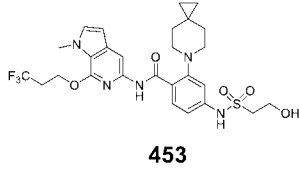
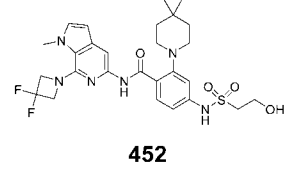
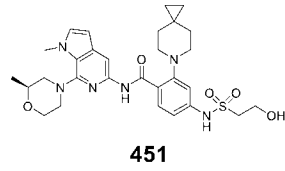
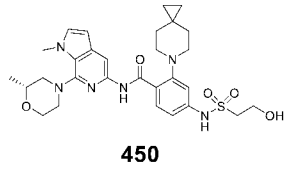
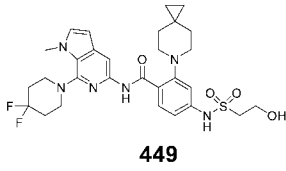


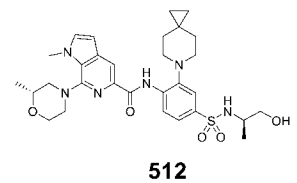
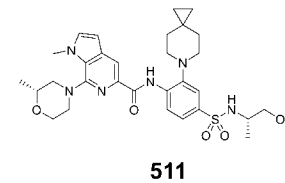
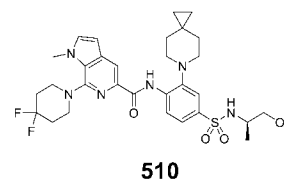
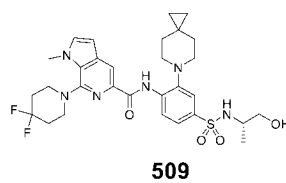
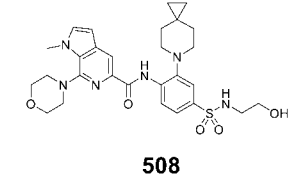
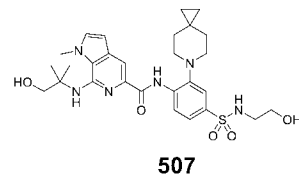
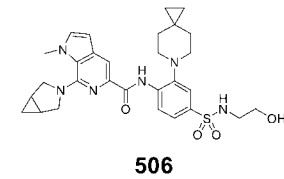
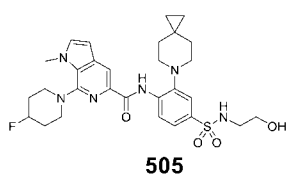
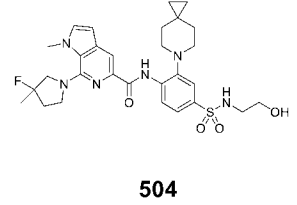
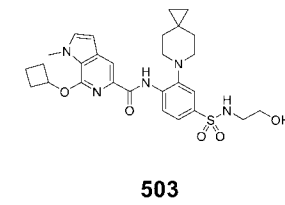
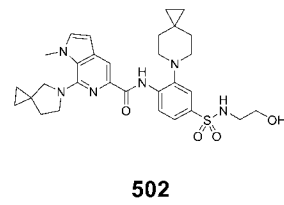
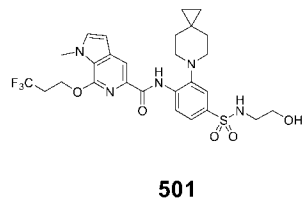
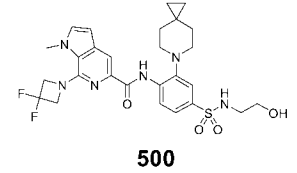
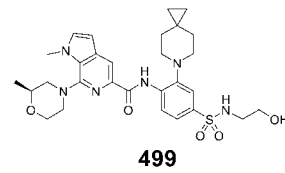
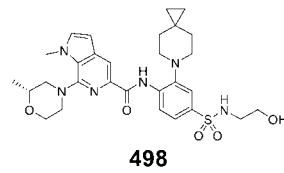
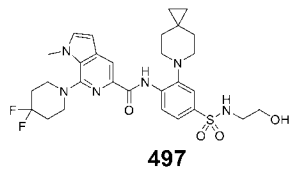
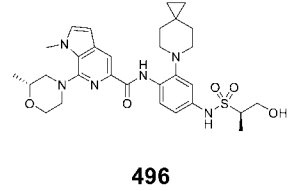
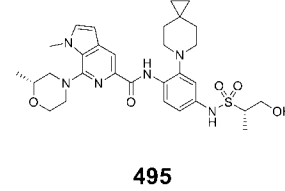
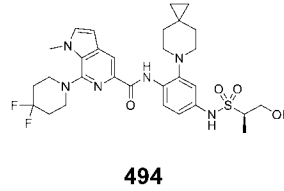
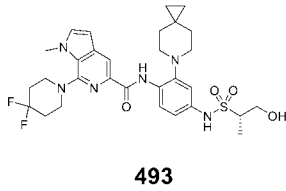
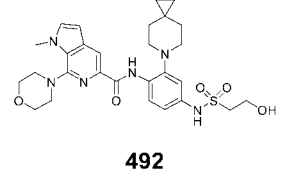
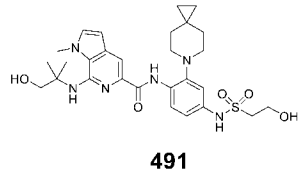
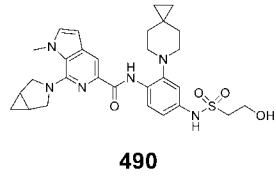
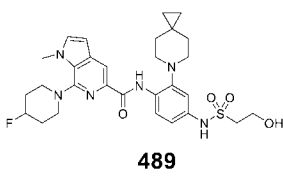
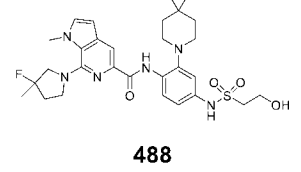
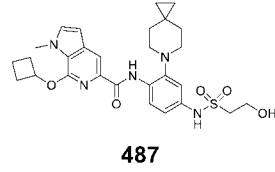
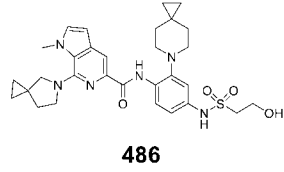
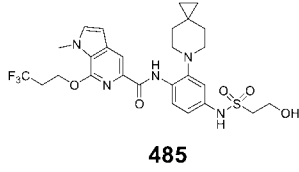
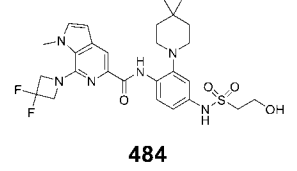
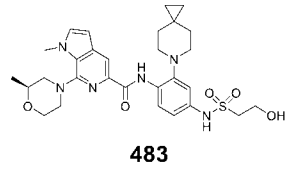
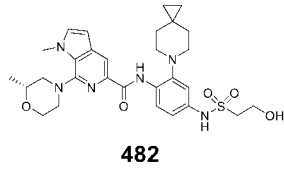
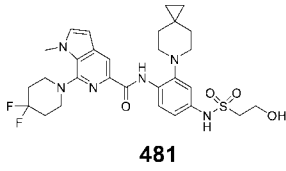
352

