

(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
2019年12月5日 (05.12.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/228341 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 498/04 (2006.01) A61K 31/4188 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01) A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/088788

(22) 国际申请日: 2019年5月28日 (28.05.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201810541998.4 2018年5月30日 (30.05.2018) CN
201810772171.4 2018年7月13日 (13.07.2018) CN
201811142142.6 2018年9月28日 (28.09.2018) CN
201910176302.7 2019年3月8日 (08.03.2019) CN

(71) 申请人: 江苏豪森药业集团有限公司 (JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。上海翰森生物医药科技有限公司 (SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 高鹏 (GAO, Peng); 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。孙广俊 (SUN, Guangjun); 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。王少宝 (WANG, Shaobao); 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。修文华 (XIU, Wenhua); 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。谭松良 (TAN, Songliang); 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。包如迪 (BAO, Rudi); 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区

东长安街1号东方广场东三办公楼19层程伟, Beijing 100738 (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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

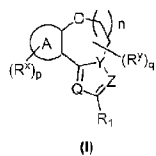
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条 (3))。

(54) Title: INHIBITOR CONTAINING TRICYCLIC DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 含三并环类衍生物抑制剂、其制备方法和应用



(57) Abstract: An inhibitor containing a tricyclic derivative, a preparation method therefor and a pharmaceutical composition comprising the inhibitor, as well as a use thereof as a phosphoinositide 3 kinase (PI3K) inhibitor in the treatment of cancer and diseases or conditions mediated by or dependent on PI3K imbalance.

(57) 摘要: 一种含三并环类衍生物的抑制剂、其制备方法及含有该抑制剂的药物组合物, 及其作为磷酸肌醇3激酶 (PI3K) 抑制剂, 在治疗癌症及介导或依赖于PI3K失调的疾病或病症中的用途。



WO 2019/228341 A1

含三并环类衍生物抑制剂、其制备方法和应用

技术领域

5 本发明属于药物合成领域，具体涉及一种三并环类衍生物抑制剂及其制备方法和应用。

背景技术

10 磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)蛋白家族分为 I、II、III 和 IV 四个大类，参与细胞生长、增殖、分化、生存和葡萄糖代谢等多种细胞功能的调节。PI3K 四类蛋白结构与功能各异，其中研究最为广泛的是 I 类 PI3K，该类 PI3K 又分为 PI3K α 、PI3K β 、PI3K δ 和 PI3K γ 四个亚型，其中 PI3K α 在多种肿瘤中发生激活突变和扩增，与肿瘤的发生发展密切相关。有报道证明 PI3K β 能激活血小板，在血栓形成等疾病的发生发展中起重要作用。PI3K δ 和 PI3K γ 主要在血液系统中表达，与免疫系统和炎症的发生密切相关，另外 PI3K γ 与血压稳定和平滑肌收缩密切相关。

15 PI3K α 在多种肿瘤中发生激活突变和扩增，是导致肿瘤发生的驱动因素。PI3K α 为异源二聚体，由 p110 催化亚基和 p85 调节亚基组成。PI3K α 由受体酪氨酸激酶 (RTKs) 和 G 蛋白耦联受体 (GPCR) 激活，激活后催化磷脂酰肌醇 2 磷酸(PIP2)生成磷脂酰肌醇 3 磷酸(PIP3)，PIP3 能进一步激活蛋白激酶 B(PKB，亦称 AKT) 及其下游信号通路。多种细胞生长因子如表皮生长因子 (EGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、肝细胞生长因子(HGF)和胰岛素都能激活 PI3K α ，从而激活细胞下游增殖信号通路，PI3K α 的异常激活能导致细胞快速增殖，从而引起肿瘤发生。

25 PI3K α 一直是肿瘤药物研发的重要靶点，但由于大多数化合物都是 PI3Ks 的广谱抑制剂，导致临床研究副作用较大，严重限制了 PI3Ks 抑制剂的发展。目前研究已经确定 PI3Ks 的广谱抑制剂大部分副作用都是由于抑制 PI3K β 、PI3K δ 和 PI3K γ 亚型而引起，其中 PI3K β 在血小板减少和血栓形成副作用机制中发挥重要作用，PI3K δ 抑制可导致免疫系统异常，自身免疫和感染毒性如肺炎、肝炎和腹泻/肠炎与抑制 PI3K δ 靶点密切相关，PI3K γ 与血压稳定和平滑肌收缩密切相关，是导致高血压副作用的主要靶点。因此开发高活性、高选择性的 PI3K α 抑制剂能进一步提高 PI3K α 抑制剂的抗肿瘤效果并降低或去除抑制其它亚型导致的各种炎症、血小板减少和高血压等严重副作用。

30 诺华公司开发的 PI3K α 选择性抑制剂 BYL-719 目前处于临床 III 期研究阶段，武田公司开发的 PI3K α 选择性抑制剂 MLN1117 进入 II 期临床研究，基因泰克公司开发的选择性抑制剂 GDC-0077 也已处于临床 I 期研究阶段。

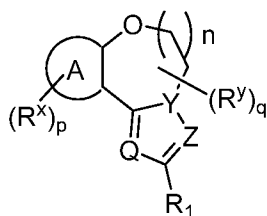
35 国际申请 WO2010029082(A1)和 WO2011022439(A1)报道了 PI3K α 选择性抑制剂相关化合物，但后来的研究表明其中的化合物细胞活性都不高，影响其临床

抗肿瘤效果。因此迫切需要开发具有高活性和高选择性的 PI3K α 选择性抑制剂。PI3K α 选择性抑制剂可用于治疗具有 PI3K α 激活突变或扩增的多种多发性肿瘤，具有重大的临床应用价值。

通过研究发现，本发明的实施例对于 PI3K α 酶活性和选择性更高，细胞活
5 性更好，在小鼠药效模型上显示了更好的抑瘤率，并且安全性更高。

发明内容

本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其中，通式(I)所示的化合物结构如下：



(I)

10

其中：

Q、Y 和 Z 各自独立地选自 N 或 -CR_{aa}；

环 A 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

R₁ 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、
15 氨基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、氧代杂环基、硫代杂
环基、芳基、杂芳基、-(CH₂)_{n1}R_{bb}、-(CH₂)_{n1}OR_{bb}、-NR_{aa}C(O)(CH₂)_{n1}OR_{bb}、
-NR_{aa}C(S)(CH₂)_{n1}OR_{bb}、-(CH₂)_{n1}SR_{bb}、-(CH₂)_{n1}C(O)R_{bb}、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{bb}、
-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_{bb}、-(CH₂)_{n1}NR_{bb}R_{cc}、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{bb}R_{cc}、-(CH₂)_{n1}NR_{bb}C(O)R_{cc}
20 或-(CH₂)_{n1}NR_{bb}S(O)_{m1}R_{cc}，其中所述的烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤
代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、氧代杂环基、硫代杂环基、芳基和杂
芳基任选进一步被选自氘、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的环烷基
卤代烷基、卤素、取代或未取代的环烷基氨基、氧代基、硫代基、硝基、氰基、
羟基、取代或未取代的环烷基烯基、取代或未取代的环烷基炔基、取代或未取代
25 的环烷基烷氧基、取代或未取代的环烷基卤代烷氧基、取代或未取代的环烷基羟
烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、
取代或未取代的杂芳基、-(CH₂)_{n1}R_{dd}、-(CH₂)_{n1}OR_{dd}、-(CH₂)_{n1}SR_{dd}、-(CH₂)_{n1}C(O)R_{dd}、
-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{dd}、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_{dd}、-(CH₂)_{n1}NR_{dd}R_{ee}、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{dd}R_{ee}、
-(CH₂)_{n1}C(O)NHR_{dd}、-(CH₂)_{n1}NR_{dd}C(O)R_{ee} 和 -(CH₂)_{n1}NR_{dd}S(O)_{m1}R_{ee} 中的一个或多
30 个取代基所取代；

R^x 和 R^y 各自独立地选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤
代烷氧基、卤素、氨基、巯基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环

基、芳基、杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{bb}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{bb}\text{R}_{cc}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{bb}\text{R}_{cc}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{bb}\text{C}(\text{O})\text{R}_{cc}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{bb}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{cc}$ ，其中所述
 5 的烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂
 环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、取代或未取代的环烷基烷基、取代或
 未取代的环烷基卤代烷基、卤素、取代或未取代的环烷基氨基、巯基、氧代基、
 硝基、氰基、羟基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代
 的环烷基烷氧基、取代或未取代的环烷基卤代烷氧基、取代或未取代的环烷基羟
 烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、
 10 取代或未取代的杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{dd}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{dd}\text{R}_{cc}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{dd}\text{R}_{cc}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{dd}\text{C}(\text{O})\text{R}_{cc}$ 和 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{dd}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{cc}$ 中的一个或多个
 取代基所取代；

或者，任意两个相邻或不相邻 R^x 链接形成一个环烷基、杂环基、芳基和杂
 15 芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、取代或
 未取代的烷基、取代或未取代的卤代烷基、卤素、取代或未取代的氨基、氧代基、
 硝基、氰基、羟基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代
 的烷氧基、取代或未取代的卤代烷氧基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代
 的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳
 20 基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{bb}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{bb}\text{R}_{cc}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{bb}\text{R}_{cc}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{bb}\text{C}(\text{O})\text{R}_{cc}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{bb}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{cc}$ 中的一个或多个取代基所取代；

或者，任意两个相邻或不相邻 R^y 链接形成一个环烷基、杂环基、芳基和杂
 25 芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、取代或
 未取代的烷基、取代或未取代的卤代烷基、卤素、取代或未取代的氨基、氧代基、
 硝基、氰基、羟基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代
 的烷氧基、取代或未取代的卤代烷氧基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代
 的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳
 30 基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{bb}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{bb}\text{R}_{cc}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{bb}\text{R}_{cc}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{bb}\text{C}(\text{O})\text{R}_{cc}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{bb}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{cc}$ 中的一个或多个取代基所取代；

R_{aa} 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧
 基、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂
 35 芳基，其中所述的烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、
 烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、取代或未取
 代的烷基、卤素、羟基、取代或未取代的氨基、氧代基、硝基、氰基、取代或未

取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{bb} 、 R_{cc} 、 R_{dd} 和 R_{ee} 各自独立地选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、取代或未取代的烷基、卤素、羟基、取代或未取代的氨基、氧代基、硝基、氰基、取代或未取代烯基、取代或未取代炔基、取代或未取代烷氧基、取代或未取代羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

n 为 0、1、2 或 3；

p 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

q 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

m_1 为 0、1 或 2；且

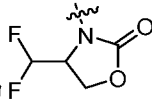
n_1 为 0、1、2、3、4 或 5。

优选的方案为， R^x 为 $-(CH_2)_{n_1}NR_{bb}C(R_{ff}R_{gg})C(O)R_{cc}$ ；

R_{ff} 和 R_{gg} 各自独立地选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、取代或未取代的烷基、卤素、羟基、取代或未取代的氨基、氧代基、硝基、氰基、取代或未取代烯基、取代或未取代炔基、取代或未取代烷氧基、取代或未取代羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

n_1 ， R_{bb} 或 R_{cc} 如通式 (I) 所述。

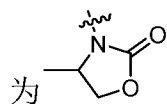
进一步优选的方案为，当环 A 为苯环； R^y 为氢，Q、Y 为 N，Z 为 $-CR_{aa}$ ，

R_{aa} 为氢， n 为 1，且 R_1 为  时， R^x 不为 $-NHCHR_{ff}C(O)NH_2$ ，其中 R_{ff} 为 CH_3 -、环丙基-或 $-CH_2CH_3$ ；

当环 A 为苯环； R^y 为氢，Q、Y 为 N，Z 为 $-CR_{aa}$ ， R_{aa} 为氢， n 为 1，且 R_1

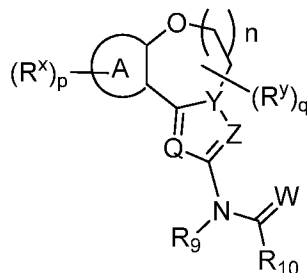
为  时， R^x 不为 $-NCHR_{ff}C(O)NH_2$ ，其中 R_{ff} 为 CH_3 -或环丙基-；

当环 A 为苯环， R^y 为氢，Q、Y 为 N，Z 为 $-CR_{aa}$ ， R_{aa} 为氢， n 为 1，且 R_1



为 时, R^x 不为 $-\text{NHCHR}_{\text{ff}}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, 其中 R_{ff} 为环丙基-或环丁基-。

在本发明的一个优选实施例方案中, 所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其中, 所述化合物结构如通式(II)所示:



(II)

5 其中:

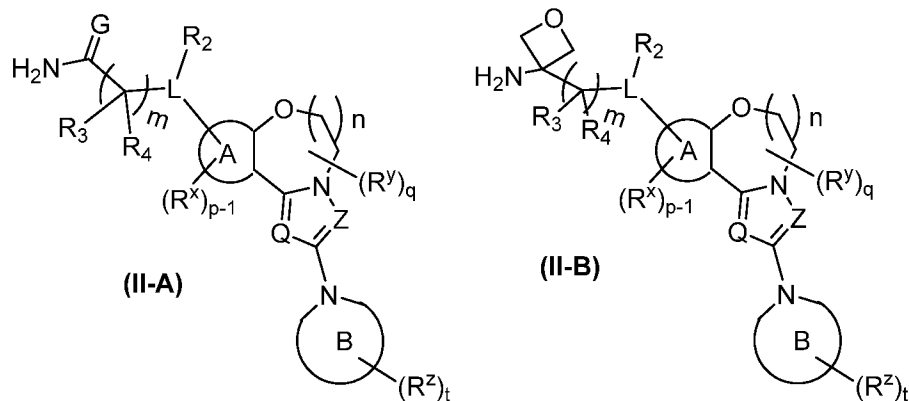
W 选自氧或硫, 优选氧;

R_9 和 R_{10} 各自独立地选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、巯基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{\text{bb}}$ 、
 10 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{\text{bb}}\text{R}_{\text{cc}}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{bb}}\text{R}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{\text{bb}}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{cc}}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{\text{bb}}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{\text{cc}}$, 其中所述的烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、烷基、卤代烷基、卤素、氨基、巯基、氧代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取
 15 代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{\text{dd}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{\text{dd}}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{\text{dd}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{dd}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{dd}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{\text{dd}}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{\text{dd}}\text{R}_{\text{ee}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{dd}}\text{R}_{\text{ee}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{\text{dd}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{\text{dd}}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{ee}}$
 和 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{\text{dd}}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{\text{ee}}$ 中的一个或多个取代基所取代;

或者, R_9 和 R_{10} 链接可形成一个杂环基和杂芳基, 其中所述的杂环基和杂芳基
 20 任选进一步被选自氘、烷基、卤代烷基、卤素、氨基、氧代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}-$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{bb}}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{\text{bb}}\text{R}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{bb}}\text{R}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{\text{bb}}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{cc}}$
 25 或 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{\text{bb}}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{\text{cc}}$ 中的一个或多个取代基所取代;

环 A、H、Y、Z、 $R_{23}\sim R_{26}$ 、 R^x 、 R^y 、n、p、q、 m_1 和 n_1 如通式(II)所述。

在本发明的一个优选实施例方案中, 所述的通式(II)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其中, 所述化合物结构如通式(II-A)和(II-B)所示:



其中：

G 选自氧或硫；

L 选自氮、氧、硫或- CR_{aa} ；

5 环 B 选自杂环基或杂芳基，优选硫代杂环基或氧代杂环基；

R^z 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、巯基、硝基、羟基、氰基、氧代基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{OR}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{SR}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{S}(\text{O})_{\text{m}1}\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{NR}_{\text{bb}}\text{R}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{bb}}\text{R}_{\text{cc}}$ 、

10 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{NR}_{\text{bb}}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{cc}}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{NR}_{\text{bb}}\text{S}(\text{O})_{\text{m}1}\text{R}_{\text{cc}}$ ，其中所述的烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、烷基、卤代烷基、卤素、氨基、巯基、氧代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{R}_{\text{dd}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{OR}_{\text{dd}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{SR}_{\text{dd}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{dd}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{dd}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{S}(\text{O})_{\text{m}1}\text{R}_{\text{dd}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{NR}_{\text{dd}}\text{R}_{\text{ee}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{dd}}\text{R}_{\text{ee}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{\text{dd}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{NR}_{\text{dd}}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{ee}}$ 和 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{NR}_{\text{dd}}\text{S}(\text{O})_{\text{m}1}\text{R}_{\text{ee}}$ 中的一个或多个取代基所取代；

或者，任意两个相邻或不相邻 R^z 基团链接可形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、烷基、卤代烷基、卤素、氨基、氧代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{OR}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{SR}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{S}(\text{O})_{\text{m}1}\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{NR}_{\text{bb}}\text{R}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{bb}}\text{R}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{NR}_{\text{bb}}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{cc}}$ 和 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{NR}_{\text{bb}}\text{S}(\text{O})_{\text{m}1}\text{R}_{\text{cc}}$ 中的一个或多个取代基所取代；

R_2 存在或不存在，当 L 为氮或- CR_{aa} 时， R_2 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、巯基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{OR}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{SR}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{S}(\text{O})_{\text{m}1}\text{R}_{\text{bb}}$ 、

$-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NR}_{bb}\text{R}_{cc}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{bb}\text{R}_{cc}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NR}_{bb}\text{C}(\text{O})\text{R}_{cc}$ 或
 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NR}_{bb}\text{S}(\text{O})_{m_1}\text{R}_{cc}$;