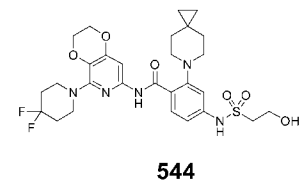
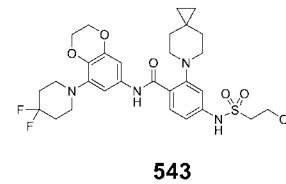
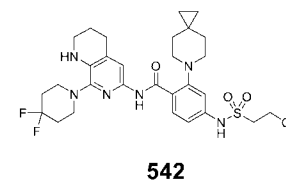
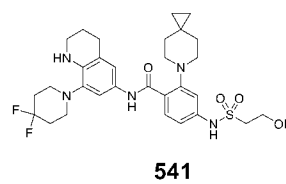
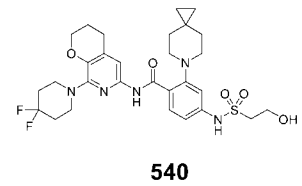
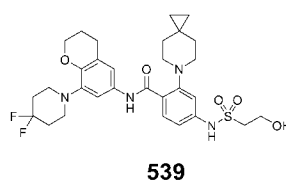
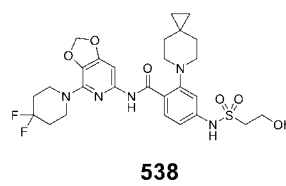
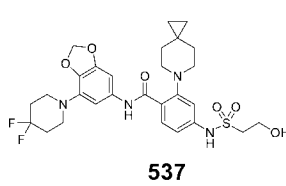
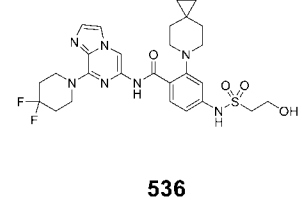
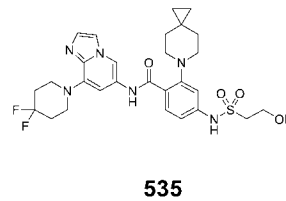
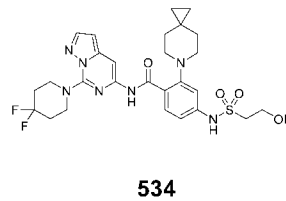
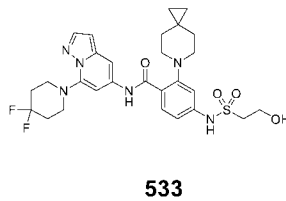
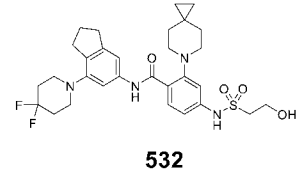
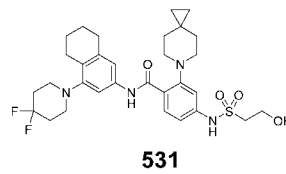
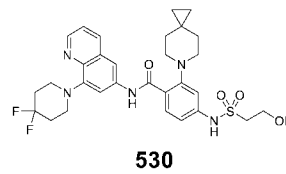
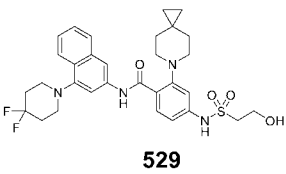
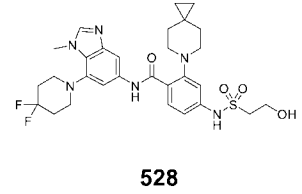
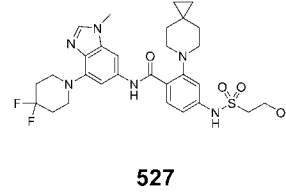
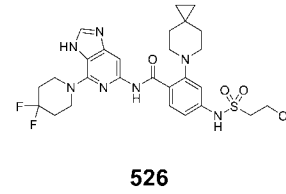
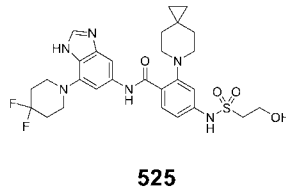
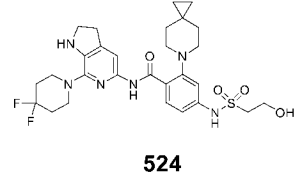
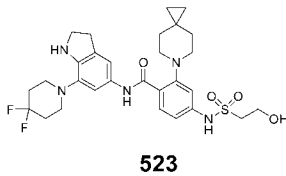
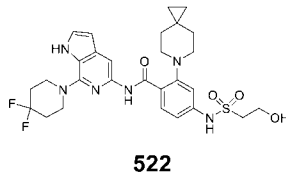
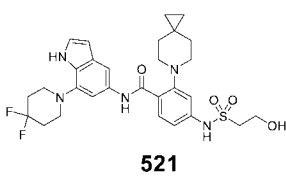
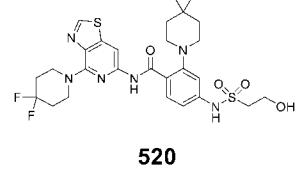
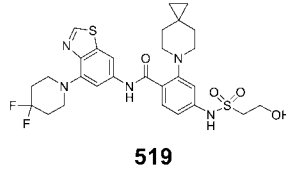
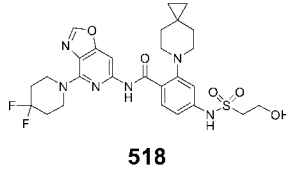
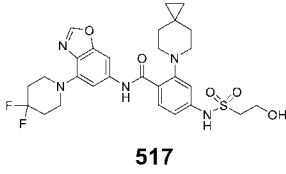
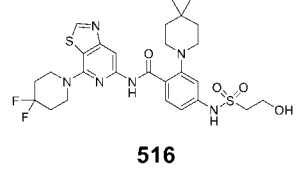
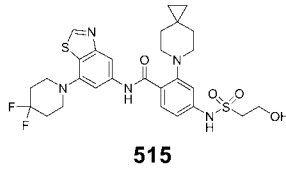
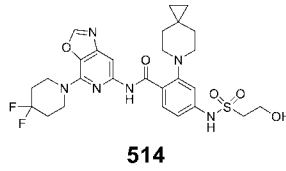
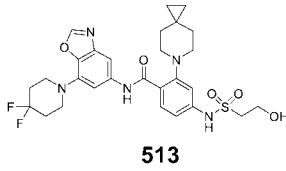