R_3 和 R_4 各自独立的选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟
 烷基、卤代烷氧基、卤素、氨基、巯基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷
 5 基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{OR}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{SR}_{bb}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{S}(\text{O})_{m_1}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NR}_{bb}\text{R}_{cc}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{bb}\text{R}_{cc}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NR}_{bb}\text{C}(\text{O})\text{R}_{cc}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NR}_{bb}\text{S}(\text{O})_{m_1}\text{R}_{cc}$ ，其中所述的
 烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂
 10 环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、烷基、卤代烷基、卤素、氨基、巯基、
 氧代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、取代
 或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取
 代的杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{R}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{OR}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{SR}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{dd}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{S}(\text{O})_{m_1}\text{R}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NR}_{dd}\text{R}_{ee}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{dd}\text{R}_{ee}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NR}_{dd}\text{C}(\text{O})\text{R}_{ee}$ 和 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NR}_{dd}\text{S}(\text{O})_{m_1}\text{R}_{ee}$ 中的一个或多
 15 个取代基所取代；

或者，基团 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_{aa} 中任意两个链接形成一个环烷基、杂环基、芳
 基或杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、
 烷基、卤代烷基、卤素、氨基、氧代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧
 基、卤代烷氧基、羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取
 20 代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{OR}_{bb}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{SR}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{S}(\text{O})_{m_1}\text{R}_{bb}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NR}_{bb}\text{R}_{cc}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{bb}\text{R}_{cc}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NR}_{bb}\text{C}(\text{O})\text{R}_{cc}$ 或
 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NR}_{bb}\text{S}(\text{O})_{m_1}\text{R}_{cc}$ 中的一个或多个取代基所取代；

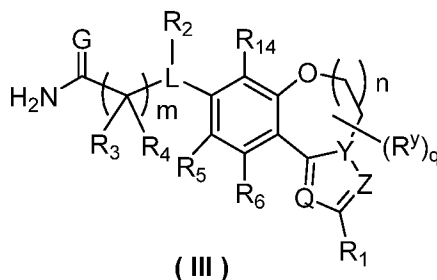
m 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

25 t 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

q 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

环 A、Q、Y、Z、 R_{bb} 、 R_{cc} 、 R_{dd} 、 R_{ee} 、 R^x 、 R^y 、 n 、 p 、 q 、 m_1 和 n_1 如通式(I)
 所述。

在本发明的一个优选实施例方案中，所述的通式(I)所示的化合物、其立体
 30 异构体或其药学上可接受盐，其中，所述化合物结构如通式(III)所示：



其中：

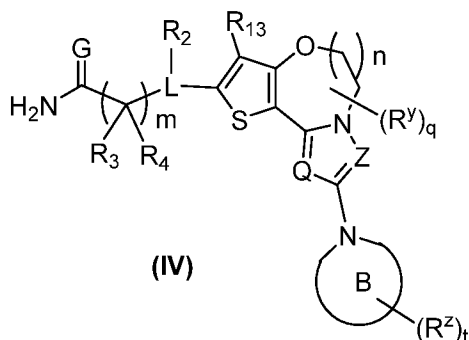
R_5 、 R_6 和 R_{14} 各自独立的选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、巯基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{bb}$ 、
5 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{bb}R_{cc}$ 、
 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{bb}R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{bb}C(O)R_{cc}$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_{bb}S(O)_{m1}R_{cc}$ ，其中所述的烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、烷基、
卤代烷基、卤素、氨基、巯基、氧代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取
10 代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者， R_5 和 R_6 链接形成一个环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、烷基、卤代烷基、卤素、
氨基、氧代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、
15 取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或
未取代的杂芳基、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{bb}$ 、
 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{bb}R_{cc}$ 、
 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{bb}R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{bb}C(O)R_{cc}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{bb}S(O)_{m1}R_{cc}$ 中的一个或多个
取代基所取代；

Q 、 Y 、 Z 、 R_{bb} 、 R_{cc} 、 R_1 、 R_2 、 R^y 、 n 、 p 、 q 、 m_1 和 n_1 如通式(I)所述。

20 G 、 m 、 R_3 和 R_4 如通式(II-A)所述。

在本发明的一个优选实施例方案中，所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其中，所述化合物结构如通式(IV)所示：

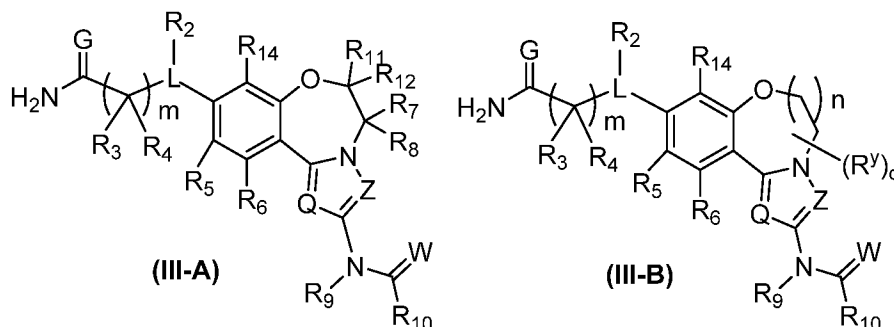


其中：

25 R_{13} 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤素、氰基、硝基、卤代烷基、羟基、
氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、
杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、烷基、卤素、羟基、氨基、氧代基、
硝基、氰基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中
30 的一个或多个取代基所取代，优选卤素、氨基、硝基、氰基、烷基、卤代烷基或
环烷基；

环 B、Q、Z、G、 $R_2 \sim R_4$ 、 R^y 、 R^z 、m、n、q 和 t 如通式 (III) 所述。

在本发明的一个优选实施例方案中，所述的通式(III)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其中，所述化合物的结构如通式(III-A)、(III-B)所示：



5

其中：

R_7 、 R_8 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立的选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、巯基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{bb}$ 、
10 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{bb}R_{cc}$ 、
 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{bb}R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{bb}C(O)R_{cc}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{bb}S(O)_{m1}R_{cc}$ ，其中所述的烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、烷基、
卤代烷基、卤素、氨基、巯基、氧代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、
15 卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

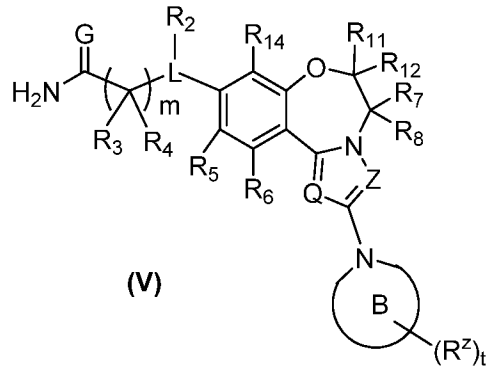
或者，基团 R_7 、 R_8 、 R_{11} 和 R_{12} 中任意两个链接可形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、
烷基、卤代烷基、卤素、氨基、氧代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、
20 卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个取代基所取代；

R^9 和 R^{10} 如通式(II)所述；

Q、Z、G、 $R_2 \sim R_6$ 、 R_{bb} 、 R_{cc} 、 R^y 、m、n、q、 m_1 和 n_1 如通式(III)所述；

R_{14} 如通式(III-A)所述。

在本发明的一个优选实施例方案中，所述的通式(III-A)所示的化合物、其
25 立体异构体或其药学上可接受盐，其中，所述化合物结构如通式(V)所示：

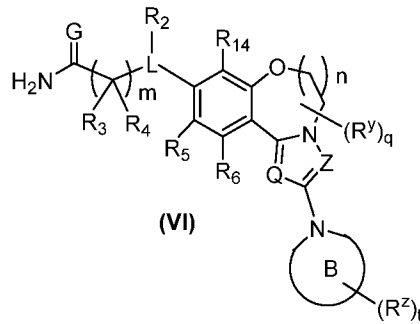


其中：

环 B 如通式(II-A)所述；

Q、Z、G、L、R₂~R₈、R₁₁、R₁₂、R₁₄、R^z、m 和 t 如通式(III-A)所述。

- 5 在本发明的一个优选实施例方案中，所述的通式(III-A)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其中，所述化合物结构如通式(VI)所示：

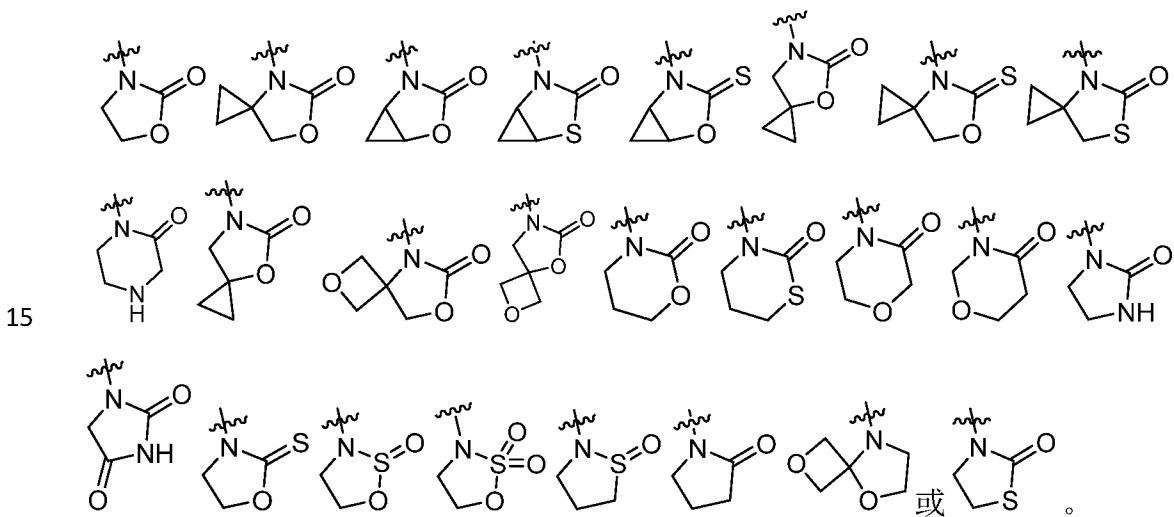


其中：

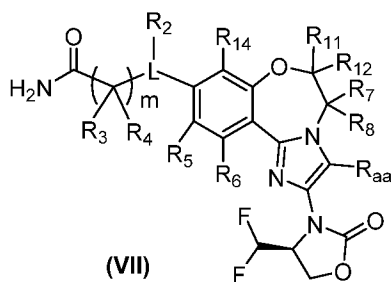
环 B 如通式(II-A)所述；

- 10 Q、Z、G、L、R₂~R₆、R₁₄、R^y、R^z、q、m 和 t 如通式(III-A)所述。

在本发明的一个优选实施例方案中，任一所示的通式(II-A)、(II-B)、(IV)、(V)、(VI)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，环 B 选自如下基团：



在本发明的一个优选实施例方案中，所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其中，所述化合物结构如通式(VII)所示：



其中：

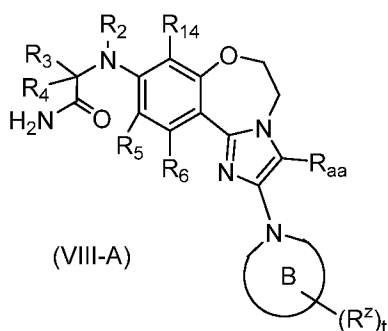
- 5 R_{aa} 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、烷基、卤素、羟基、氨基、氧代基、硝基、氰基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂
- 10 环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

L、 $R_2 \sim R_8$ 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 和 m 如通式(V)所述。

优选地，所述 R_{aa} 、 R_2 、 $R_5 \sim R_8$ 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 不同时为氢时， R_3 、 R_4 如通式(VII)所述。

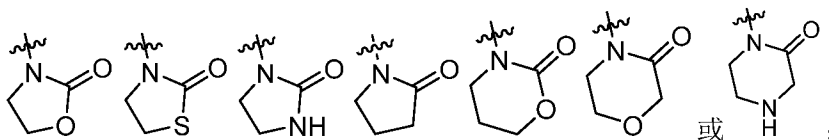
- 进一步优选地，所述 R_{aa} 、 R_2 、 $R_5 \sim R_8$ 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 同时为氢时，基团 R_2 、
- 15 R_3 、 R_4 中任意两个链接形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、烷基、卤代烷基、卤素、氨基、氧代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{bb}$ 、
- 20 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{bb}R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{bb}R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{bb}C(O)R_{cc}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{bb}S(O)_{m1}R_{cc}$ 中的一个或多个取代基所取代。

在本发明的一个优选实施例方案中，所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其中，所述化合物结构如通式(VIII-A)所示：



其中:

环 B 选自如下基团:



R_2 选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

- 5 R_3 和 R_4 各自独立的选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 $-(CH_2)_{n_1}OR_{bb}$;

或者, R_3 和 R_4 链接形成 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基, 优选氧杂环丁烷基;

或者, R_2 与 R_3 或 R_2 与 R_4 链接形成一个 3-8 元杂环基, 优选吡咯烷基或氮杂环丁烷基;

- 10 R_5 、 R_6 和 R_{14} 各自独立的选自氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_{aa} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤素或氰基;

R^z 选自氢、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-(CH_2)_{n_1}R_{bb}$;

R_{bb} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤素或氰基; 且

- 15 t 为 0、1、2 或 3。

优选地,

所述 R_2 选自氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基, 进一步优选氢、甲基、乙基或丙基;

- 20 R_3 或 R_4 各自独立地氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷基, 进一步优选氢、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、 CH_3OCH_2- 或 $CH_3CH_2OCH_2-$,

或者, R_3 和 R_4 链接形成 C_{4-6} 环烷基或 4-6 元杂环基, 优选含一个氧或氮的 4-6 元杂环基, 更优选氧杂环丁烷基;

- 25 R_2 与 R_3 或 R_2 与 R_4 链接形成一个 3-8 元杂环基, 优选含有氮或氧的 4-6 元杂环基, 其中, 杂原子的个数为一个或两个, 更优选四氢吡咯基、四氢咪唑基、哌啶基或氮杂环丁烷基;

R_5 或 R_6 各自独立地选自氢、卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷基, 优选氢;

R_{14} 选自氢或卤素, 优选氢、氟或氯;

- 30 R^z 选自氢、卤素、氧代基、 C_{1-3} 烷基、卤素取代 C_{1-3} 烷基或 $-(CH_2)_{n_1}R_{bb}$, 优选氢、氟、氯、溴、碘、氰基、乙腈基、丙腈基或氟取代 C_{1-3} 烷基, 进一步优选氟、甲基、乙腈基、 $-CHF_2-$ 、 $-CF_2CH_3$ 或 CHF_2CH_2- ;

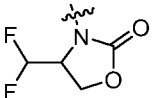
R_{aa} 选自氢或卤素, 优选氢;

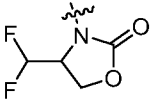
R_{bb} 选自氰基;

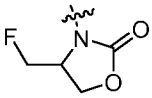
n_1 为 0、1、2 或 3;

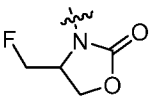
t 为 0、1、2 或 3。

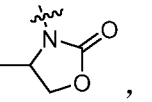
条件是，

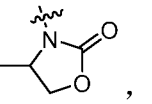
当 R_{aa} 为氢，环 B 为 ， R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{14} 、 R_{aa} 均为氢时，其中 R_3 不为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、环丙基或 CH_3CH_2- ；

5 当 R_{aa} 为氢，环 B 为 ， R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_{14} 、 R_{aa} 均为氢时，其中 R_4 不为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、环丙基或 CH_3CH_2- ；

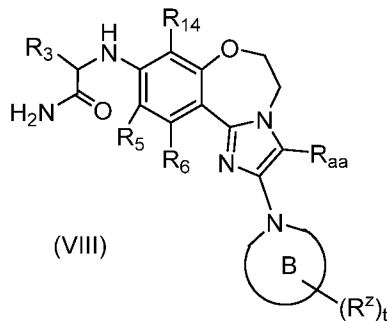
当 R_{aa} 为氢，环 B 为 ， R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{14} 、 R_{aa} 均为氢时，其中 R_3 不为 $-\text{CH}_3$ 或环丙基；

10 当 R_{aa} 为氢，环 B 为 ， R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_{14} 、 R_{aa} 均为氢时，其中 R_4 不为 $-\text{CH}_3$ 或环丙基；

当 R_{aa} 为氢，环 B 为 ， R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{14} 、 R_{aa} 均为氢时，其中 R_3 不为环丙基或环丁基；

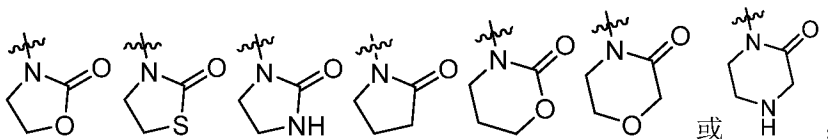
当 R_{aa} 为氢，环 B 为 ， R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_{14} 、 R_{aa} 均为氢时，其中 R_4 不为环丙基或环丁基。

15 在本发明的一个优选实施例方案中，所述的通式(1)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其中，所述化合物结构如通式(VIII)所示：



其中：环 B、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_{14} 、 R^Z 、 R_{aa} 和 t 如通式(III-A)所述； R^Z 和 t 如通式(V)所述。

20 优选的方案为，所述环 B 选自



R_2 选自氢或 C_{1-6} 烷基, 优选氢或 C_{1-3} 烷基, 进一步优选氢、甲基、乙基或丙基;