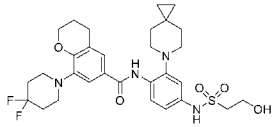




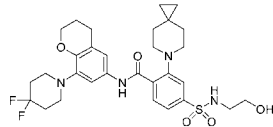




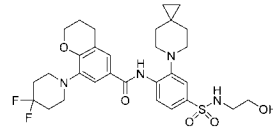




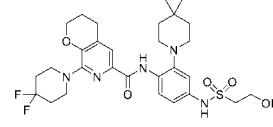
545



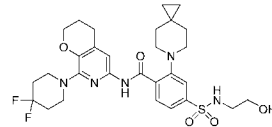
546



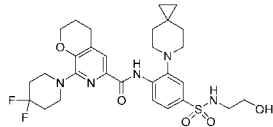
547



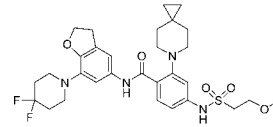
548



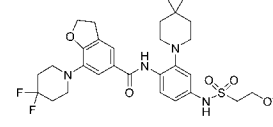
549



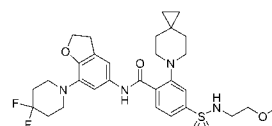
550



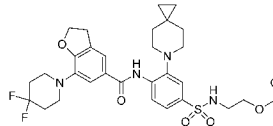
551



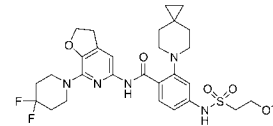
552



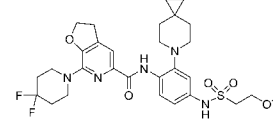
553



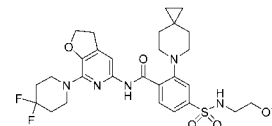
554



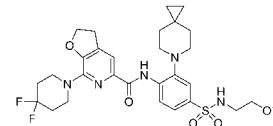
555



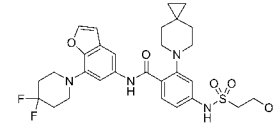
556



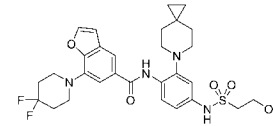
557



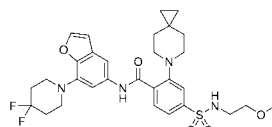
558



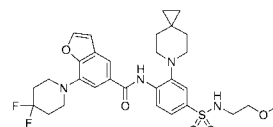
559



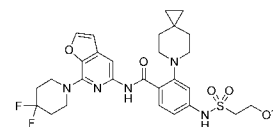
560



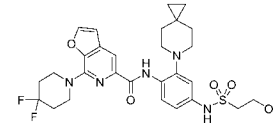
561



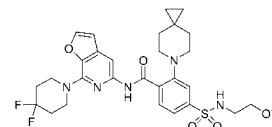
562



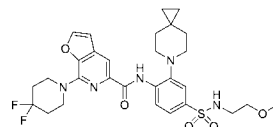
563



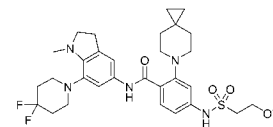
564



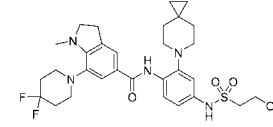
565



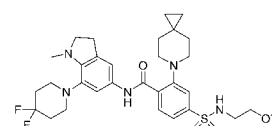
566



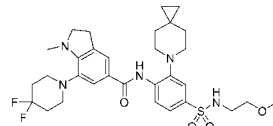
567



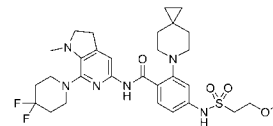
568



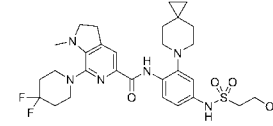
569



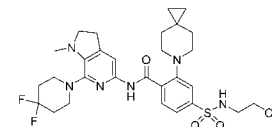
570



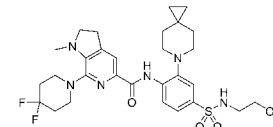
571



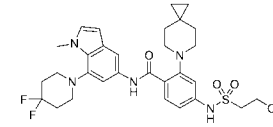
572



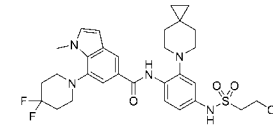
573



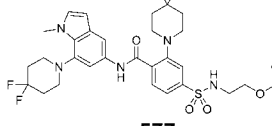
574



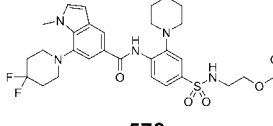
575



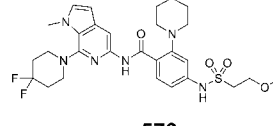
576



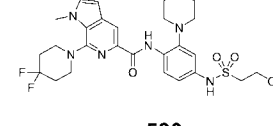
577



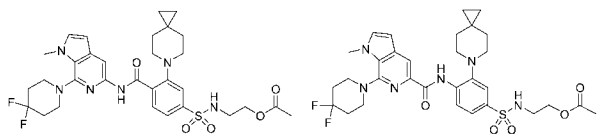
578



579



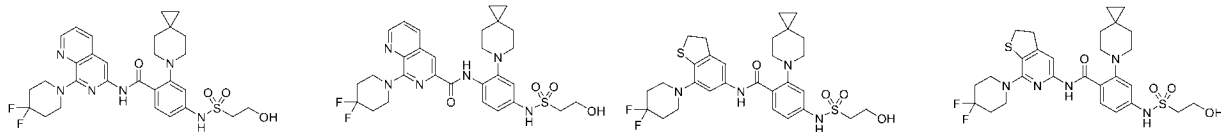
580



581

582

29. 如权利要求 1-27 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述化合物具有以下结构之一：