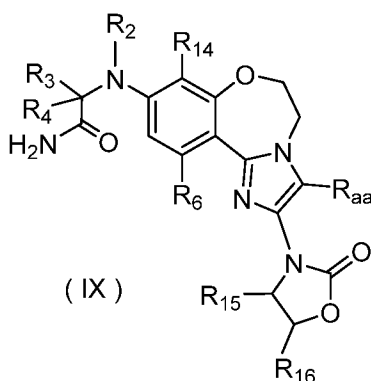
R_3 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或烷基取代的 C_{1-6} 烷氧基, 优选 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷基, 进一步优选甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、 CH_3OCH_2- 或 $CH_3CH_2OCH_2-$;

R_5 或 R_6 各自独立地选自氢或卤素, 优选氢;

R_{14} 选自氢或卤素, 优选氢、氟或氯;

R^Z 选自氢、卤素、腈基、 C_{1-6} 烷基或卤素取代 C_{1-6} 烷基, 优选氢、氟、氯、溴、碘、氰基、乙腈基、丙腈基或卤素取代 C_{1-3} 烷基, 进一步优选氟、甲基、乙腈基、 $-CHF_2-$ 、 $-CF_2CH_3$ 或 CHF_2CH_2- 。

在本发明的一个优选实施例方案中, 所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其中, 所述化合物结构如通式(IX)所示:



其中:

R_{15} 和 R_{16} 各自独立的选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-(CH_2)_{n1}R_{bb}$;

$R_2 \sim R_4$ 、 R_6 、 R_{14} 、 R_{aa} 或 R_{bb} 如通式(VIII-A)所述。

优选地,

R_2 选自氢或 C_{1-6} 烷基, 优选氢或 C_{1-3} 烷基, 进一步优选氢、甲基、乙基或丙基;

R_3 或 R_4 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或烷基取代的 C_{1-6} 烷氧基, 优选氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷基, 进一步优选氢、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、 CH_3OCH_2- 或 $CH_3CH_2OCH_2-$;

R_3 和 R_4 链接形成 C_{4-6} 环烷基或 4-6 元杂环基, 优选含一个氧或氮的 4-6 元杂环基, 更优选氧杂环丁烷基;

R_2 与 R_3 或 R_2 与 R_4 链接形成一个 4-6 元杂环基, 优选含有氮或氧的 4-6 元杂环基, 其中, 杂原子的个数为一个或两个, 更优选四氢吡咯基、四氢呋喃基、哌啶基或氮杂环丁烷基;

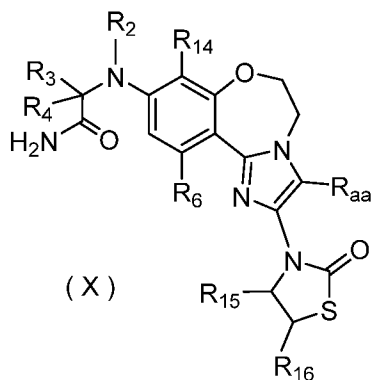
R_6 选自氢或卤素, 优选氢;

R_{14} 选自氢或卤素, 优选氢、氟或氯;

R_{aa} 选自氢或卤素，优选氢。

R_{15} 和 R_{16} 各自独立的选自氢、卤素、腈基、 C_{1-6} 烷基或卤素取代 C_{1-6} 烷基，优选氢、氟、氯、溴、碘、氰基、乙腈基、丙腈基或卤素取代 C_{1-3} 烷基；进一步优选氢、氟、甲基、乙腈基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 或 CHF_2CH_2- 。

- 5 在本发明的一个优选实施例方案中，所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其中，所述化合物结构如通式(X)所示：



其中：

R_{15} 和 R_{16} 各自独立的选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-(CH_2)_nR_{bb}$ ；

- 10 $R_2 \sim R_4$ 、 R_6 、 R_{14} 、 R_{aa} 或 R_{bb} 如通式(VIII-A)所述。

优选地，

R_2 选自氢或 C_{1-6} 烷基，优选氢或 C_{1-3} 烷基，进一步优选氢、甲基、乙基或丙基；

- 15 R_3 或 R_4 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、烷基取代的 C_{1-6} 烷氧基，优选氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷基，进一步优选氢、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、 CH_3OCH_2- 或 $CH_3CH_2OCH_2-$ ；

R_3 和 R_4 链接形成 C_{4-6} 环烷基或 4-6 元杂环基，优选含一个氧或氮的 4-6 元杂环基，更优选氧杂环丁烷基；

- 20 R_2 与 R_3 或 R_2 与 R_4 链接形成一个 4-6 元杂环基，优选含有氮或氧的 4-6 元杂环基，其中，杂原子的个数为一个或两个，更优选四氢吡咯基、四氢咪唑基、哌啶基或氮杂环丁烷基；

R_3 和 R_4 链接形成 C_{4-6} 环烷基或 4-6 元杂环基，优选含一个氧或氮的 4-6 元杂环基，更优选氧杂环丁烷基；

R_6 选自氢或卤素，优选氢；

- 25 R_{14} 选自氢或卤素，优选氢、氟或氯；

R_{aa} 选自氢或卤素，优选氢。

R_{15} 和 R_{16} 各自独立的选自氢、卤素、腈基、 C_{1-6} 烷基或卤素取代 C_{1-6} 烷基，优选氢、氟、氯、溴、碘、氰基、乙腈基、丙腈基或卤素取代 C_{1-3} 烷基，进一步优选氢、氟、甲基、乙腈基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 或 CHF_2CH_2- 。

在本发明的一个优选实施例方案中，任一所示的通式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，

R_2 存在或不存在，存在时选自氢、甲氧基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

或者， R_2 与 R_3 或 R_2 与 R_4 链接形成一个 3-8 元杂环基，优选吡咯烷基或氮杂环丁烷基；

R_3 和 R_4 各自独立的选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 3-8 元杂环基；

或者 R_3 和 R_4 链接形成 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基，优选氧杂环丁烷基；

R_5 和 R_6 各自独立的选自氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷基；

或者 R_5 和 R_6 链接形成一个 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基，优选环丁烷基、环戊烷基或 1,3 - 二氧戊环基；

R_{14} 选自氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-8} 环烷基；

R^y 选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-(CH_2)_{n1}-$ ，优选氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基，更优选氢、甲基或 $-(CH_2)_{n1}-$ ；

R_{aa} 选自氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-8} 环烷基。

优选的方案为：所述 R_2 选自氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基取代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基，优选甲基、乙基、丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、卤代甲基、卤代乙基或卤代丙基；

R_3 和 R_4 各自独立的选自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基取代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-3} 烷氧基，优选甲基、乙基、丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基；

R_5 和 R_6 各自独立的选自氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷基，优选甲基、乙基、丙基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基；

R_{14} 选自氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷基，优选甲基、乙基、丙基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基；

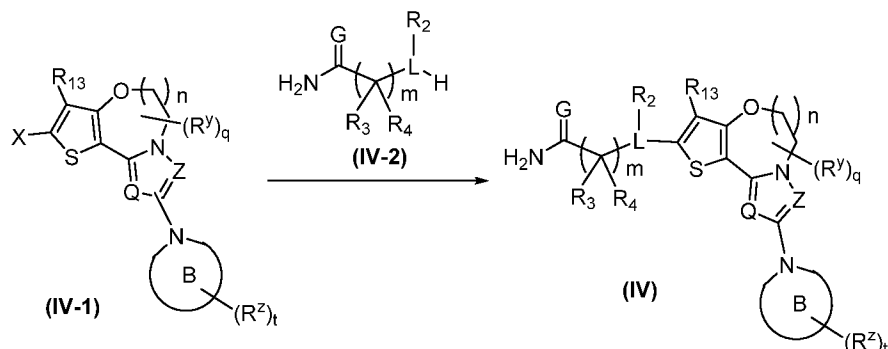
R^y 选自氢、甲基或 $-(CH_2)_{n1}-$ ；

R_{aa} 选自卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷基，优选甲基、乙基、丙基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基。

在本发明的一个优选实施例方案中，任一所示的通式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中， R^z 选自氢、卤素、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-(CH_2)_{n1}-$ ，其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 卤代烷基任选进一步被氢、卤素、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 卤代烷基的一个或多个取代基所取代，优选卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷

基或氧代基，更优选卤素、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基或氧代基。

本发明还涉及一种制备通式(IV)所示的化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐的方法，包含以下步骤，



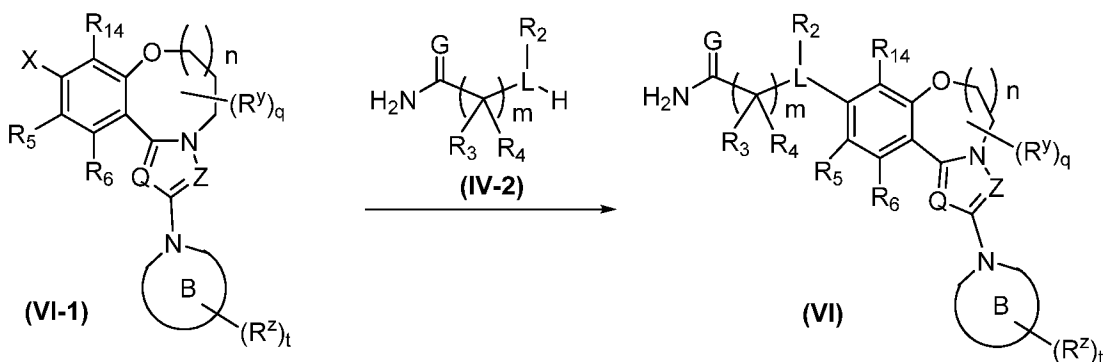
5 通式(IV-1)与通式(IV-2)反应，得到通式(IV)所示化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐；

其中：

X选自卤素；

环B、Q、Z、G、L、R₂~R₄、R^y、R^z、q、m、n和t如通式(IV)所述。

10 本发明还涉及一种制备通式(VI)所示的化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐的方法，包含以下步骤，



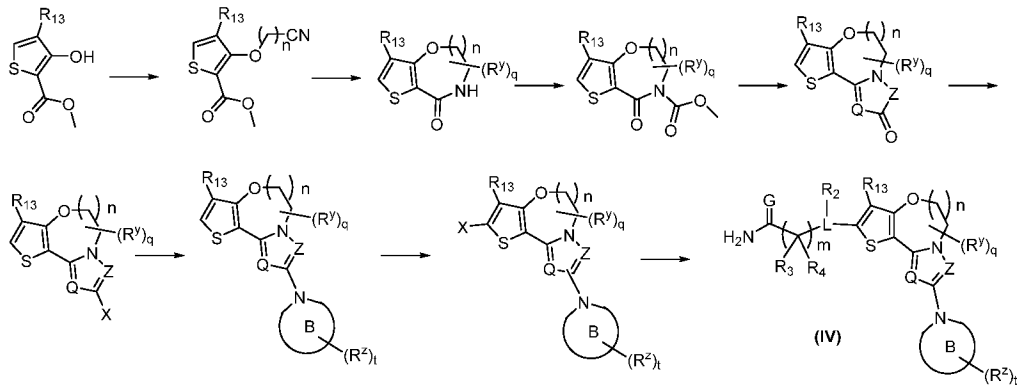
15 通式(VI-1)与通式(IV-2)反应，得到通式(VI)所示化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐；

其中：

X选自卤素；

环B、Q、Z、G、L、R₂~R₆、R₁₄、R^y、R^z、q、m、n和t如通式(VI)所述。

20 本发明还涉及一种制备通式(IV)所示的化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐的方法，包含以下步骤，

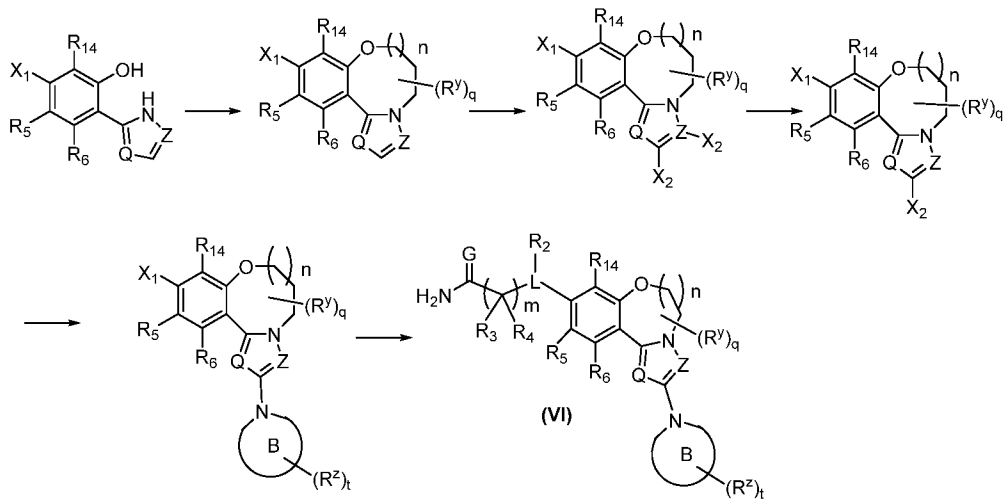


其中:

X选自卤素;

环B、Q、Z、G、L、R₂~R₆、R^y、R^z、q、m、n和t如通式(VI)所述。

- 5 本发明还涉及一种制备通式(VI)所示的化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐的方法,包含以下步骤,

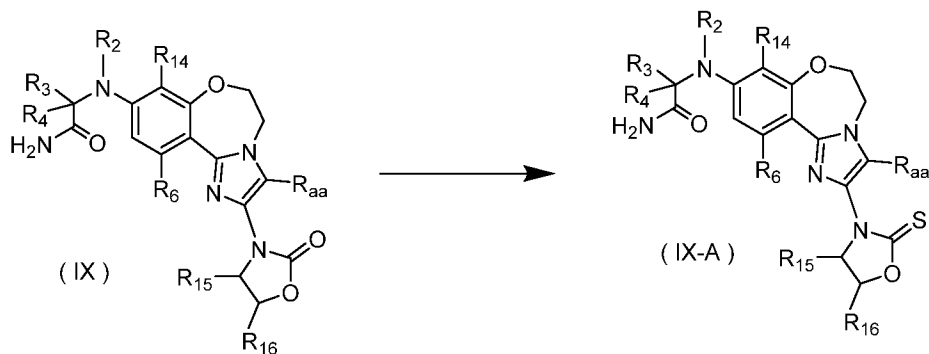


其中:

X₁和X₂选自卤素;

- 10 环B、Q、Z、G、L、R₂~R₆、R^y、R^z、q、m、n和t如通式(VI)所述。

本发明还涉及一种制备所述的通式(X)所示的化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐的方法,包含以下步骤,

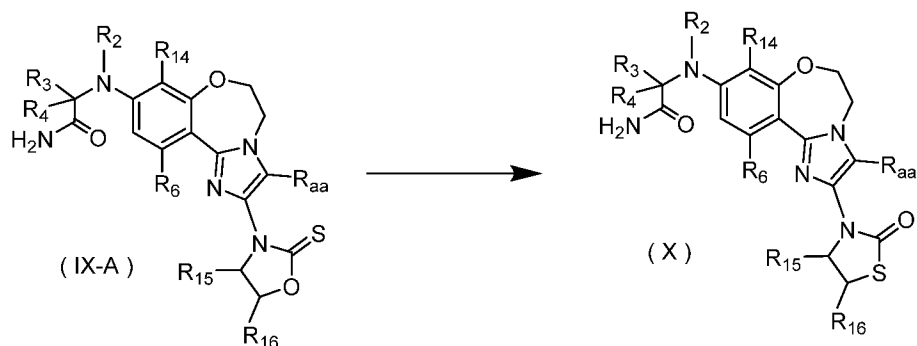


通式 (IX) 与劳森试剂反应, 得到通式 (IX-A) 所示化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐;

其中:

$R_2 \sim R_4$ 、 R_6 、 $R_{14} \sim R_{16}$ 和 R_{aa} 如通式 (IX) 所述。

- 5 本发明还涉及一种制备所述的通式(X)所示的化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐的方法, 包含以下步骤,



通式 (IX-A) 与过渡金属的络合物及其配体反应, 得到通式 (X) 所示化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐;

- 10 其中:

所述的过渡金属的络合物及其配体优选二氯(对甲基异丙基苯基)钌(II)二聚体和2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯;

$R_2 \sim R_4$ 、 R_6 、 $R_{14} \sim R_{16}$ 和 R_{aa} 如通式(X)所述。

- 15 本发明进一步涉及一种药用组合物, 其包括治疗有效剂量的任一所示的通式 (I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本发明进一步涉及任一所示的通式(I)所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 或所述的药物组合物在制备 PI3K 调节剂药物中的应用, 优选在制备 PI3K α 抑制剂药物中的应用。

- 20 本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 或其药物组合物在制备治疗癌症、骨病、炎性疾病、免疫疾病、神经系统疾病、代谢性疾病、呼吸性疾病和心脏病的药物中的应用, 其中所述癌症选自乳腺癌、胰腺癌、非小细胞肺癌 (NSCLC)、甲状腺癌、精原细胞瘤、黑色素瘤、膀胱癌、肝癌、肾癌、骨髓增生异常综合征(MDS)、急性髓性白血病(AML)和结直肠癌。

- 25 本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 或其药物组合物在制备治疗癌症、骨病、炎性疾病、免疫疾病、神经系统疾病、代谢性疾病、呼吸性疾病和心脏病药物中的应用。