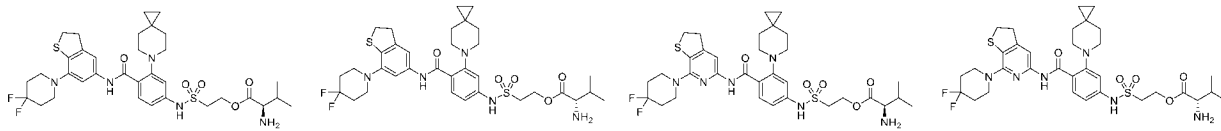


583

584

585

586

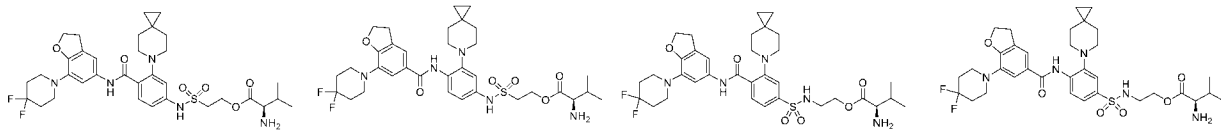


587

588

589

590

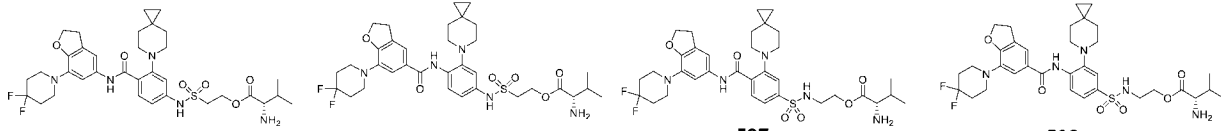


591

592

593

594

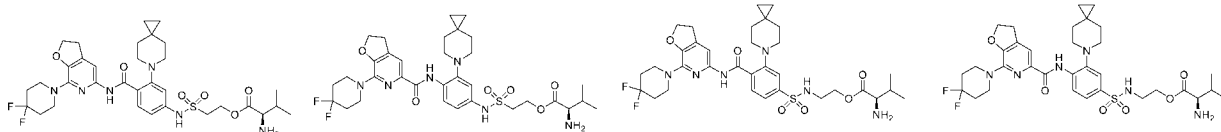


595

596

597

598

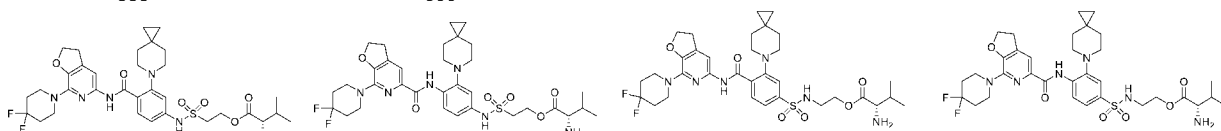


599

600

601

602

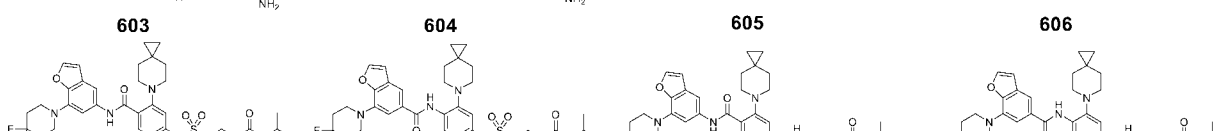


603

604

605

606

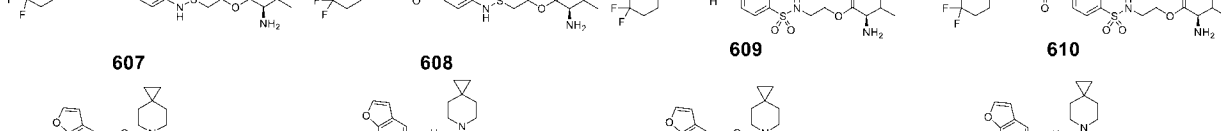


607

608

609

610

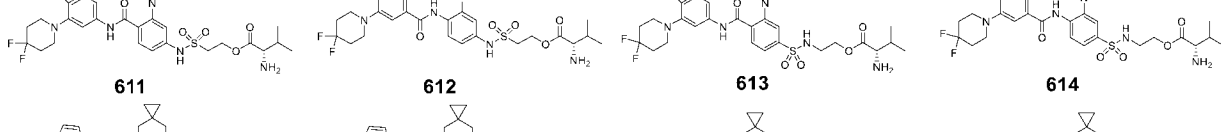


611

612

613

614



615

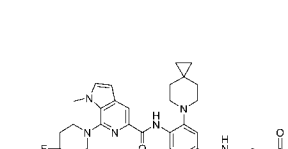
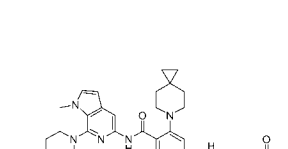
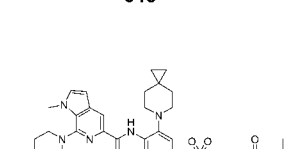
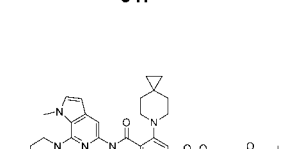
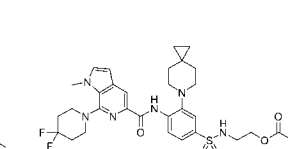
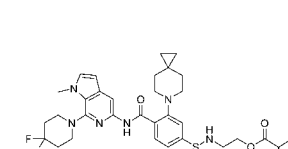
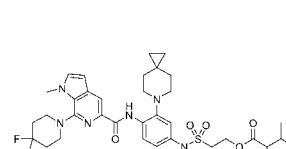
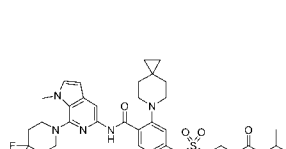
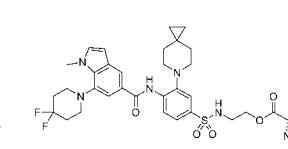
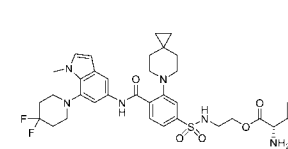
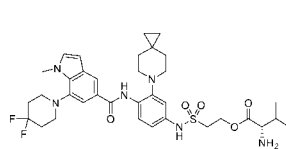
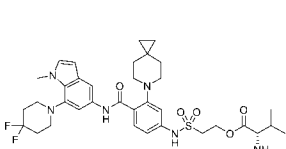
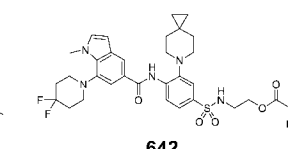
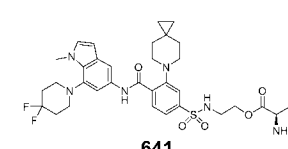
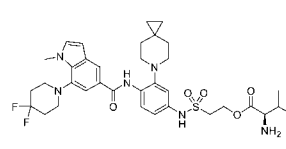
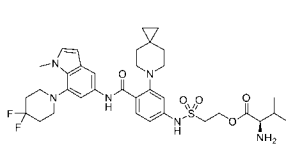
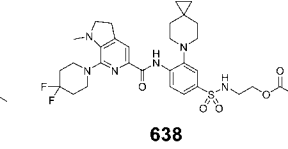
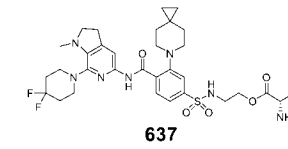
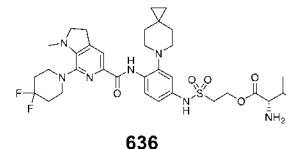
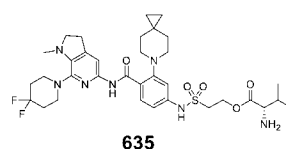
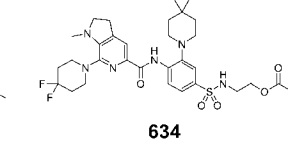
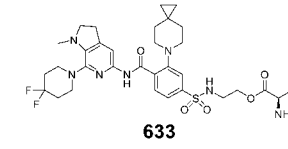
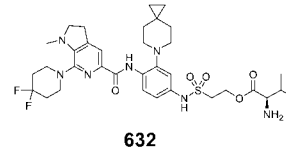
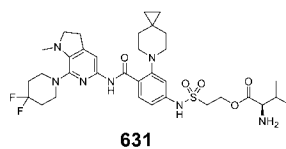
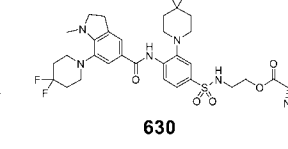
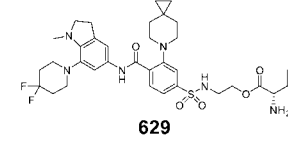
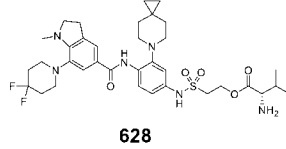
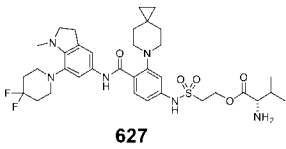
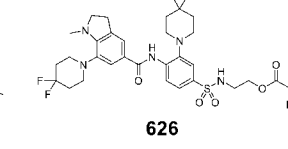
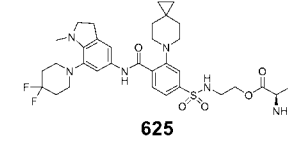
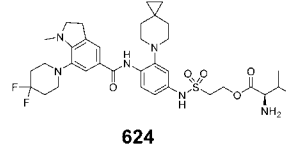
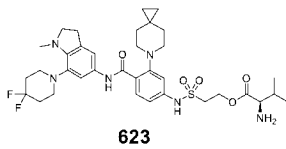
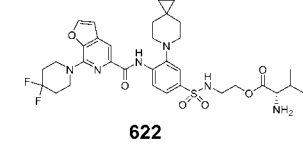
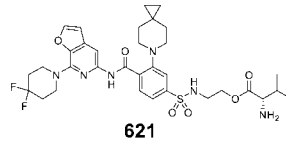
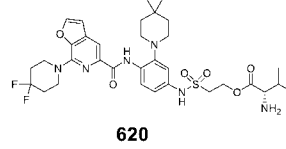
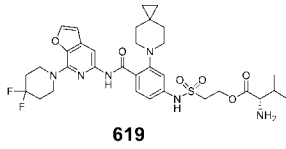
616

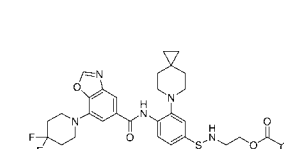
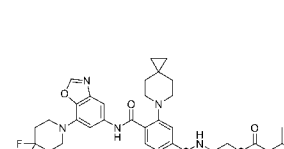
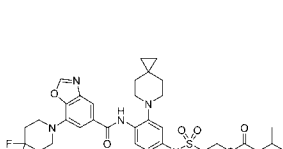
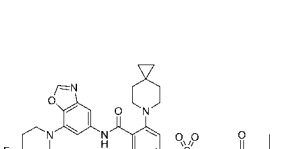
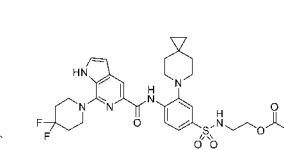
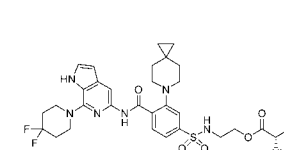
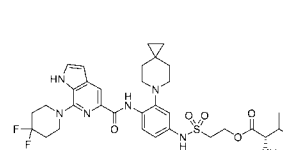
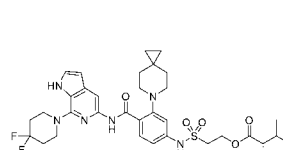
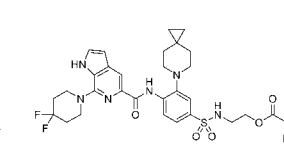
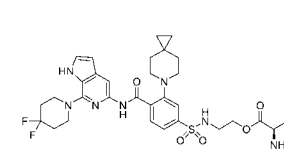
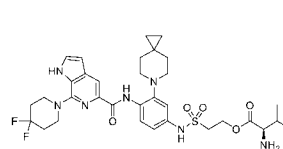
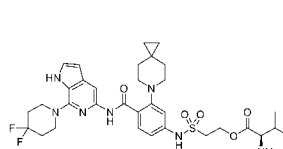
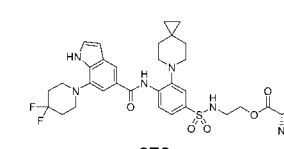
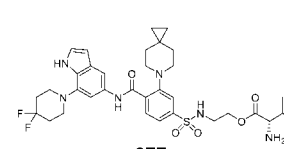
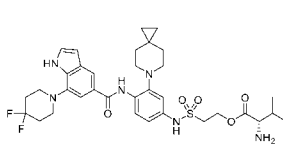
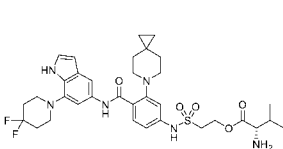
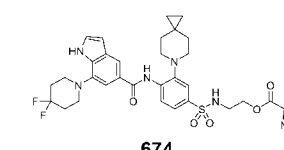
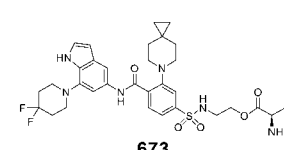
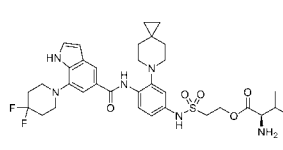
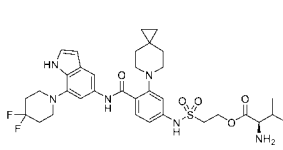
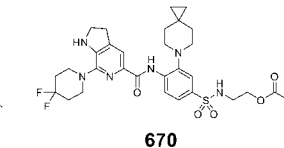
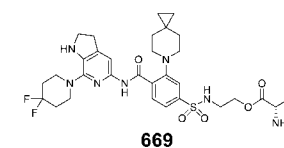
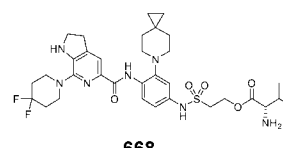
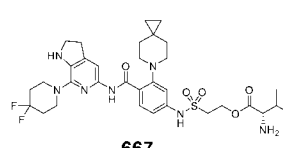
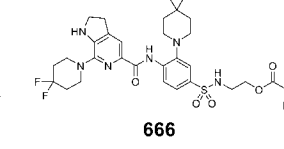
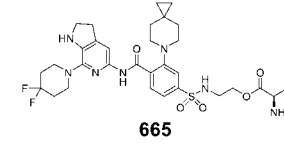
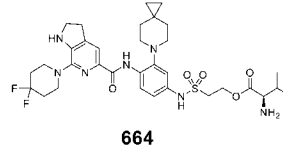
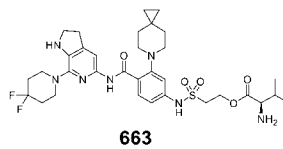
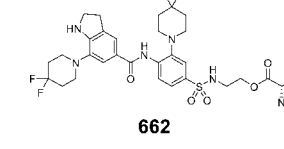
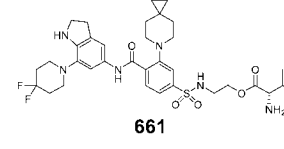
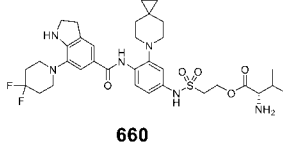
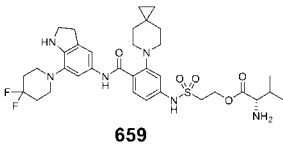
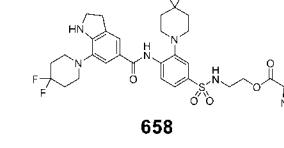
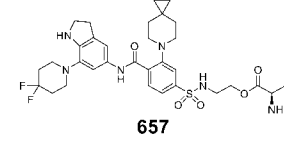
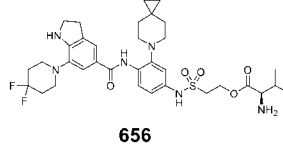
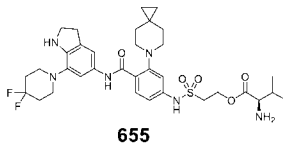
617

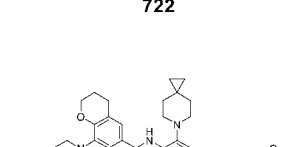
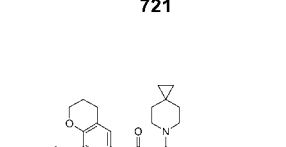
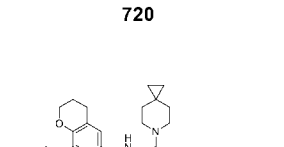
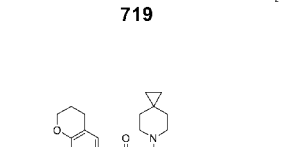
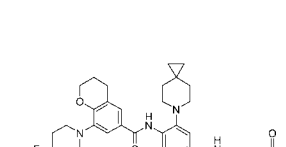
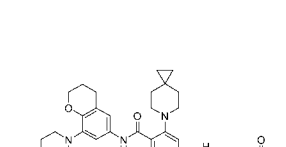
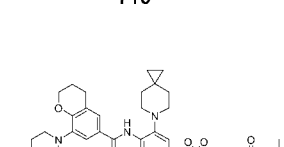
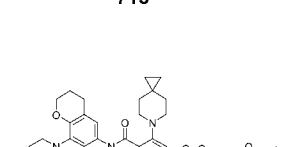
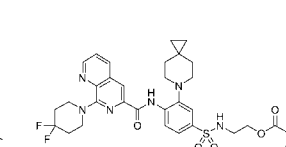
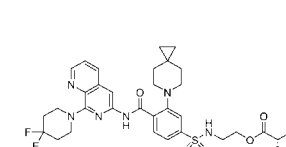
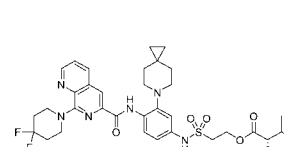
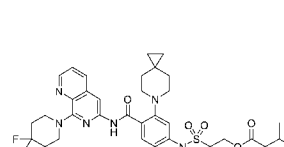
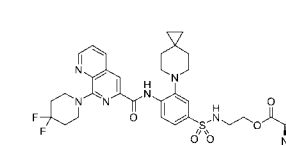
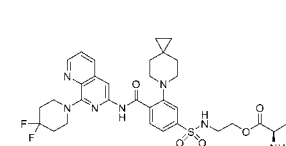
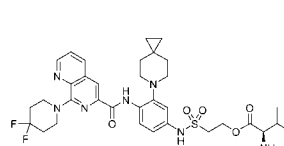
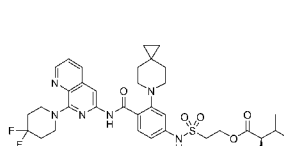
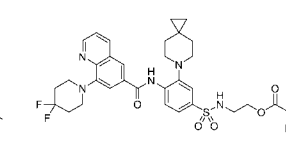
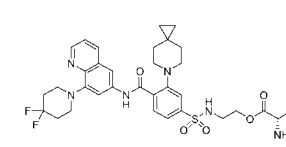
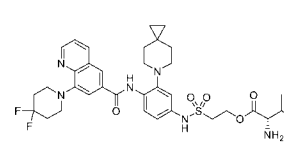
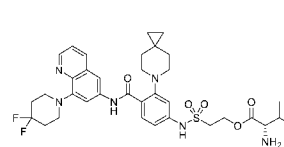
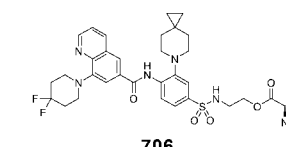
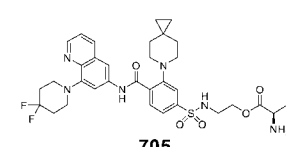
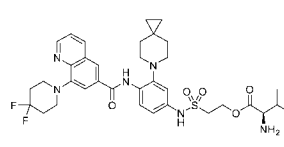
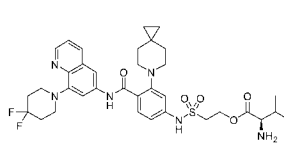
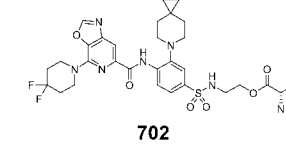
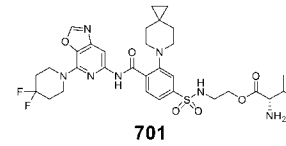
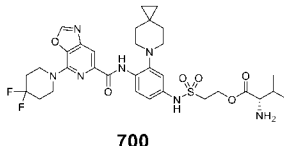
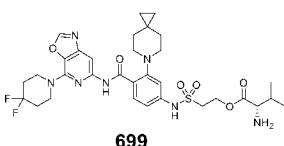
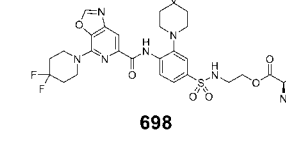
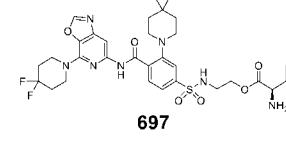
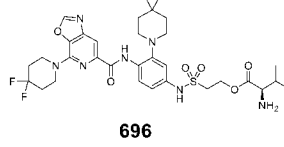
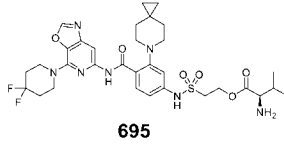
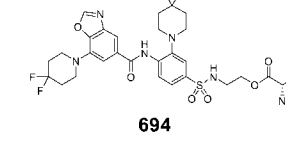
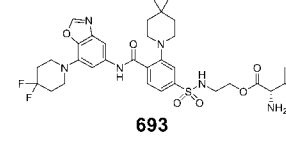
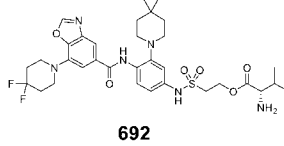
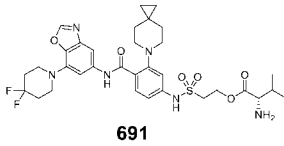
618