本发明还涉及一种治疗预防和/或治疗预制备治疗癌症的方法, 其包括向患

者施用治疗有效剂量的通式 (I) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物。

本发明还提供了使用本发明的化合物或药物组合物治疗疾病状况的方法，该疾病状况包括但不限于与PI3K α 、PI3K β 、PI3K δ 和PI3K γ 激酶功能障碍有关的情况。

本发明还涉及治疗哺乳动物中的过度增生病症的方法，其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。

在一些实施方案中，本方法涉及诸如癌症、骨病、炎性疾病、免疫疾病、神经系统疾病、代谢性疾病、呼吸性疾病和心脏病等病症的治疗。

在一些实施方案中，本方法涉及癌症如急性髓样白血病、骨髓增生异常综合征(MDS)、胸腺癌、脑癌、肺癌(NSCLC和SCLC)、鳞状细胞癌、精原细胞瘤、黑素瘤、皮肤癌、眼癌、视网膜母细胞瘤、眼内黑素瘤、口腔和口咽癌、膀胱癌、胃部癌、胃癌、胰腺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、头癌、颈癌、肾脏癌、肾癌、肝癌、卵巢癌、前列腺癌、子宫内膜癌、结直肠癌、食管癌、睾丸癌、妇科癌症、甲状腺癌、CNS癌、PNS癌、AIDS相关癌症(例如淋巴瘤和卡波西肉瘤)或病毒诱发的癌症的治疗。在一些实施方案中，所述方法涉及非癌性过度增生病症如皮肤(例如，银屑病)、再狭窄或前列腺(例如，良性前列腺肥大(BPH))的良性增生的治疗。在一些实施方案中，所述癌症是黑素瘤或结直肠癌。

本文提供的治疗方法包括向受试者施用治疗有效量的本发明的化合物。在一个实施方案中，本发明提供了治疗哺乳动物中包括自身免疫病在内的炎症病症的方法。该方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物，或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。与一种或更多种类型的ERK的功能障碍相关的疾病包括但不限于急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、艾迪生病、抗磷脂抗体综合征(APS)、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、乳糜泻、克罗恩病、糖尿病(1型)、古德帕斯丘综合征、格雷夫斯病、格林-巴利综合征(GBS)、桥本病、红斑狼疮、多发性硬化、重症肌无力、视性眼阵挛肌阵挛综合征(OMS)、视神经炎、奥德氏甲状腺炎(Ord's thyroiditis)、天疱疮(oemphigus)、多关节炎、原发性胆汁性肝硬化、银屑病、类风湿性关节炎、莱特尔综合征、高安动脉炎、颞动脉炎(也称为“巨细胞动脉炎”)、温型自身免疫性溶血性贫血(warm autoimmune hemolytic anemia)、韦格纳肉芽肿病、普秃、查加斯病、慢性疲劳综合征、自主神经功能异常、子宫内膜异位症、化脓性汗腺炎、间质性膀胱炎、神经性肌强直、结节病、硬皮病、溃疡性结肠炎、白癜风和外阴痛。其他病症包括骨吸收障碍和血栓病(thrombosis)。

发明的详细说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

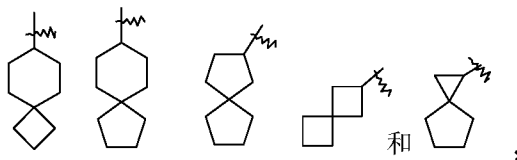
术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团,其为包含1至20个碳的直链或支链基团,优选含有1至8个碳的烷基,更优选1至6个碳的烷基,最优选1至3个碳的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基,及其各种支链异构体等。更优选的是含有1至6个碳的低级烷基,非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,所述取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基,本发明优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基、氘代烷基、烷氧基取代的烷基和羟基取代的烷基。

术语“亚烷基”是指烷基的一个氢进一步被取代,例如:“亚甲基”指-CH₂-、“亚乙基”指-(CH₂)₂-、“亚丙基”指-(CH₂)₃-、“亚丁基”指-(CH₂)₄-等。术语“烯基”指由至少由两个碳和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基,例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

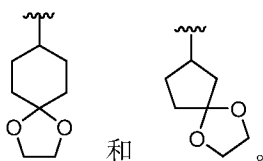
术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,环烷基环包含3至20个碳,优选包含3至12个碳,更优选包含3至8个碳,最优选包含3至6个碳。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等;多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基,优选环丙基、环丁基、环己基、环戊基和环庚

基。

术语“螺环烷基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团,其可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元,更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基,优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括:



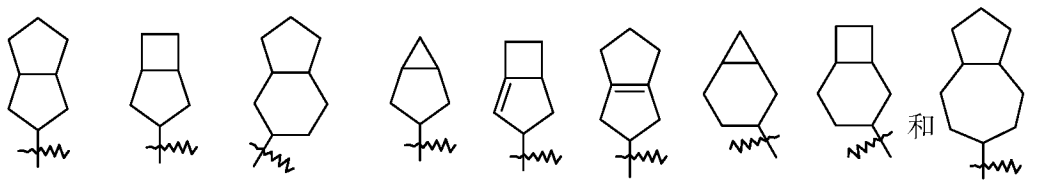
也包含单螺环烷基与杂环烷基共用螺原子的螺环烷基,非限制性实例包括:



10

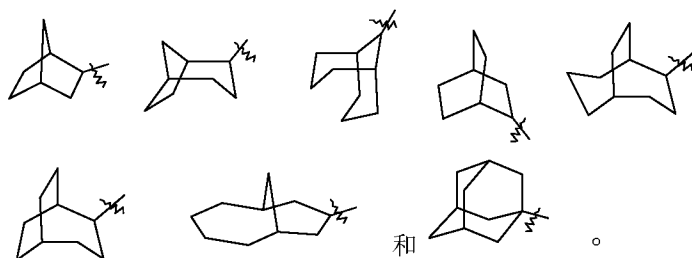
术语“稠环烷基”指 5 至 20 元,系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团,其中一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元,更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基,优选为双环或三环,更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括:

15



术语“桥环烷基”指 5 至 20 元,任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团,其可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元,更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基,优选为双环、三环或四环,更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括:

20

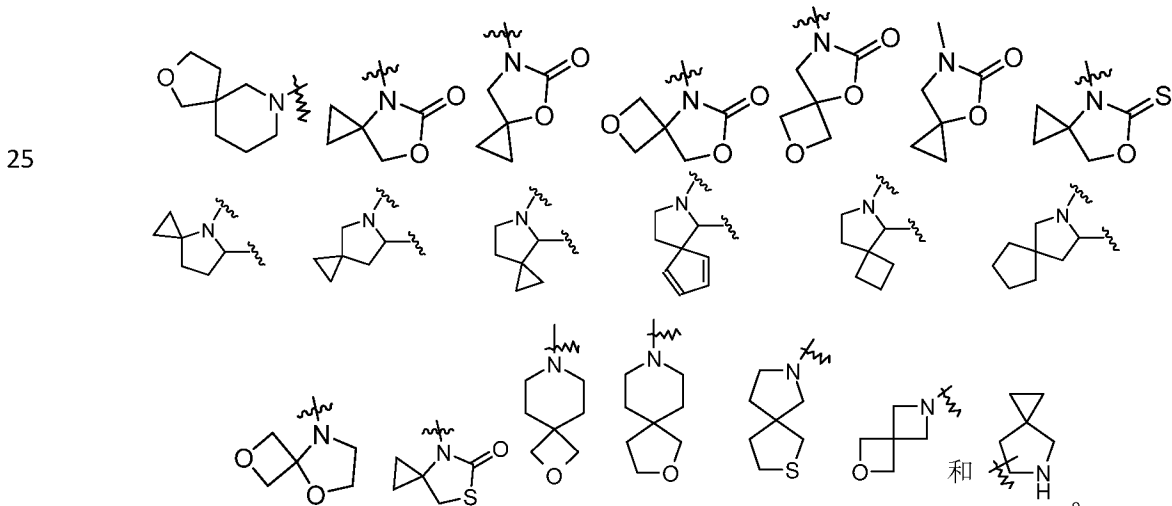


所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上,其中与母体结构连

接在一起的环为环烷基,非限制性实例包括茛苕基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,其包含 3 至 20 个环原子,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子,但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分,其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子,其中 1~4 个是杂原子;更优选包含 3 至 8 个环原子;进一步优选包含 3 至 8 个环原子;最优选 4 至 6 个环原子。单环杂环基的非限制性实例包括氧杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基等,优选氧杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、四氢呋喃基、吡唑烷基、吗啉基、哌嗪基和吡喃基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基;其中涉及到的螺环、稠环和桥环的杂环基任选与其他基团通过单键相连接,或者通过环上的任意两个或者两个以上的原子与其他环烷基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接。

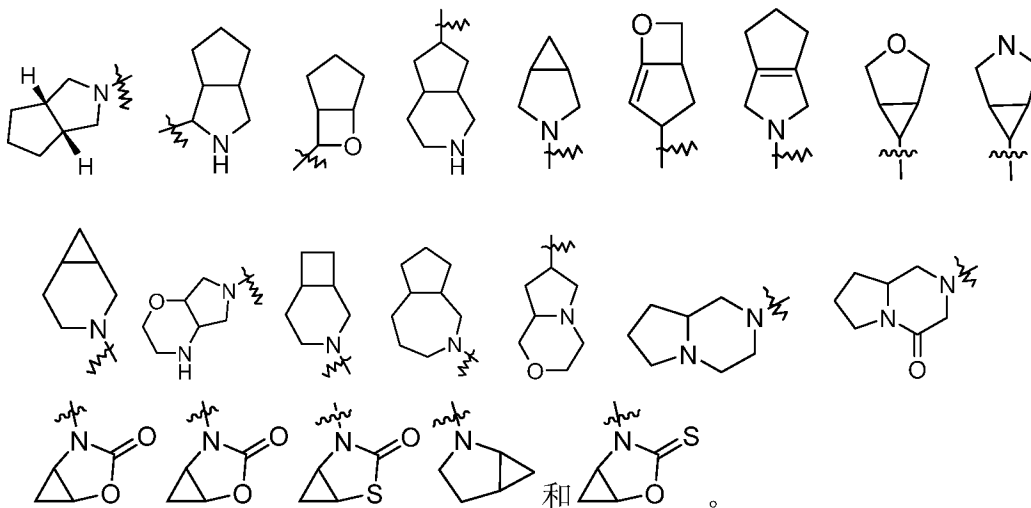
术语“螺杂环基”指 3 至 20 元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子,其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元,更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基,优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 3 元/5 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括:



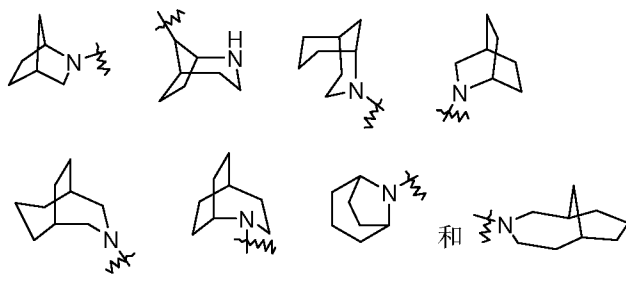
术语“稠杂环基”指 5 至 20 元,系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻

的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 3 元/5 元、4 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。

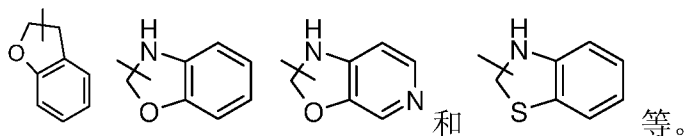
稠杂环基的非限制性实例包括：



- 10 术语“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：



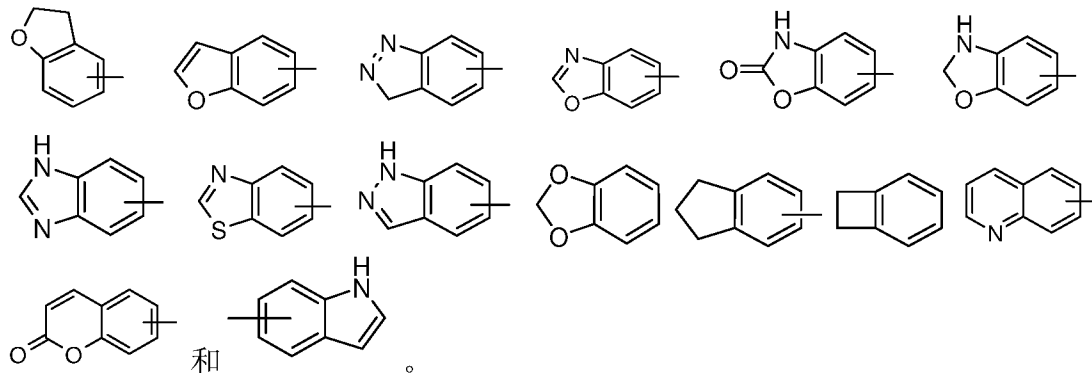
所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：



- 20 杂环基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤

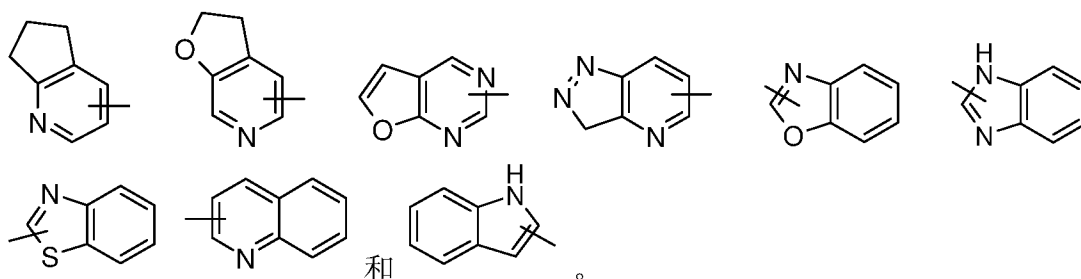
素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团,优选为6至10元,例如苯基和萘基。更优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为芳基环,其非限制性实例包括:



芳基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“杂芳基”指包含1至4个杂原子、5至14个环原子的杂芳族体系,其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为5至10元,更优选为5元或6元,例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等,优选为三唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基和噻唑基;更优选三唑基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、吡啶基和嘧啶基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环,其非限制性实例包括:



杂芳基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基),其中烷基的定义如上所述。

烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义。

“卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定义。

“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

“烯基”指链烯基，又称烯烃基，其中所述的烯基可以进一步被其他相关基团取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“炔基”指 ($\text{CH}\equiv\text{C}-$)，其中所述的炔基可以进一步被其他相关基团取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“羟基”指-OH 基团。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“氨基”指-NH₂。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO₂。

“羧基”指-C(O)OH。

“THF”指四氢呋喃。

“EtOAc”指乙酸乙酯。

“EA” 乙酸乙酯。

“MeOH”指甲醇。

“DMF”指 N, N-二甲基甲酰胺。

“DIPEA”指二异丙基乙胺。

“TFA”指三氟乙酸。

“MeCN”指乙腈。

“DMA”指 N,N-二甲基乙酰胺。

“Et₂O”指乙醚。

“DCE”指 1,2 二氯乙烷。

“DIPEA”指 N, N-二异丙基乙胺。

“NBS”指 N-溴代琥珀酰亚胺。

“NIS”指 N-碘代丁二酰亚胺。

“Cbz-Cl”指氯甲酸苄酯。

“Pd₂(dba)₃”指三(二亚苄基丙酮)二钯。

“Dppf”指 1,1'-双二苯基膦二茂铁。

5 “HATU”指 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯。

“KHMDS”指六甲基二硅基胺基钾。

“LiHMDS”指双三甲基硅基胺基锂。

“MeLi”指甲基锂。

“n-BuLi”指正丁基锂。

10 “NaBH(OAc)₃”指三乙酰氧基硼氢化钠。

“DCM”指二氯甲烷。

“X 选自 A、B、或 C”、“X 选自 A、B 和 C”、“X 为 A、B 或 C”、“X 为 A、B 和 C”等不同用语均表达了相同的意义，即表示 X 可以是 A、B、C 中的任意一种或几种。

15 本发明所述的氢原子均可被其同位素氘所取代，本发明涉及的实施例化合物中的任一氢原子也均可被氘原子取代。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

20 “取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

25 “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

30 “可药用盐”是指本发明化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本发明，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

35 实施例

本发明的化合物结构是通过核磁共振 (NMR) 或/和液质联用色谱 (LC-MS)

来确定的。NMR 化学位移(δ)以百万分之一 (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪, 测定溶剂为氘代二甲基亚砜 ($\text{DMSO-}d_6$), 氘代甲醇 (CD_3OD) 和氘代氯仿 (CDCl_3), 内标为四甲基硅烷 (TMS)。

液质联用色谱 LC-MS 的测定用 Agilent 1200 Infinity Series 质谱仪。HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪 (Sunfire C18 150×4.6 mm 色谱柱) 和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪 (Gimini C18 150×4.6 mm 色谱柱)。

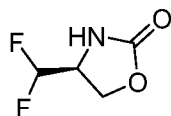
薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, TLC 采用的规格是 0.15 mm~ 0.20 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~ 0.5 mm。柱层析一般使用 200 ~ 300 目烟台黄海硅胶为载体。

本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到, 或者可以采用按照本领域已知的方法来合成。

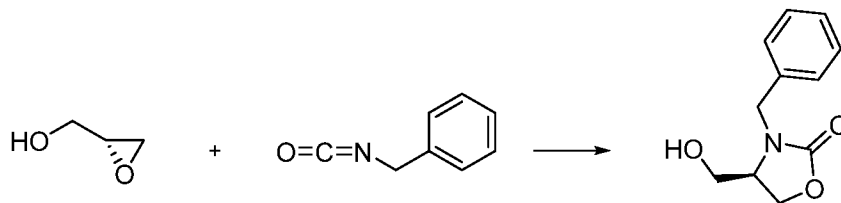
在无特殊说明的情况下, 本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下, 在干燥氮气或氩气氛下进行, 溶剂为干燥溶剂, 反应温度单位为摄氏度。

中间体 1

(S)-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮



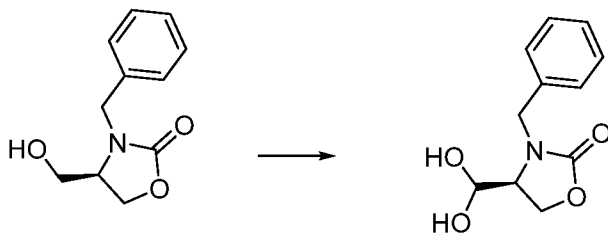
第一步: (R)-3-苯甲基-4-(羟甲基)噁唑烷-2-酮的制备



(R)-噁丙环-2-基甲醇 (3.7 g, 50.0 mmol), (异氰酸基甲基)苯 (6.66 g, 50.0 mmol) 混合于二氯甲烷 (50 mL) 中, 氮气保护下, 升温至 45°C 搅拌过夜。冷却后, 加入 100 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 二氯甲烷 (100 mL $\times 2$) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析得到标题化合物 (R)-3-苯甲基-4-(羟甲基)噁唑烷-2-酮 (4.14 g, 40%)。

MS m/z (ESI): 208.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第二步: (S)-3-苯甲基-4-(二羟甲基)噁唑烷-2-酮的制备

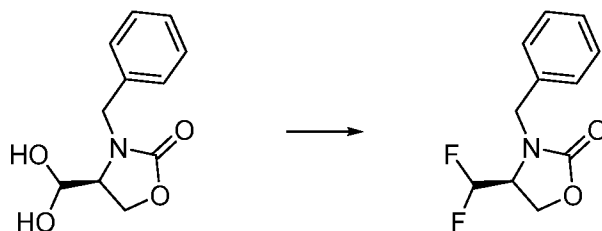


(R)-3-苯甲基-4-(羟甲基)噁唑烷-2-酮 (4.14 g, 20.0 mmol), IBX (16.8 g, 60.0

mmol) 混合于乙酸乙酯 (100 mL) 中, 氮气保护下, 85°C 搅拌 3h。冷却后过滤, 滤液减压浓缩, 得到 (S)-3-苯甲基-4-(二羟甲基)噁唑烷-2-酮粗品 4.46 g, 直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 224.2 [M+H]⁺.