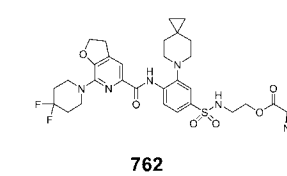
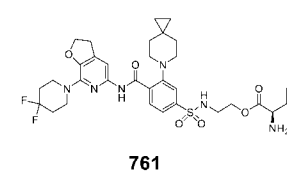
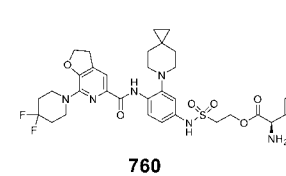
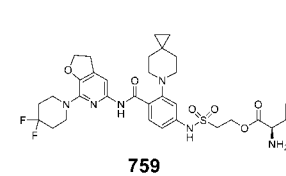
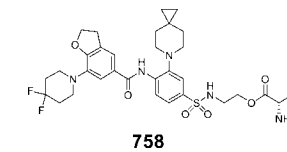
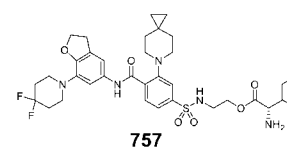
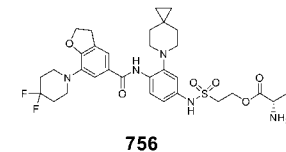
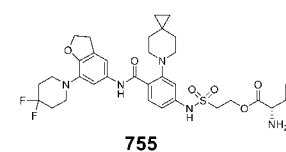
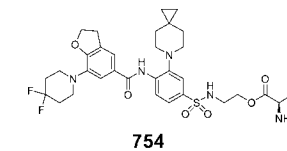
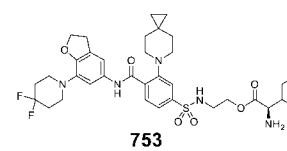
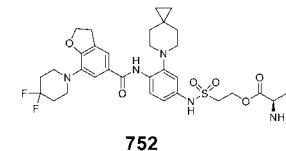
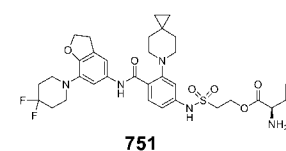
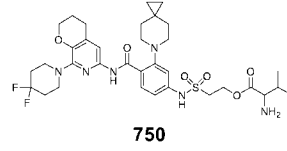
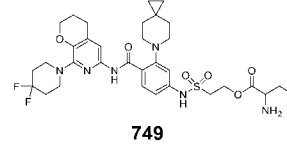
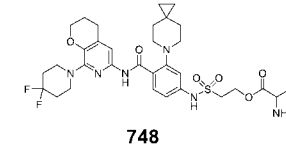
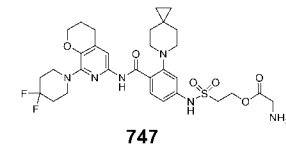
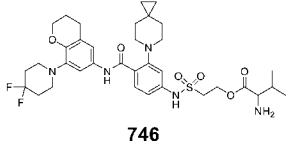
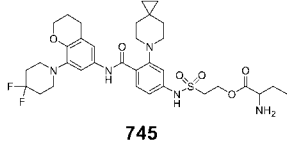
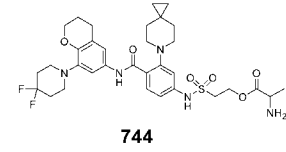
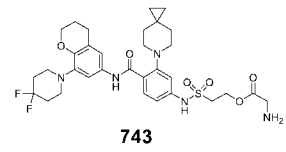
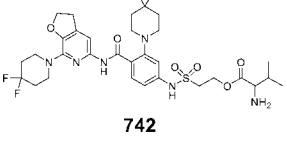
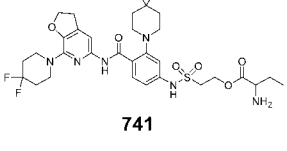
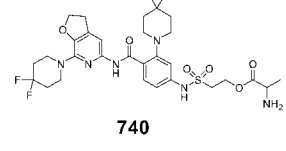
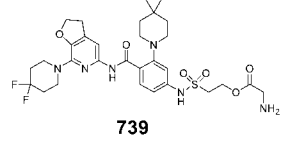
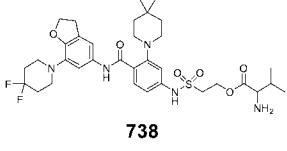
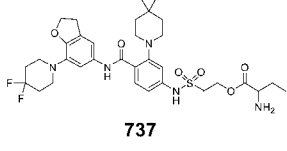
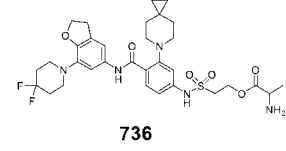
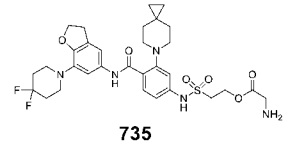
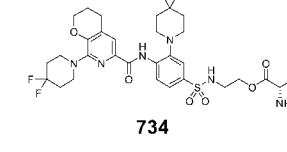
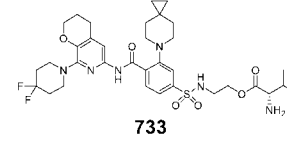
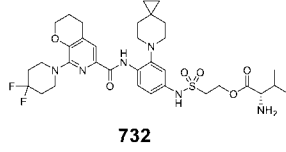
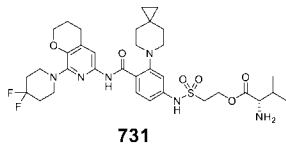
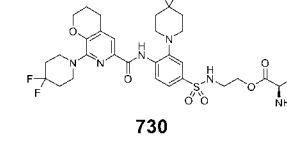
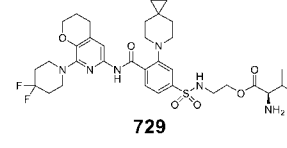
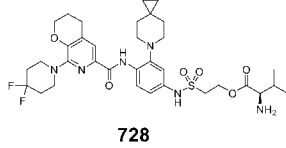
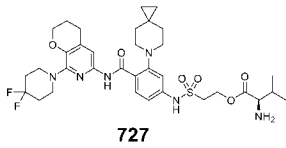
5