5 第三步: (S)-3-苯甲基-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮的制备

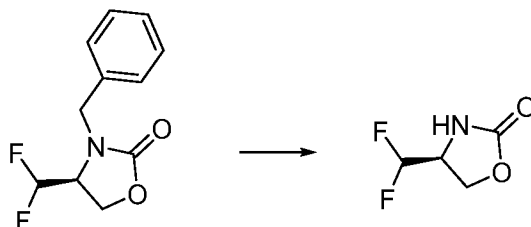


(S)-3-苯甲基-4-(二羟甲基)噁唑烷-2-酮 (4.46 g, 20.0 mmol) 溶于二氯甲烷 (100 mL) 中, 氮气保护下, 冰浴, DAST (6.45 g, 40.0 mmol) 滴加至反应液中, 自然升温至室温反应 3h。将反应液缓慢滴加到预冷好的饱和碳酸氢钠水溶液中。

10 二氯甲烷 (200 mL×2) 萃取, 合并有机相, 减压浓缩后柱层析得到标题化合物 (S)-3-苯甲基-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮 (1.82 g, 两步收率 40%)。

MS m/z (ESI): 228.2 [M+H]⁺.

第四步: (S)-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮的制备



15 (S)-3-苯甲基-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮 (1.82 g, 8 mmol) 溶于乙醇 (100 mL) 中, 加入 Pd(OH)₂/C (300 mg), 氢气氛围下, 70°C 搅拌过夜。冷却, 过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 (S)-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮 (0.88 g, 80%)。

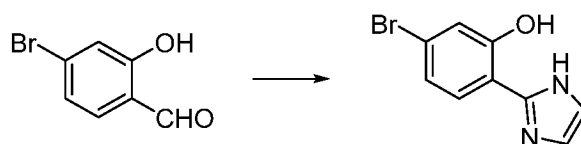
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.05-4.18 (m, 1H), 4.39-4.45 (m, 1H), 4.54 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 5.78 (td, J = 55.3, 4.7 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H);

20 MS m/z (ESI): 138.1 [M+H]⁺.

中间体 2

9-溴-2-碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓

第一步: 5-溴-2-(1H-咪唑-2-基)苯酚的制备

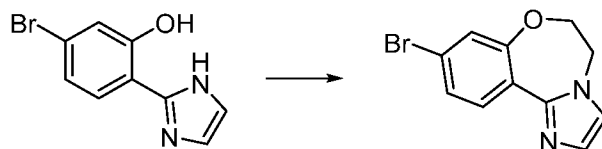


25 往 4-溴-2-羟基苯(甲)醛 (24.0 g, 119 mmol) 的甲醇溶液 (250 mL) 中加入乙二醛水溶液 (40 wt.%, 87 g, 597 mmol), 然后在水浴下一边搅拌一边缓慢滴加氨

水 (28 wt.%, 121 g, 860 mmol), 滴加过程持续 30 分钟, 控制反应液温度不超过 40°C。然后, 混合物在 35°C 下搅拌两天, 冷却, 减压除去有机溶剂, 得到 5-溴-2-(1H-咪唑-2-基)苯酚粗品直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 239.0 [M+H]⁺.

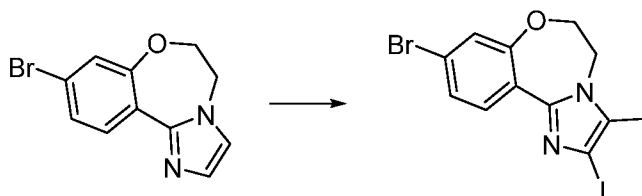
5 第二步: 9-溴-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓的制备



5-溴-2-(1H-咪唑-2-基)苯酚粗品 (约 29 g, 119 mmol), 碳酸铯 (158 g, 485 mmol), 1,2-二溴乙烷 (42 mL, 485 mmol) 混合于 DMF (250 mL) 中, 在 85°C 下搅拌过夜, 冷却, 加入大量乙酸乙酯稀释。有机相用饱和食盐水洗涤多次, 然后无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析得到标题化合物 9-溴-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓 (12.5 g, 两步收率: 38%)。

MS m/z (ESI): 265.0 [M+H]⁺.

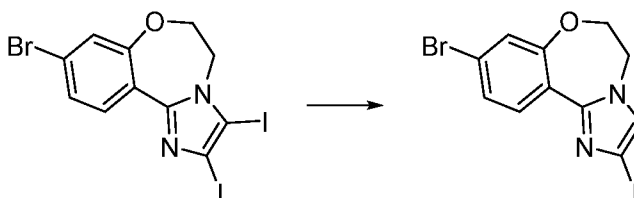
第三步: 9-溴-2,3-二碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓的制备



15 室温下, 往 9-溴-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓 (11.7 g, 44.1 mmol) 的 DMF 溶液 (150 mL) 中分批加入 NIS (29.8 g, 132 mmol), 然后在 60°C 下搅拌过夜。冷却, 加水, 析出固体。过滤后, 固体用乙酸乙酯溶解, 依次用 1 M NaOH 水溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到标题化合物 9-溴-2,3-二碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓 (22.5 g, 收率: 98.7%)。

20 MS m/z (ESI): 516.7 [M+H]⁺.

第四步: 9-溴-2-碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓的制备

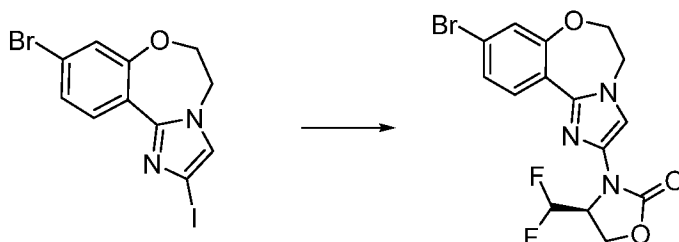


25 -20°C 下, 向 9-溴-2,3-二碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓 (21.0 g, 40.6 mmol) 的 THF 溶液 (140 mL) 中缓慢滴入 EtMgBr (1.0 M THF 溶液, 60.9 mL, 60.9 mmol)。滴加完毕后, 在 -15°C 下搅拌 3 小时。缓慢升至室温, 然后滴加入饱和氯化铵水溶液, 搅拌 15 分钟, 用乙酸乙酯萃取多次。有机相合并后, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析, 得到标题化合物

9-溴-2-碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓 (12.5 g, 收率 79%)。

MS m/z (ESI): 390.9 [M+H]⁺.

第五步: (S)-3-(9-溴-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮的制备



5

9-溴-2-碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓 (300 mg, 0.77 mmol), (S)-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮 (105 mg, 0.77 mmol), (1R,2R)-N¹,N²-二甲基环己烷-1,2-二胺 (43 mg, 0.30 mmol), 醋酸铜 (27 mg, 0.15 mmol), 碳酸铯 (489 mg, 1.5 mmol), 混合于 2-甲基四氢呋喃 (6 mL) 中, 反应体系用氮气置换三次空气, 78°C 下反应 22 小时, 反应液冷却至室温, 加入 15%氨水, 搅拌 5 分钟, 用 EtOAc 萃取三次。合并有机相, 然后有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 滤液用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩有机溶剂后柱层析分离得到标题化合物(S)-3-(9-溴-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮 (186 mg, 61%)。

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.35-4.41 (m, 2H), 4.44-4.52 (m, 2H), 4.53-4.55 (m, 1H), 4.73-4.76 (m, 1H), 4.89-4.91 (m, 1H), 6.62-6.71 (m, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H);

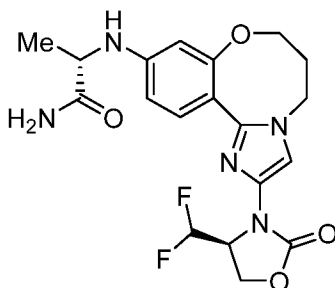
15

MS m/z (ESI): 400.1 [M+H]⁺.

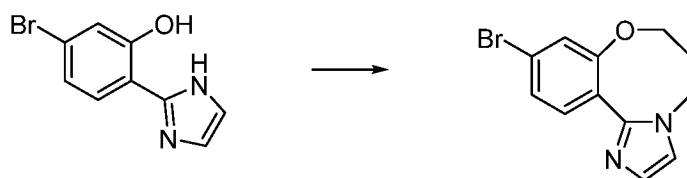
实施例 1

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-6,7-二氢-5H-苯并[b]咪唑并[2,1-d][1,5]噁吡辛因-10-基)氨基)丙酰胺的制备

20



第一步: 10-溴-6,7-二氢-5H-苯并[b]咪唑并[2,1-d][1,5]噁吡辛因的制备

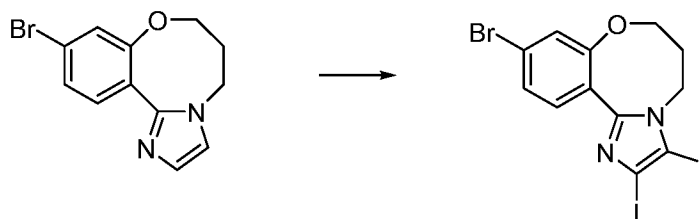


5-溴-2-(1H-咪唑-2-基)苯酚 (1.0 g, 4.2 mmol), 1,3-二溴丙烷 (3.2 g, 15.9 mmol), 碳酸铯 (5.2 g, 15.9 mmol) 混合于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 室温搅拌 1.5 小时。加入水, 搅拌 5 分钟, 用 EtOAc 萃取三次。合并有机相, 然后有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析得到标题化合物 10-溴-6,7-二氢-5H-苯并[b]咪唑并[2,1-d][1,5]噁吡辛因 (1.1 g, 94%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.89-1.94 (m, 2H), 4.03-4.09 (m, 4H), 7.03 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.95 (s, 1H);

MS m/z (ESI): 279.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第二步: 10-溴-2,3-二碘-6,7-二氢-5H-苯并[b]咪唑并[2,1-d][1,5]噁吡辛因的制备



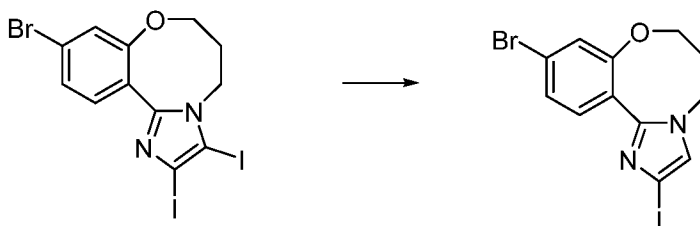
10

10-溴-6,7-二氢-5H-苯并[b]咪唑并[2,1-d][1,5]噁吡辛因 (1.1 g, 3.96 mmol), N-碘代丁二酰亚胺 (2.5 g, 11.08 mmol) 混合于 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 氮气置换三次, 80°C 下搅拌过夜。冷却至室温, 向反应瓶中加入冰水, 搅拌 5 分钟, 用 EtOAc 萃取三次。合并有机相, 然后有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析得到标题化合物 10-溴-2,3-二碘-6,7-二氢-5H-苯并[b]咪唑并[2,1-d][1,5]噁吡辛因 (720 mg, 34%)。

15

MS m/z (ESI): 530.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第三步: 10-溴-2-碘-6,7-二氢-5H-苯并[b]咪唑并[2,1-d][1,5]噁吡辛因的制备



20

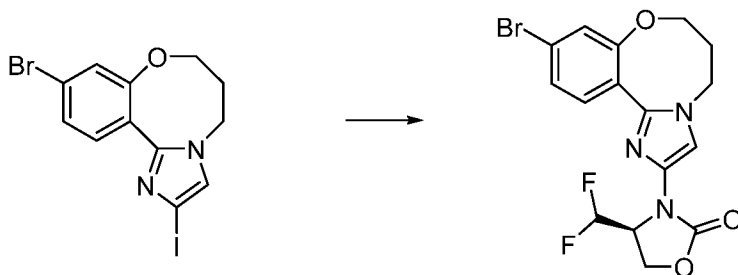
10-溴-2,3-二碘-6,7-二氢-5H-苯并[b]咪唑并[2,1-d][1,5]噁吡辛因 (500 mg, 0.94 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 冷却至 -20°C , 氮气置换三次, 滴加乙基溴化镁 (0.35 mL, 1.05 mmol), -20°C 反应 3 小时, 加入饱和氯化铵淬灭, 用 EtOAc 萃取三次, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析得到标题化合物 10-溴-2-碘-6,7-二氢-5H-苯并[b]咪唑并[2,1-d][1,5]噁吡辛因 (365 mg, 96%)。

25

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.87-1.96 (m, 2H), 4.00-4.11 (m, 4H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 404.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

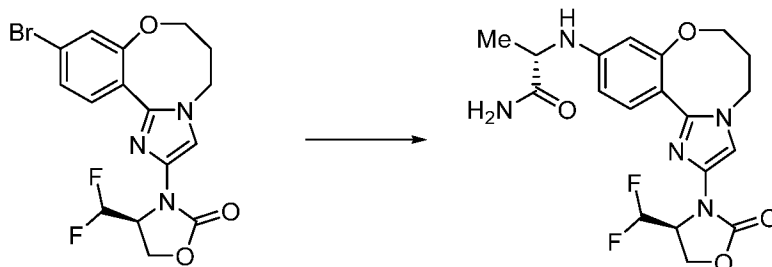
第四步: (S)-3-(10-溴-6,7-二氢-5H-苯并[b]咪唑并[2,1-d][1,5]噁吡辛因-2-基)-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮的制备



10-溴-2-碘-6,7-二氢-5H-苯并[b]咪唑并[2,1-d][1,5]噁吡辛因 (300 mg, 0.75 mmol), (S)-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮 (103 mg, 0.75 mmol), (1R,2R)-N¹,N²-二甲基环己烷-1,2-二胺(43 mg, 0.30 mmol), 碘化亚铜 (29 mg, 0.15 mmol), 碳酸钾(205 mg, 1.5 mmol), 混合于 1,4-二氧六环 (6 mL) 中, 反应体系用氮气置换三次空气, 100℃下反应 5 小时, 冷却至室温, 加入 15%氨水, 搅拌 5 分钟, 用 EtOAc 萃取三次。合并有机相, 然后有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析得到标题化合物(S)-3-(10-溴-6,7-二氢-5H-苯并[b]咪唑并[2,1-d][1,5]噁吡辛因-2-基)-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮 (187 mg, 60%)。

MS m/z (ESI): 414.0 [M+H]⁺。

第五步: (S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-6,7-二氢-5H-苯并[b]咪唑并[2,1-d][1,5]噁吡辛因-10-基)氨基)丙酰胺的制备