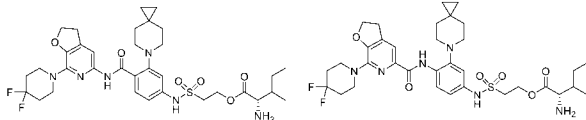
10



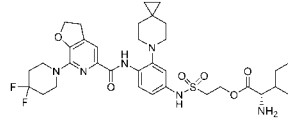




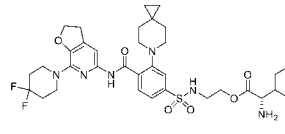




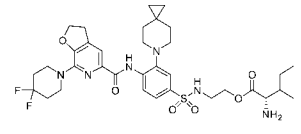
763



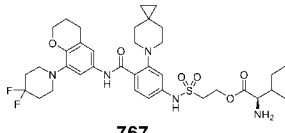
764



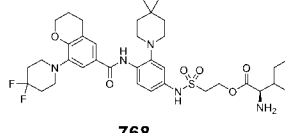
765



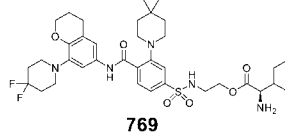
766



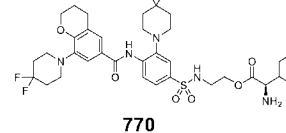
767



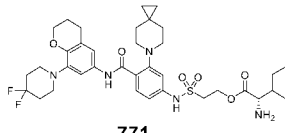
768



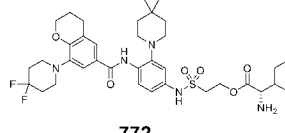
769



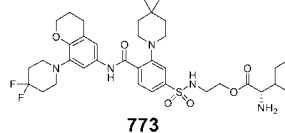
770



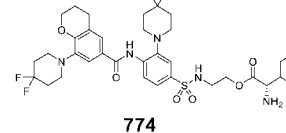
771



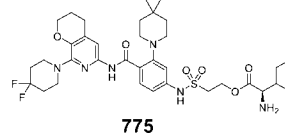
772



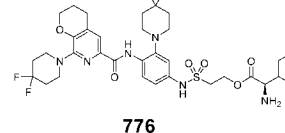
773



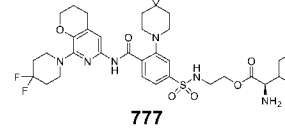
774



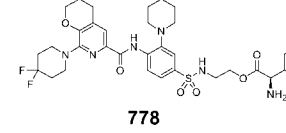
775



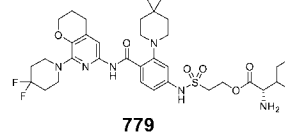
776



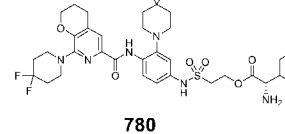
777



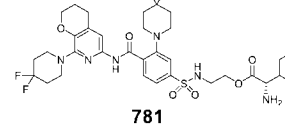
778



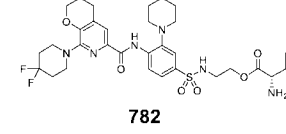
779



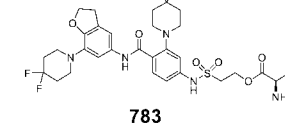
780



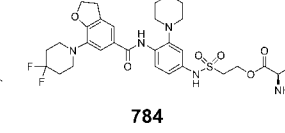
781



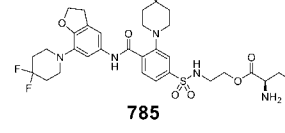
782



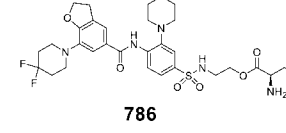
783



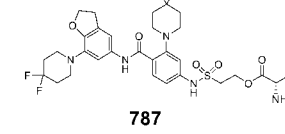
784



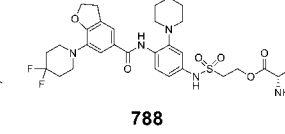
785



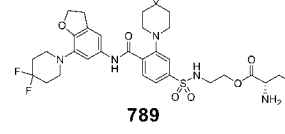
786



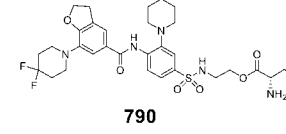
787



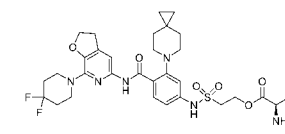
788



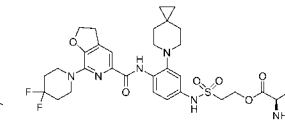
789



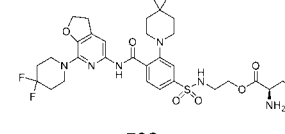
790



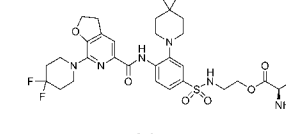
791



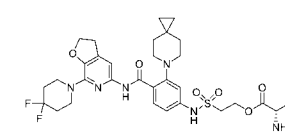
792



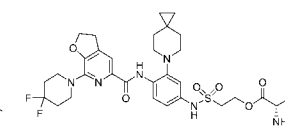
792



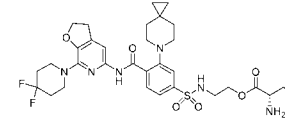
794



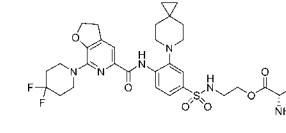
795



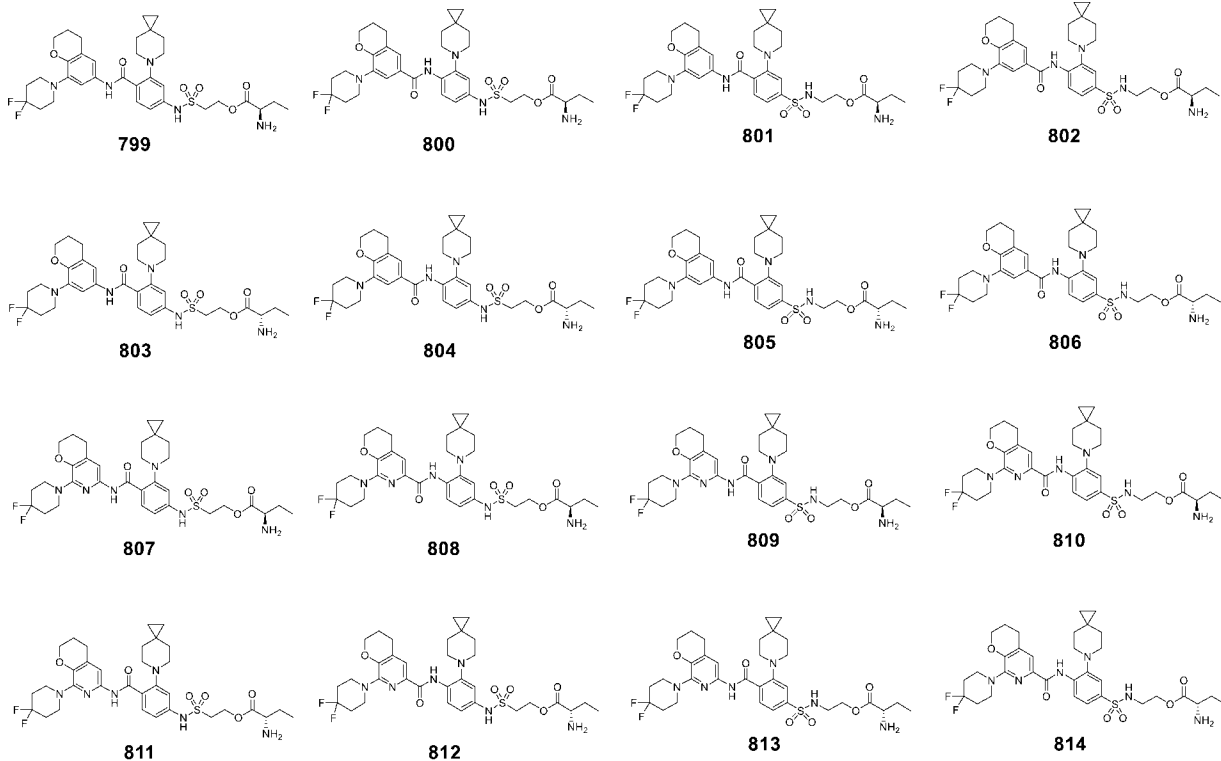
796



797



798



30. 一种药物组合物，其特征在于，其含有药学上可接受的赋形剂或载体，以及如权利要求 1-29 中任一项所述的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物作为活性成分。

5

31. 一种如权利要求 1-29 中任一项所述的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物或如权利要求 30 所述的药物组合物在制备治疗由 KIF18A 蛋白介导的相关疾病药物中的应用。

10

32. 如权利要求 31 所述的疾病，其中所述的疾病是癌症，所述癌症是血液癌和实体瘤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/080775

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D405/14(2006.01)i;C07D401/14(2006.01)i;C07D401/12(2006.01)i;C07D413/14(2006.01)i;C07D491/044(2006.01)i;A61K31/4427(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) CNTXT, ENTXT, DWPI, CJFD, CNKI, Caplus(STN), Registry(STN), Marpat(STN): 微境生物医药科技, 杂环, 酰胺, 肿瘤, 癌症, 抑制剂, heterocycle, amide, cancer, tumor, KIF18A, inhibit?, 结构检索, structural search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021026100 A1 (AMGEN INC.) 11 February 2021 (2021-02-11) claims 1-47, and embodiments 1-128	1-32
X	WO 2021026098 A1 (AMGEN INC.) 11 February 2021 (2021-02-11) claims 1-35, and embodiments 1-115	1-32
X	CN 113226473 A (AMGEN INC.) 06 August 2021 (2021-08-06) claims 1-42, and embodiments 1-22	1-3, 6-27, 31-32
X	WO 2020132651 A1 (AMGEN INC.) 25 June 2020 (2020-06-25) claims 1-35, and embodiments 1-31	1-3, 6-27, 31-32
X	WO 2020132653 A1 (AMGEN INC.) 25 June 2020 (2020-06-25) claims 1-40, and embodiments 1-248	1-3, 6-27, 31-32
X	WO 2021026099 A1 (AMGEN INC.) 11 February 2021 (2021-02-11) claims 1-29, and embodiments 1-106	1-3, 6-27, 31-32
X	WO 2021211549 A1 (AMGEN INC.) 21 October 2021 (2021-10-21) claims 21-24	1-3, 6-27, 31-32
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 15 May 2023		Date of mailing of the international search report 19 May 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/CN2023/080775

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021026100	A1	11 February 2021	EP	4007638	A1	08 June 2022
				US	2022372018	A1	24 November 2022
				JP	2022542392	A	03 October 2022
				CA	3147276	A1	11 February 2021
				AU	2020325115	A1	17 March 2022
WO	2021026098	A1	11 February 2021	CA	3146693	A1	11 February 2021
				US	2022289724	A1	15 September 2022
				EP	4007752	A1	08 June 2022
				JP	2022542967	A	07 October 2022
				AU	2020326627	A1	17 March 2022
CN	113226473	A	06 August 2021	CA	3123871	A1	25 June 2020
				UY	38526	A	30 June 2020
				US	2022106293	A1	07 April 2022
				US	2020239441	A1	30 July 2020
				US	11236069	B2	01 February 2022
				PE	20211475	A1	05 August 2021
				CL	2021001634	A1	10 December 2021
				TW	202034924	A	01 October 2020
				JP	2022513972	A	09 February 2022
				CR	20210387	A	19 August 2021
				AU	2019403486	A1	24 June 2021
				WO	2020132648	A1	25 June 2020
				BR	112021011989	A2	08 September 2021
				IL	283639	A	29 July 2021
				KR	20210106474	A	30 August 2021
				CO	2021008224	A2	30 July 2021
				EP	3897852	A1	27 October 2021
				EA	202191730	A1	24 August 2021
				AR	117490	A1	11 August 2021
MA	54543	A	30 March 2022				
JOP	20210154	A1	30 January 2023				
SG	11202106520	VA	29 July 2021				
WO	2020132651	A1	25 June 2020	MA	54550	A	30 March 2022
				US	2022073504	A1	10 March 2022
				AU	2019403488	A1	24 June 2021
				EP	3897855	A1	27 October 2021
				JP	2022514268	A	10 February 2022
				CA	3123042	A1	25 June 2020
WO	2020132653	A1	25 June 2020	AU	2019401495	A1	24 June 2021
				EP	3898592	A1	27 October 2021
				JP	2022513971	A	09 February 2022
				MA	54547	A	30 March 2022
				CA	3123044	A1	25 June 2020
US	2022002311	A1	06 January 2022				
WO	2021026099	A1	11 February 2021	JP	2022542319	A	30 September 2022
				AU	2020324406	A1	17 March 2022
				CA	3147272	A1	11 February 2021
				EP	4007753	A1	08 June 2022
WO	2021211549	A1	21 October 2021	CA	3177740	A1	21 October 2021