15 (S)-3-(10-溴-6,7-二氢-5H-苯并[b]咪唑并[2,1-d][1,5]噁吡辛因-2-基)-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮 (100 mg, 0.24 mmol), L-丙氨酸 (43 mg, 0.48 mmol), 碘化亚铜 (9 mg, 0.048 mmol), 磷酸钾 (103 mg, 0.48 mmol), 混合于二甲亚砷 (5 mL) 中, 反应体系用氮气置换空气三次, 100℃下反应 5 小时, 冷却至室温, 加入氯化铵 (78 mg, 1.45 mmol), 三乙胺 (367 mg, 3.63 mmol), 搅拌 5 分钟, 加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (830 mg, 2.18 mmol), 室温搅拌 2 小时, 过滤, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 乙酸乙酯萃取三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析得到标题化合物(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-6,7-二氢-5H-苯并[b]咪唑并[2,1-d][1,5]噁吡辛因-10-基)氨基)丙酰胺 (34 mg, 34%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.82-1.96 (m, 2H), 3.71-3.82 (m, 1H), 3.87-4.06 (m, 4H), 4.51-4.62 (m, 2H), 4.89-4.95 (m, 1H), 6.11-6.17 (m, 2H), 6.35-6.40 (m, 1H), 6.54-6.82 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H);

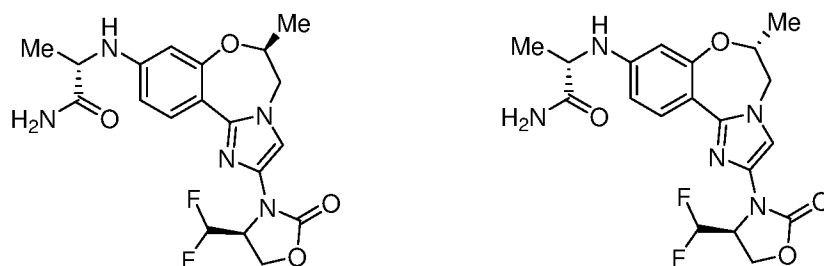
5 MS m/z (ESI): 422.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 2 和实施例 3

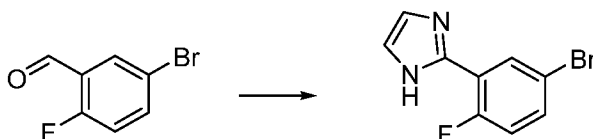
(S)-2-(((S)-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-6-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺和

(S)-2-(((R)-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-6-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备

10



第一步：2-(5-溴-2-氟苯基)-1H-咪唑的制备



室温下，5-溴-2-氟苯甲醛 (5.0 g, 24.6 mmol) 溶于异丙醇/水 (25 mL / 25 mL) 中，加入醋酸铵 (17.6 g, 221.7 mmol)，滴加乙二醛(4.5 mL, 221.7 mmol)，搅拌过夜。加入异丙醇稀释，反应液过滤后减压浓缩，浓缩液用二氯甲烷和水分液，合并有机相，然后有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩后柱层析得到标题化合物 2-(5-溴-2-氟苯基)-1H-咪唑 (3.3 g, 56%)。

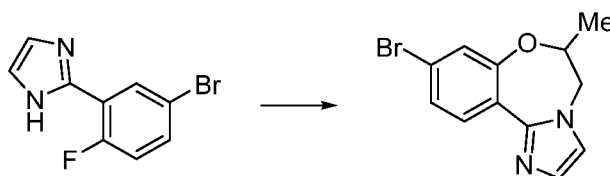
15

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.18-7.27 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 8.10-8.16 (m, 1H);

20

MS m/z (ESI): 241.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第二步：9-溴-6-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓的制备



2-(5-溴-2-氟苯基)-1H-咪唑 (1.0 g, 4.2 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中，在冰水浴冷却下，向反应中加入氢化钠 (221 mg, 4.6 mmol)，搅拌 10 分钟，

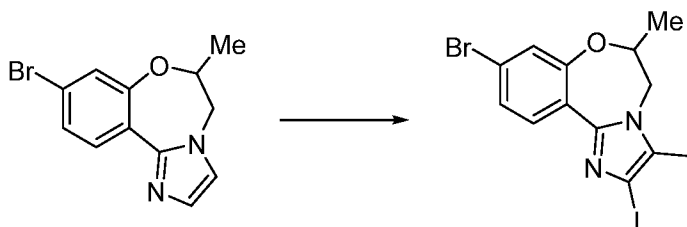
25

加入 1,2-环氧丙烷 (292 mg, 5.1 mmol), 升温至 95°C 搅拌 6 小时。冷却至室温, 向反应瓶中加入饱和氯化铵水溶液, 用二氯甲烷萃取三次。合并有机相, 然后有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析得到标题化合物 9-溴-6-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓 (1.1 g, 94%)。

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 4.19-4.25 (m, 1H), 4.42-4.53 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 8.41 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H);

MS m/z (ESI): 279.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第三步: 9-溴-2,3-二碘-6-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓的制备



10

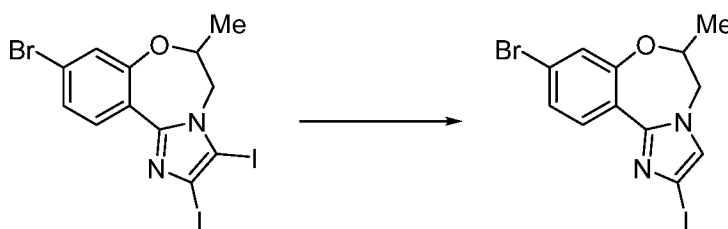
9-溴-2,3-二碘-6-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓的制备方法参照实施例 1。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 4.14-4.20 (m, 1H), 4.31-4.36 (m, 1H), 4.44-4.56 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 8.26 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H);

15

MS m/z (ESI): 530.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第四步: 9-溴-2-碘-6-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓的制备

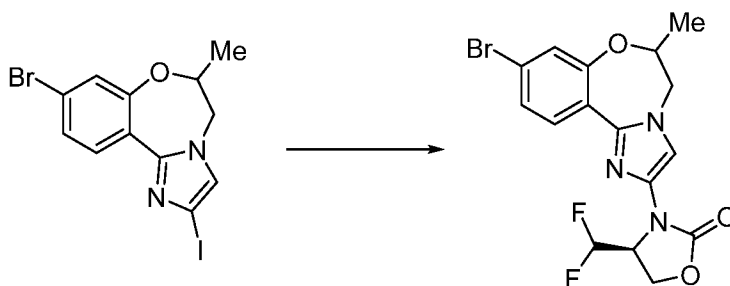


20

9-溴-2-碘-6-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 404.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

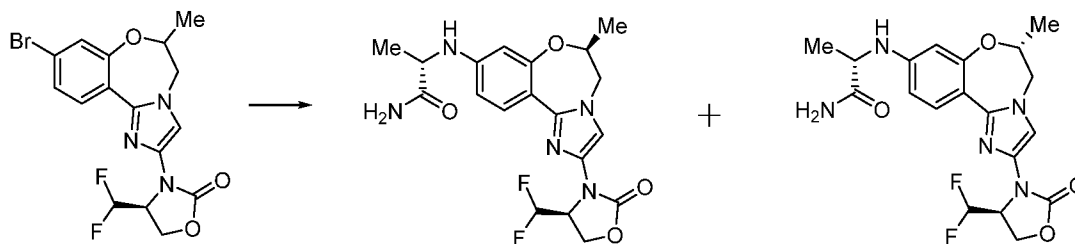
第五步: (4S)-3-(9-溴-6-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁唑庚英-2-基)-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮的制备



(4S)-3-(9-溴-6-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 414.0 [M+H]⁺.

- 5 第六步: (S)-2-(((S)-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-6-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺和(S)-2-(((R)-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-6-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



- 10 (S)-2-(((S)-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-6-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺和(S)-2-(((R)-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-6-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1 经手性拆分制备。

混合的一对差向异构体的核磁及质谱数据如下:

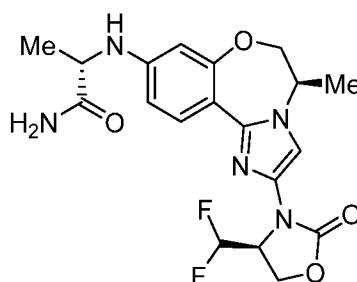
- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.24-1.41 (m, 6H), 3.65-3.77 (m, 1H), 4.01-4.13 (m, 1H), 4.35-4.41 (m, 2H), 4.55-4.65 (m, 2H), 4.91-4.97 (m, 1H), 5.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.50-6.53 (m, 1H), 6.61-6.94 (m, 1H), 6.76-6.81 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.33 (s, 2H);

MS m/z (ESI): 422.1 [M+H]⁺.

20

实施例 4

(S)-2-(((R)-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



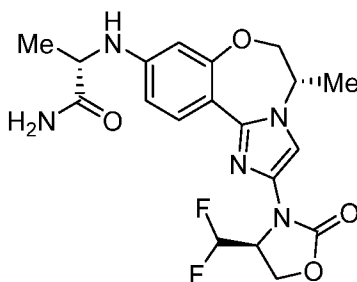
(S)-2-(((R)-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 2 与实施例 3。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 3.78-3.87 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 1H), 4.40-4.45 (m, 1H), 4.55-4.65 (m, 3H), 4.91-4.97 (m, 1H), 6.17-6.21 (m, 1H), 6.41-6.45 (m, 1H), 6.43-6.73 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 8.06-8.09 (m, 1H);

MS *m/z* (ESI): 422.1 [M+H]⁺.

实施例 5

(S)-2-(((S)-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



(S)-2-(((S)-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 2 与实施例 3。

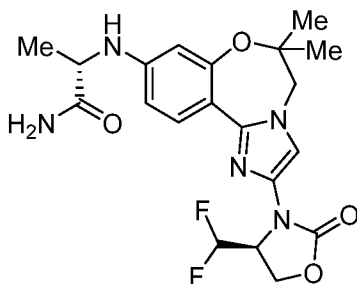
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 3.78-3.87 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 1H), 4.40-4.45 (m, 1H), 4.55-4.65 (m, 3H), 4.91-4.97 (m, 1H), 6.17-6.21 (m, 1H), 6.41-6.45 (m, 1H), 6.43-6.73 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 8.06-8.09 (m, 1H);

MS *m/z* (ESI): 422.1 [M+H]⁺.

20

实施例 6

(S)-2-(((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-6,6-二甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



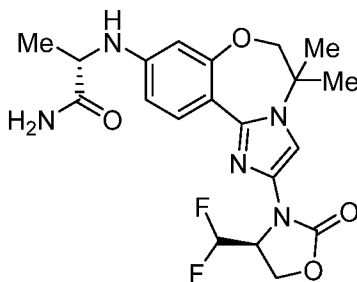
(S)-2-(((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-6,6-二甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 2 与实施例 3。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.26-1.33 (m, 9H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 2H), 4.55-4.63 (m, 2H), 4.90-5.00 (m, 1H), 5.78 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.54-6.58 (m, 1H), 6.78-6.83 (m, 1H), 6.55-6.86 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.39 (s, 1H);

5 MS m/z (ESI): 436.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 7

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,5-二甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备

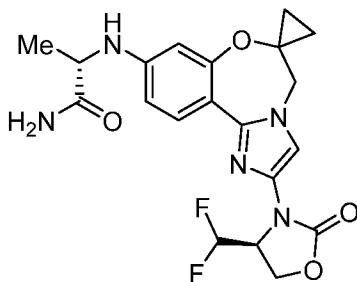


10 (S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,5-二甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 2 与实施例 3。

MS m/z (ESI): 436.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 8

15 (S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5H-螺[苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓-6,1'-环丙烷]-9-基)氨基)丙酰胺的制备

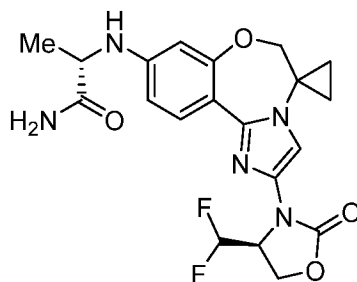


20 (S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5H-螺[苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓-6,1'-环丙烷]-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 2 与实施例 3。

MS m/z (ESI): 434.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 9

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-6H-螺[苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓-5,1'-环丙烷]-9-基)氨基)丙酰胺的制备

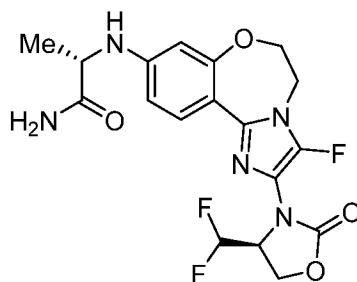


(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-6H-螺[苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓-5,1'-环丙烷]-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 2 与实施例 3。

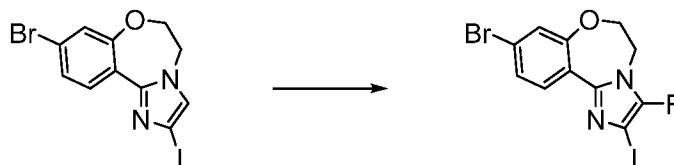
5 MS m/z (ESI): 434.1 [M+H]⁺.

实施例 10

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-3-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



10 第一步：9-溴-3-氟-2-碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓的制备

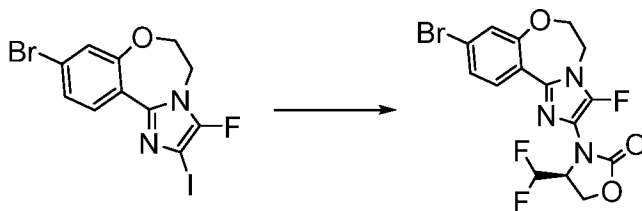


-78°C下，向 LDA (1.28 mL, 2.56 mmol)的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中，逐滴加入 9-溴-2-碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓 (500 mg, 1.28 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液，滴加完毕后，继续在-78°C下搅拌 30 分钟后，滴加 N-氟代苯磺酰胺 (806 mg, 2.56 mmol) 的四氢呋喃 (9 mL) 溶液，并在此温度下搅拌 30 分钟。反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭，二氯甲烷 (100 mL × 2) 萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析得到标题化合物 9-溴-3-氟-2-碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓 (150 mg, 29%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.31-4.34 (m, 2H), 4.43-4.48 (m, 2H), 7.19-7.34 (m, 2H), 8.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H);

MS m/z (ESI): 408.9 [M+H]⁺.

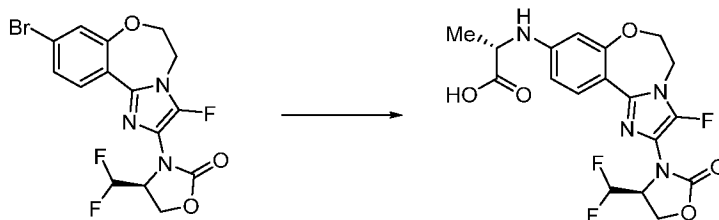
第二步：(S)-3-(9-溴-3-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮的制备



9-溴-3-氟-2-碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓 (100mg, 0.24 mmol), (S)-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮 (33.5 mg, 0.24 mmol), (1R,2R)-N¹,N²-二甲基环己烷-1,2-二胺(35 mg, 0.24 mmol), 碘化亚铜 (46 mg, 0.24 mmol), 磷酸钾(155 mg, 0.73 mmol), 混合于二甲亚砜 (10 mL) 中, 130°C下反应 3 小时。反应液冷却至室温, 加入 15%氨水, 搅拌 5 分钟, 用 EtOAc 萃取三次。合并有机相, 然后有机相用饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析得到标题化合物(S)-3-(9-溴-3-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮 (21 mg, 20%)。

- 10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.25-4.29 (m, 1H), 4.42-4.50 (m, 2H), 4.56-4.69 (m, 4H), 6.16-6.35 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H);
MS m/z (ESI): 417.9 [M+H]⁺.

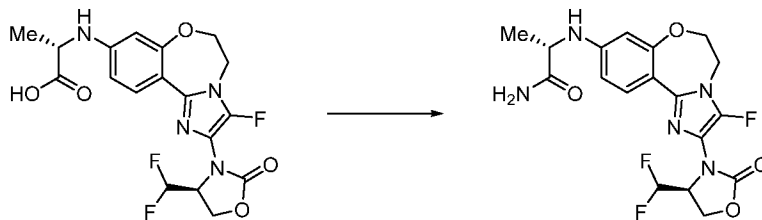
第三步: (2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-3-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)-L-丙氨酸的制备



- 15 (2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-3-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)-L-丙氨酸的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 427.1 [M+H]⁺.

- 20 第四步: (S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-3-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-3-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

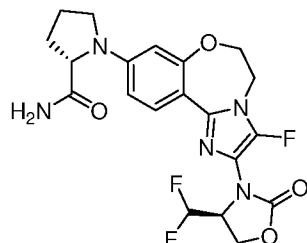
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.55 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.70-3.87 (m, 1H), 4.21

(d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 4.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.57-4.66 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 6.10-6.27 (m, 2H), 6.37-6.50 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

MS m/z (ESI): 426.1 $[M+H]^+$.

实施例 11

- 5 (S)-1-(2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-3-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

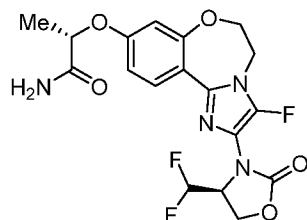


(S)-1-(2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-3-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备方法参照实施例 10。

- 10 MS m/z (ESI): 452.1 $[M+H]^+$.

实施例 12

- (S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-3-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氧代)丙酰胺的制备

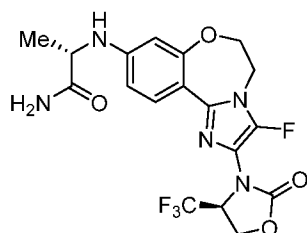


- 15 (S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-3-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氧代)丙酰胺的制备方法参照实施例 10。

MS m/z (ESI): 427.1 $[M+H]^+$.