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/080775

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		EP 4136263 A1	22 February 2023
		AU 2021257801 A1	27 October 2022
		IL 297242 A	01 December 2022
		KR 20230011932 A	25 January 2023
		BR 112022020817 A2	07 March 2023
		TW 202203919 A	01 February 2022
<hr/>			

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D405/14(2006.01)i;C07D401/14(2006.01)i;C07D401/12(2006.01)i;C07D413/14(2006.01)i;C07D491/044(2006.01)i;A61K31/4427(2006.01)i;A61P35/00(2006.01)i</p> <p>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</p>																																								
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC: C07D, A61K, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNXTX, ENTXT, DWPI, CJFD, CNKI, Caplus(STN), Registry(STN), Marpat(STN): 微境生物医药科技, 杂环, 酰胺, 肿瘤, 癌症, 抑制剂, heterocycle, amide, cancer, tumor, KIF18A, inhibit?, 结构检索</p>																																								
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2021026100 A1 (AMGEN INC) 2021年2月11日 (2021 - 02 - 11) 权利要求1-47、实施例1-128</td> <td>1-32</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2021026098 A1 (AMGEN INC) 2021年2月11日 (2021 - 02 - 11) 权利要求1-35、实施例1-115</td> <td>1-32</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 113226473 A (美国安进公司) 2021年8月6日 (2021 - 08 - 06) 权利要求1-42、实施例1-22</td> <td>1-3、6-27、31-32</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2020132651 A1 (AMGEN INC) 2020年6月25日 (2020 - 06 - 25) 权利要求1-35、实施例1-31</td> <td>1-3、6-27、31-32</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2020132653 A1 (AMGEN INC) 2020年6月25日 (2020 - 06 - 25) 权利要求1-40、实施例1-248</td> <td>1-3、6-27、31-32</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2021026099 A1 (AMGEN INC) 2021年2月11日 (2021 - 02 - 11) 权利要求1-29、实施例1-106</td> <td>1-3、6-27、31-32</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2021211549 A1 (AMGEN INC) 2021年10月21日 (2021 - 10 - 21) 权利要求21-24</td> <td>1-3、6-27、31-32</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <table border="0"> <tr> <td>* 引用文件的具体类型:</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“D” 申请人在国际申请中引证的文件</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</td> <td>“&” 同族专利的文件</td> </tr> <tr> <td>“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)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“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</td> <td></td> </tr> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2021026100 A1 (AMGEN INC) 2021年2月11日 (2021 - 02 - 11) 权利要求1-47、实施例1-128	1-32	X	WO 2021026098 A1 (AMGEN INC) 2021年2月11日 (2021 - 02 - 11) 权利要求1-35、实施例1-115	1-32	X	CN 113226473 A (美国安进公司) 2021年8月6日 (2021 - 08 - 06) 权利要求1-42、实施例1-22	1-3、6-27、31-32	X	WO 2020132651 A1 (AMGEN INC) 2020年6月25日 (2020 - 06 - 25) 权利要求1-35、实施例1-31	1-3、6-27、31-32	X	WO 2020132653 A1 (AMGEN INC) 2020年6月25日 (2020 - 06 - 25) 权利要求1-40、实施例1-248	1-3、6-27、31-32	X	WO 2021026099 A1 (AMGEN INC) 2021年2月11日 (2021 - 02 - 11) 权利要求1-29、实施例1-106	1-3、6-27、31-32	X	WO 2021211549 A1 (AMGEN INC) 2021年10月21日 (2021 - 10 - 21) 权利要求21-24	1-3、6-27、31-32	* 引用文件的具体类型:	“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	“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“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	“D” 申请人在国际申请中引证的文件	“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	“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“&” 同族专利的文件	“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	
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																																						
X	WO 2021026100 A1 (AMGEN INC) 2021年2月11日 (2021 - 02 - 11) 权利要求1-47、实施例1-128	1-32																																						
X	WO 2021026098 A1 (AMGEN INC) 2021年2月11日 (2021 - 02 - 11) 权利要求1-35、实施例1-115	1-32																																						
X	CN 113226473 A (美国安进公司) 2021年8月6日 (2021 - 08 - 06) 权利要求1-42、实施例1-22	1-3、6-27、31-32																																						
X	WO 2020132651 A1 (AMGEN INC) 2020年6月25日 (2020 - 06 - 25) 权利要求1-35、实施例1-31	1-3、6-27、31-32																																						
X	WO 2020132653 A1 (AMGEN INC) 2020年6月25日 (2020 - 06 - 25) 权利要求1-40、实施例1-248	1-3、6-27、31-32																																						
X	WO 2021026099 A1 (AMGEN INC) 2021年2月11日 (2021 - 02 - 11) 权利要求1-29、实施例1-106	1-3、6-27、31-32																																						
X	WO 2021211549 A1 (AMGEN INC) 2021年10月21日 (2021 - 10 - 21) 权利要求21-24	1-3、6-27、31-32																																						
* 引用文件的具体类型:	“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																																							
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“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																																							
“D” 申请人在国际申请中引证的文件	“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																																							
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“&” 同族专利的文件																																							
“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																																								
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期																																							
2023年5月15日	2023年5月19日																																							
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员																																							
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	杨杰																																							
	电话号码 (+86) 010-53962314																																							

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/080775

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2021026100	A1	2021年2月11日	EP	4007638	A1	2022年6月8日
				US	2022372018	A1	2022年11月24日
				JP	2022542392	A	2022年10月3日
				CA	3147276	A1	2021年2月11日
				AU	2020325115	A1	2022年3月17日
WO	2021026098	A1	2021年2月11日	CA	3146693	A1	2021年2月11日
				US	2022289724	A1	2022年9月15日
				EP	4007752	A1	2022年6月8日
				JP	2022542967	A	2022年10月7日
				AU	2020326627	A1	2022年3月17日
CN	113226473	A	2021年8月6日	CA	3123871	A1	2020年6月25日
				UY	38526	A	2020年6月30日
				US	2022106293	A1	2022年4月7日
				US	2020239441	A1	2020年7月30日
				US	11236069	B2	2022年2月1日
				PE	20211475	A1	2021年8月5日
				CL	2021001634	A1	2021年12月10日
				TW	202034924	A	2020年10月1日
				JP	2022513972	A	2022年2月9日
				CR	20210387	A	2021年8月19日
				AU	2019403486	A1	2021年6月24日
				WO	2020132648	A1	2020年6月25日
				BR	112021011989	A2	2021年9月8日
				IL	283639	A	2021年7月29日
				KR	20210106474	A	2021年8月30日
				CO	2021008224	A2	2021年7月30日
				EP	3897852	A1	2021年10月27日
				EA	202191730	A1	2021年8月24日
				AR	117490	A1	2021年8月11日
MA	54543	A	2022年3月30日				
JOP	20210154	A1	2023年1月30日				
SG	11202106520	VA	2021年7月29日				
WO	2020132651	A1	2020年6月25日	MA	54550	A	2022年3月30日
				US	2022073504	A1	2022年3月10日
				AU	2019403488	A1	2021年6月24日
				EP	3897855	A1	2021年10月27日
				JP	2022514268	A	2022年2月10日
CA	3123042	A1	2020年6月25日				
WO	2020132653	A1	2020年6月25日	AU	2019401495	A1	2021年6月24日
				EP	3898592	A1	2021年10月27日
				JP	2022513971	A	2022年2月9日
				MA	54547	A	2022年3月30日
				CA	3123044	A1	2020年6月25日
US	2022002311	A1	2022年1月6日				
WO	2021026099	A1	2021年2月11日	JP	2022542319	A	2022年9月30日
				AU	2020324406	A1	2022年3月17日
				CA	3147272	A1	2021年2月11日
				EP	4007753	A1	2022年6月8日
WO	2021211549	A1	2021年10月21日	CA	3177740	A1	2021年10月21日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/080775

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)
		EP 4136263 A1	2023年2月22日
		AU 2021257801 A1	2022年10月27日
		IL 297242 A	2022年12月1日
		KR 20230011932 A	2023年1月25日
		BR 112022020817 A2	2023年3月7日
		TW 202203919 A	2022年2月1日