实施例 13

- 20 (S)-2-((3-氟-2-((S)-2-羰基-4-(三氟甲基)噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备

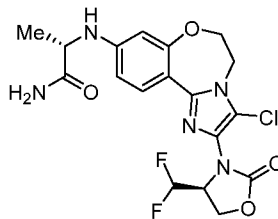


(S)-2-((3-氟-2-((S)-2-羰基-4-(三氟甲基)噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 10。

MS m/z (ESI): 444.1 $[M+H]^+$.

实施例 14

(S)-2-((3-氯-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



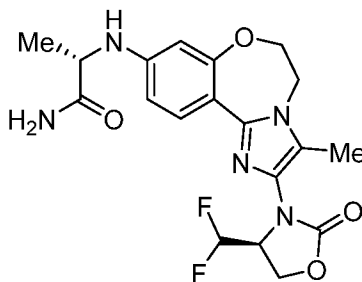
5 (S)-2-((3-氯-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 10。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.80-3.86 (m, 1H), 4.29-4.32 (m, 2H), 4.43-4.46 (m, 2H), 4.57-4.67 (m, 3H), 6.07-6.31 (m, 2H), 6.43-6.46 (m, 1H), 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H);

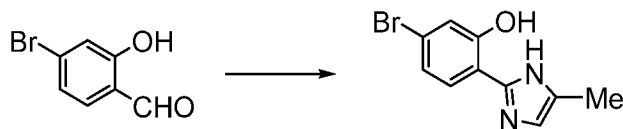
10 MS m/z (ESI): 442.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 15

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-3-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



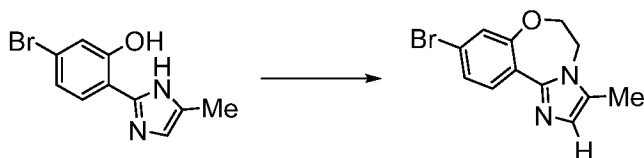
15 第一步: 5-溴-2-(5-甲基-1H-咪唑-2-基)苯酚的制备



往 4-溴-2-羟基苯(甲)醛 (5 g, 119 mmol) 的甲醇溶液 (100 mL) 中加入丙酮醛水溶液(40 wt.%, 80 mL), 然后在水浴下一边搅拌一边缓慢滴加氨水 (28 wt.%, 40 g), 滴加过程持续 30 分钟, 控制溶液温度不超过 40°C 。然后, 反应液在 75°C 下搅拌 2 小时, 冷却至室温后, 析出固体, 过滤得到标题化合物 5-溴-2-(5-甲基-1H-咪唑-2-基)苯酚 (3.6 g, 57%)。

MS m/z (ESI): 253.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

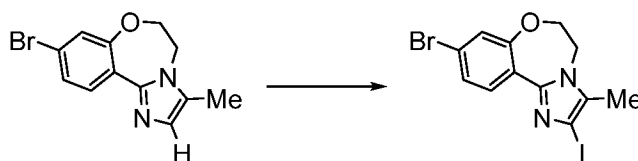
第二步: 9-溴-3-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓的制备



- 5-溴-2-(5-甲基-1H-咪唑-2-基)苯酚 (2.5 g, 9.8 mmol), 碳酸铯 (12.2g, 37.5 mmol), 1,2-二溴乙烷 (42.0 mL, 37.5 mmol) 混合于 DMF (30 mL) 中, 在 85°C 下搅拌过夜。反应冷却至室温后, 加入大量乙酸乙酯稀释。有机相用饱和食盐水洗涤多次, 然后硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析得到标题化合物 9-溴-3-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓 (0.92 g, 33%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.25 (s, 3H), 4.12-4.29 (m, 2H), 4.40-4.53 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 8.37 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H);
MS m/z (ESI): 279.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

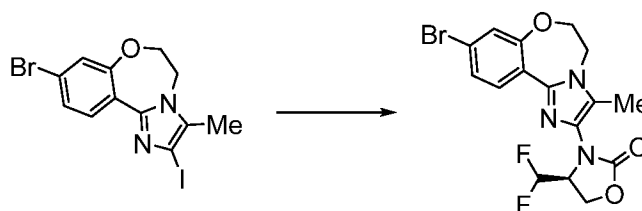
- 10 第三步: 9-溴-2-碘-3-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓的制备



9-溴-2-碘-3-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 404.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

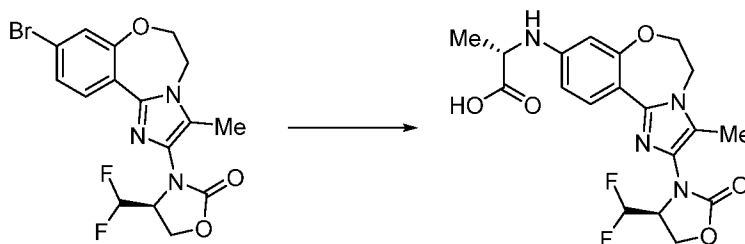
- 15 第四步: (S)-3-(9-溴-3-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮的制备



(S)-3-(9-溴-3-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮的制备方法参照实施例 1。

- 20 MS m/z (ESI): 414.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

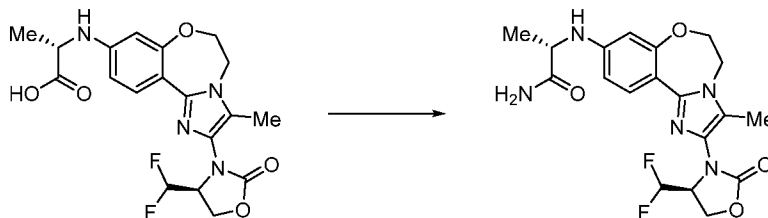
第五步: (2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-3-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)-L-丙氨酸的制备



(2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-3-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)-L-丙氨酸的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 423.1 [M+H]⁺.

5 第六步：(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-3-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的合成



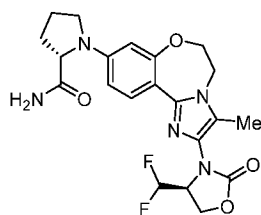
(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-3-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 3.68-3.75 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 2H), 4.32-4.35 (m, 2H), 4.45-4.61 (m, 3H), 6.10 (m, 2H), 6.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H).

MS m/z (ESI): 422.2 [M+H]⁺.

实施例 16

15 (S)-1-(2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-3-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备



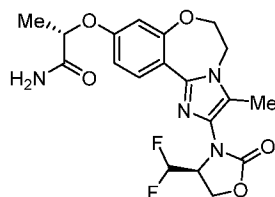
(S)-1-(2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-3-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 448.2 [M+H]⁺.

20

实施例 17

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-3-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氧代)丙酰胺的制备

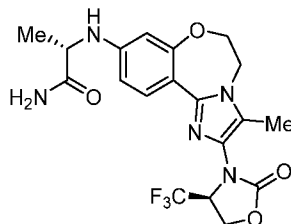


25 (S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-3-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氧代)丙酰胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 423.1 [M+H]⁺.

实施例 18

(S)-2-((3-甲基-2-((S)-2-羰基-4-(三氟甲基)噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



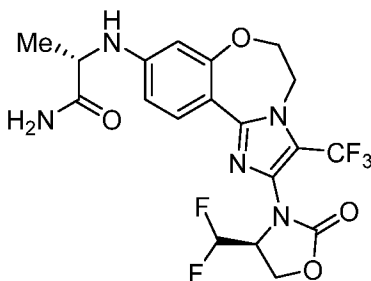
5

(S)-2-((3-甲基-2-((S)-2-羰基-4-(三氟甲基)噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 440.1 [M+H]⁺.

实施例 19

10 (S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-3-(三氟甲基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备

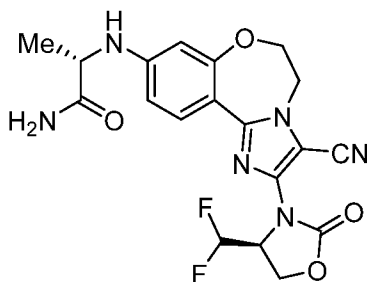


(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-3-(三氟甲基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 15。

15 MS m/z (ESI): 476.1 [M+H]⁺.

实施例 20

(S)-2-((3-氰基-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备

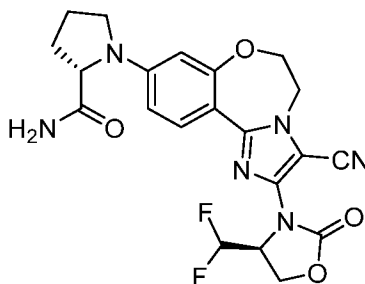


20 (S)-2-((3-氰基-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 433.1 [M+H]⁺.

实施例 21

(S)-1-(3-氰基-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备

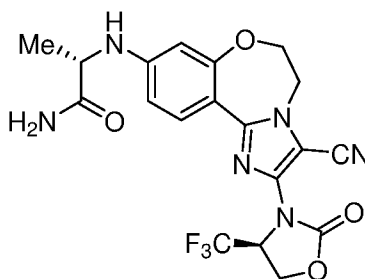


(S)-1-(3-氰基-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
5 并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 459.2 [M+H]⁺.

实施例 22

(S)-2-((3-氰基-2-((S)-2-羰基-4-(三氟甲基)噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



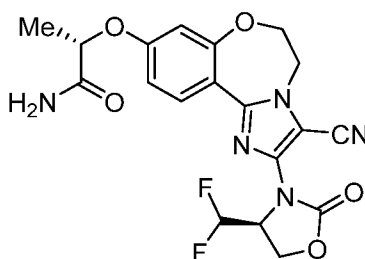
10

(S)-2-((3-氰基-2-((S)-2-羰基-4-(三氟甲基)噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 451.1 [M+H]⁺.

实施例 23

15 (S)-2-((3-氰基-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氧代)丙酰胺的制备



20

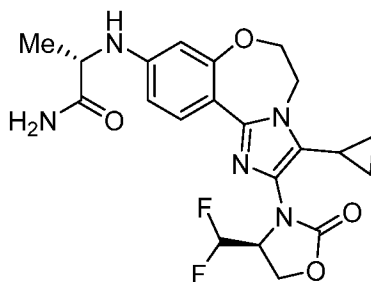
(S)-2-((3-氰基-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氧代)丙酰胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 434.1 [M+H]⁺.

实施例 24

(S)-2-((3-环丙基-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并

[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备

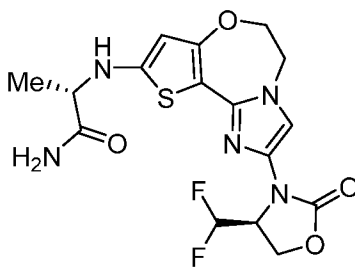


(S)-2-((3-环丙基-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 15。

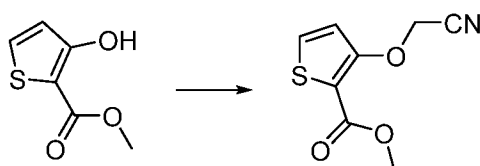
5 MS m/z (ESI): 448.2 [M+H]⁺.

实施例 25

(S)-2-((9-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-d]噻吩并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-2-基)氨基)丙酰胺的制备

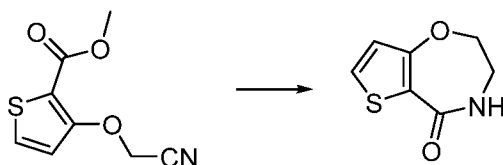


10 第一步: 甲基 3-(氰基甲氧基)噻吩-2-羧酸酯的制备



15 甲基 3-羟基噻吩-2-羧酸酯 (1.58 g, 10 mmol), 溴乙腈 (2.4 g, 20 mmol) 和碳酸铯 (9.77 g, 30 mmol) 加入到 DMF (40 mL) 中, 升温至 60°C 反应 2 h。冷却至室温, 往反应液中加入水 (200 mL), EA (200 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠水溶液 (200 mL × 3) 洗, 收集有机相, 减压浓缩后柱层析得到标题化合物甲基 3-(氰基甲氧基)噻吩-2-羧酸酯 (1.58 g, 80%)。

第二步: 3,4-二氢噻吩并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-5(2H)-酮的制备

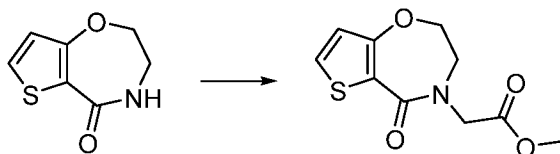


20 甲基 3-(氰基甲氧基)噻吩-2-羧酸酯 (1.58 g, 8 mmol), Raney-Ni (400 mg) 和氨水 (2 mL) 加入到乙醇 (100 mL) 中, 氢气氛围下 (50 psi), 升温至回流反应 5 h。冷却至室温, 过滤, 滤液浓缩后柱层析得到标题化合物 3,4-二氢噻吩并[2,3-f][1,4]

噁吡庚英-5(2H)-酮 (1 g, 74 %).

MS m/z (ESI): 170.2 [M+H]⁺.

第三步: 甲基 2-(5-羰基-2,3-二氢噻吩并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-4(5H)-基)乙酸酯的制备



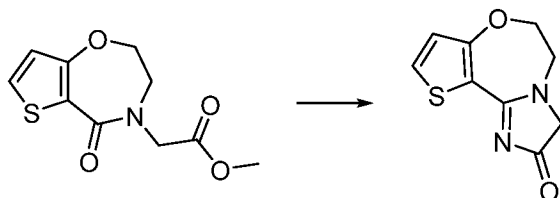
5

3,4-二氢噻吩并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-5(2H)-酮 (1 g, 5.91 mmol), 溴乙酸甲酯 (1.09 g, 7.09 mmol) 和碳酸钾 (1.63 g, 11.8 mmol) 加入到丙酮 (20 mL) 中, 升温至回流反应 3 h。冷却至室温, 浓缩反应液, DCM 与水分液, 有机相浓缩后柱层析得到标题化合物甲基 2-(5-羰基-2,3-二氢噻吩并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-4(5H)-基)乙酸酯 (1.21 g, 85 %).

10

MS m/z (ESI): 242.2 [M+H]⁺.

第四步: 5,6-二氢咪唑并[1,2-d]噻吩并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-9(8H)-酮的制备

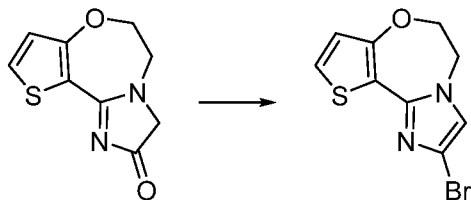


15

甲基 2-(5-羰基-2,3-二氢噻吩并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-4(5H)-基)乙酸酯 (1.21 g, 5.02 mmol), 氨水(5 mL) 加入到特戊醇 (25 mL) 中, 升温至 120°C 封管反应 5 h。冷却至室温, 浓缩反应液, DCM 与水分液, 有机相浓缩后柱层析得到标题化合物 5,6-二氢咪唑并[1,2-d]噻吩并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-9(8H)-酮 (521 mg, 50 %).

MS m/z (ESI): 209.2 [M+H]⁺.

第五步: 9-溴-5,6-二氢咪唑并[1,2-d]噻吩并[2,3-f][1,4]氧杂氮杂卓的制备



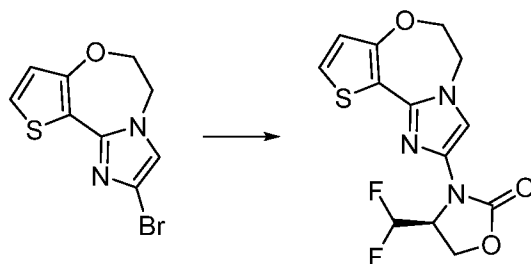
20

5,6-二氢咪唑并[1,2-d]噻吩并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-9(8H)-酮(521 mg, 2.50 mmol)溶于 1, 2-二氯乙烷 (15 mL)中, 氧溴化磷 (2.15 g, 7.50 mmol)加入到反应液中, 回流反应过夜。冷却至室温, 饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至中性, DCM 萃取, 有机相浓缩后柱层析得到标题化合物 9-溴-5,6-二氢咪唑并[1,2-d]噻吩并[2,3-f][1,4]氧杂氮杂卓 (407 mg, 60 %).

25

MS m/z (ESI): 271.1 [M+H]⁺.

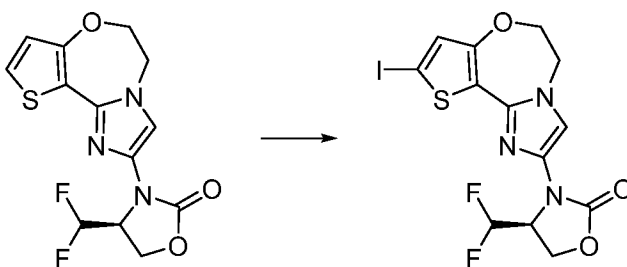
第六步: (S)-4-(二氟甲基)-3-(5,6-二氢咪唑并[1,2-d]噻吩并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-9-基)噁唑烷-2-酮的制备



(S)-4-(二氟甲基)-3-(5,6-二氢咪唑并[1,2-d]噻吩并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-9-基)噁唑烷-2-酮的制备参照实施例 21。

MS m/z (ESI): 328.1 [M+H]⁺.

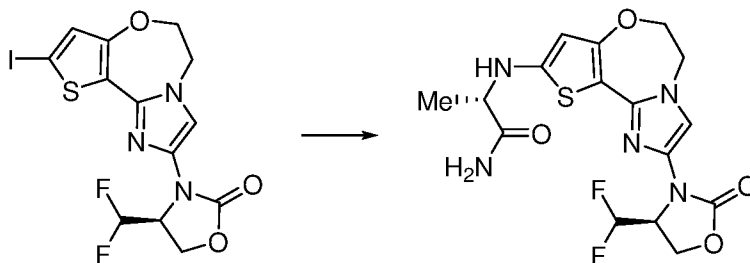
- 5 第七步: (S)-4-(二氟甲基)-3-(2-碘-5,6-二氢咪唑并[1,2-d]噻吩并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-9-基)噁唑烷-2-酮的制备



(S)-4-(二氟甲基)-3-(5,6-二氢咪唑并[1,2-d]噻吩并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-9-基)噁唑烷-2-酮 (327 mg, 1.0 mmol)溶于二氯甲烷 (5 mL) 和乙酸 (5 mL) 中, NIS (248 mg, 1.1 mmol) 加入到反应液中, 室温反应过夜。饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至中性, DCM 萃取, 有机相浓缩后柱层析得到标题化合物(S)-4-(二氟甲基)-3-(2-碘-5,6-二氢咪唑并[1,2-d]噻吩并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-9-基)噁唑烷-2-酮 (363 mg, 80%)。

MS m/z (ESI): 454.1 [M+H]⁺.

- 15 第八步: (S)-2-((9-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-d]噻吩并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-2-基)氨基)丙酰胺的制备



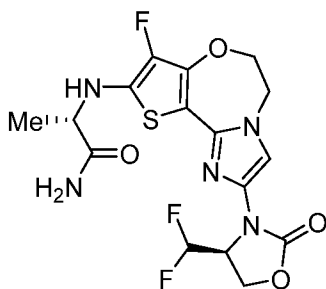
(S)-2-((9-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-d]噻吩并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-2-基)氨基)丙酰胺的制备参照实施例 1。

- 20 MS m/z (ESI): 414.1 [M+H]⁺.

实施例 26

(S)-2-((9-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-3-氟-5,6-二氢咪唑并[1,2-d]噻吩

并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-2-基)氨基)丙酰胺的制备

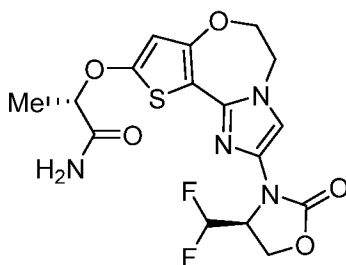


(S)-2-((9-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-3-氟-5,6-二氢咪唑并[1,2-d]噻吩并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-2-基)氨基)丙酰胺的制备参照实施例 25。

5 MS m/z (ESI): 432.1 [M+H]⁺.

实施例 27

(S)-2-((9-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-d]噻吩并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-2-基)氧代)丙酰胺的制备

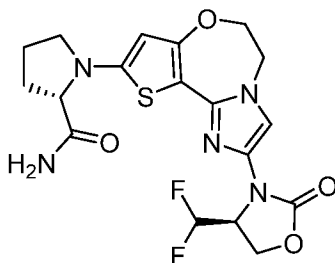


10 (S)-2-((9-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-d]噻吩并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-2-基)氧代)丙酰胺的制备参照实施例 25。

MS m/z (ESI): 415.1 [M+H]⁺.

实施例 28

15 (S)-1-(9-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-d]噻吩并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备



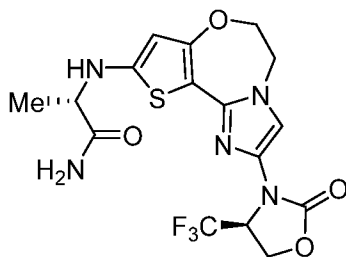
(S)-1-(9-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-d]噻吩并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备参照实施例 25。

MS m/z (ESI): 440.1 [M+H]⁺.

20

实施例 29

(S)-2-((9-((S)-2-羰基-4-(三氟甲基)噁唑烷-3-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-d]噻吩并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-2-基)氨基)丙酰胺的制备



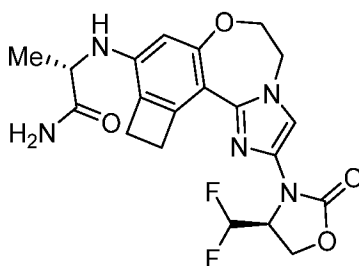
(S)-2-((9-((S)-2-氨基-4-(三氟甲基)噁唑烷-3-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-d]噻吩并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-2-基)氨基)丙酰胺的制备参照实施例 25。

MS m/z (ESI): 432.1 [M+H]⁺.

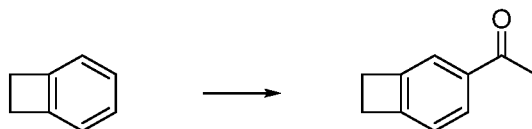
5

实施例 30

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-氨基噁唑烷-3-基)-5,6,10,11-四氢环丁二烯并[5,6]苯并[1,2-f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



第一步：1-(二环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-基)乙烷-1-酮的制备

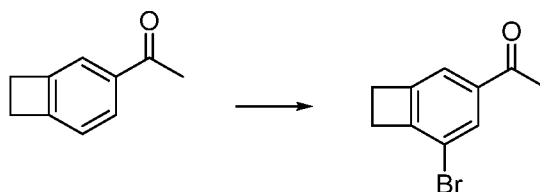


10

AlCl₃(3.33 g, 25 mmol) 混悬于硝基甲烷 (25 mL) 中, N₂ 氛围下, 冰浴, 滴加二环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯(2.08 g, 20 mmol)和乙酰氯(1.73 g, 22 mmol) 的硝基甲烷(25 mL)溶液, 自然升温至室温反应过夜。将反应液加入到 200 mL 的冰水中, DCM (200 mL × 2)萃取, 合并有机相减压浓缩后柱层析得到标题化合物 1-(二环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-基)乙烷-1-酮 (800 mg, 27%)。

15

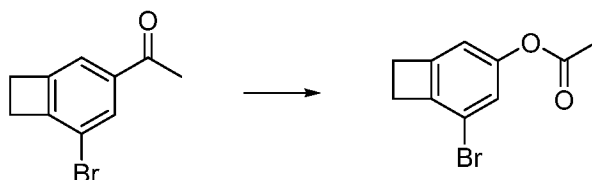
第二步：1-(5-溴二环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-基)乙烷-1-酮的制备



1-(二环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-基)乙烷-1-酮 (731 mg, 5 mmol)溶于乙酸 (20 mL)中, N₂ 氛围下, 滴加溴素 (878.9 mg, 5.5 mmol), 室温反应 3 h。浓缩反应液, DCM 与饱和碳酸氢钠水溶液分液, 有机相减压浓缩后柱层析得到标题化合物 1-(5-溴二环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-基)乙烷-1-酮 (900 mg, 80%)。

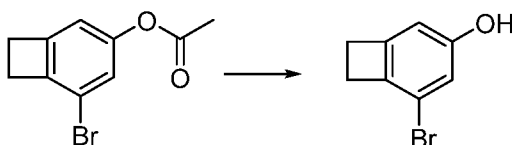
20

第三步：5-溴二环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-基乙酸酯的制备



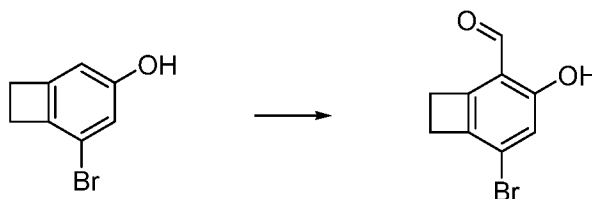
1--(5-溴二环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-基)乙烷-1-酮 (900 mg, 4 mmol) 和 *m*-CPBA (75%, 2.30 g, 10 mmol) 混合于 DCM (20 mL) 中, N₂ 氛围下, 回流反应过夜。冷却至室温, 过滤掉不溶物, 反应液饱和碳酸氢钠水溶液洗, 有机相减压浓缩后柱层析得到标题化合物 5-溴二环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-基乙酸酯(723 mg, 75%)。

第四步：5-溴二环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-醇的制备



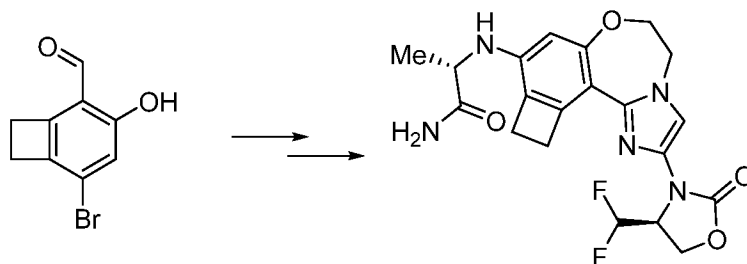
5-溴二环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-基乙酸酯(723 mg, 3 mmol)溶于甲醇(20 mL)中, 加入 5N 的氢氧化钠水溶液 (3 mL), 室温反应过夜。加入水 50 mL, 1N 盐酸调反应液 pH 至 5, DCM (50 mL × 2)萃取, 合并有机相减压浓缩后柱层析得到标题化合物 5-溴二环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-醇(567 mg, 95%)。

第五步：5-溴-3-羟基二环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-2-甲醛的制备



5-溴二环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-醇 (567.2 mg, 2.85 mmol), 氯化镁 (407 mg, 4.28 mmol) 和 TEA (1.15 g, 11.4 mmol) 加入到乙腈 (5 mL)中, 升温至 40°C 反应 30 min, 加入多聚甲醛(770 mg, 8.55 mmol), 80°C 反应过夜。冷却至室温, 加入水 50 mL, 4 N 盐酸调反应液 pH 至 5, DCM (50 mL × 2)萃取, 合并有机相减压浓缩后柱层析得到标题化合物 5-溴-3-羟基二环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-2-甲醛(517.6 mg, 80%)。

第六步：(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6,10,11-四氢环丁二烯并[5,6]苯并[1,2-f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备

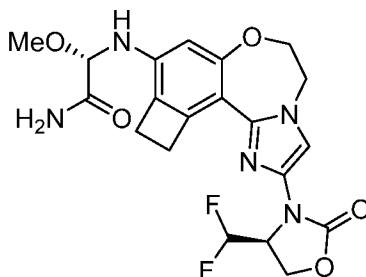


(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6,10,11-四氢环丁二烯并[5,6]苯并[1,2-f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备参照实施例 1。
MS m/z (ESI): 434.2 [M+H]⁺.

5

实施例 31

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6,10,11-四氢环丁二烯并[5,6]苯并[1,2-f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-2-甲氧基乙酰胺的制备



(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6,10,11-四氢环丁二烯并[5,6]苯并[1,2-f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-2-甲氧基乙酰胺的制备参照实施例 30。

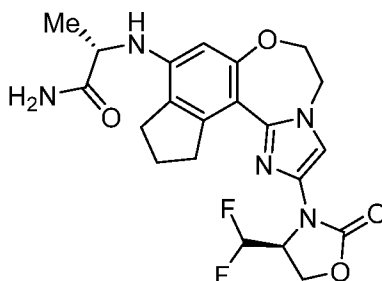
10

MS m/z (ESI): 450.1 [M+H]⁺.

实施例 32

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6,11,12-四氢-10H-咪唑并[1,2-d]茚并[4,5-f][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备

15



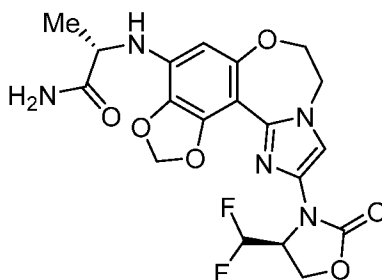
(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6,11,12-四氢-10H-咪唑并[1,2-d]茚并[4,5-f][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备参照实施例 30。

MS m/z (ESI): 448.1 [M+H]⁺.

20

实施例 33

(S)-2-((11-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-7,8-二氢-[1,3]二噁唑并[4',5':5,6]苯并[1,2-f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-4-基)氨基)丙酰胺的制备

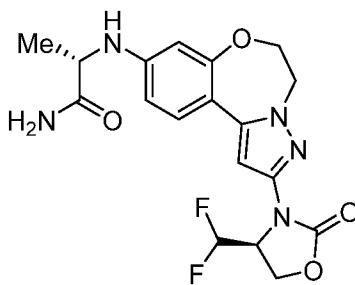


(S)-2-((11-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-7,8-二氢-[1,3]二噁唑并[4',5':5,6]苯并[1,2-f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-4-基)氨基)丙酰胺的制备参照实施例 30。

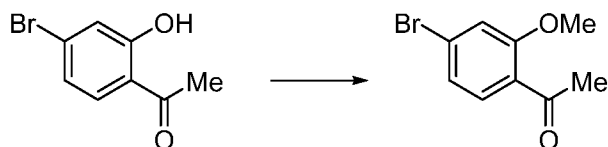
5 MS m/z (ESI): 452.1 [M+H]⁺.

实施例 34

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]吡唑并[1,5-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



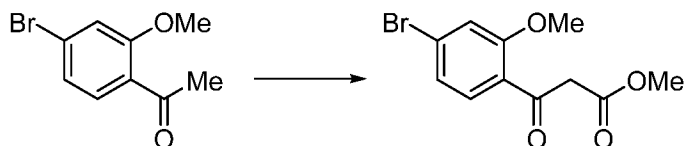
10 第一步: 1-(4-溴-2-甲氧苯基)乙烷-1-酮的制备



1-(4-溴-2-羟基苯基)乙烷-1-酮 (5.00 g, 23.3 mmol), 碳酸钾 (4.82 g, 35.0 mmol) 和碘甲烷 (2.94 mL, 46.5 mmol) 混合在 DMF (60 mL) 中, 室温下搅拌 3 小时。加入水, 析出固体, 干燥得标题化合物 1-(4-溴-2-甲氧苯基)乙烷-1-酮 (5.3 g, 99%)。

15

第二步: 甲基 3-(4-溴-2-甲氧苯基)-3-羰基丙酸酯的制备



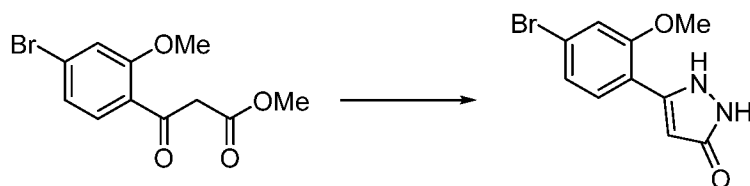
氮气保护下, 往 NaH (1.75 g, 43.7 mmol) 的 THF (40 mL) 悬浊液中加入碳酸二甲酯 (2.76 mL, 32.7 mmol), 升温至 70°C, 缓慢滴入 1-(4-溴-2-甲氧苯基)乙烷-1-酮 (2.50 g, 10.9 mmol) 的 THF 溶液 (10 mL), 滴完后, 在该温度下继续搅拌 3 小时。冷却, 加入 1 M HCl 溶液, 体系呈酸性, 用乙酸乙酯萃取多次。有机相合并后, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析得到标题化合物甲基 3-(4-溴-2-甲氧苯

20

基)-3-羰基丙酸酯 (2.2 g, 70%)。

MS m/z (ESI): 227.0 [M+H]⁺.

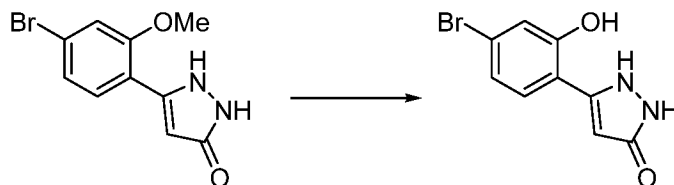
第三步: 5-(4-溴-2-甲氧苯基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮的制备



- 5 往甲基 3-(4-溴-2-甲氧苯基)-3-羰基丙酸酯 (1.20 g, 4.18 mmol) 的乙醇溶液 (50 mL) 中加入水合肼溶液 (80 wt.%, 3 mL), 然后在回流状态下, 搅拌 1 小时。冷却, 加水析出固体 5-(4-溴-2-甲氧苯基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮 600 mg。滤液浓缩, 柱层析, 得到标题化合物 5-(4-溴-2-甲氧苯基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮 400 mg。二者合并后, 共获得标题化合物 5-(4-溴-2-甲氧苯基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮 (1.0 g, 89%)。

MS m/z (ESI): 269.0 [M+H]⁺.

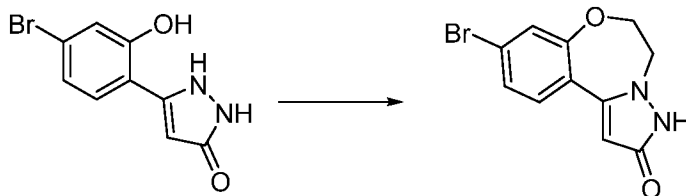
第四步: 5-(4-溴-2-羟基苯基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮的制备



- 15 5-(4-溴-2-甲氧苯基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮 (100 mg, 0.372 mmol) 与 BBr₃ 的 DCM 溶液 (1 M, 4 mL) 混合, 在室温下搅拌过夜, 减压除去有机溶剂, 粗品 5-(4-溴-2-羟基苯基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 255.0 [M+H]⁺.

第五步: 9-溴-5,6-二氢苯并[f]吡唑并[1,5-d][1,4]噁吡庚英-2(3H)-酮的制备

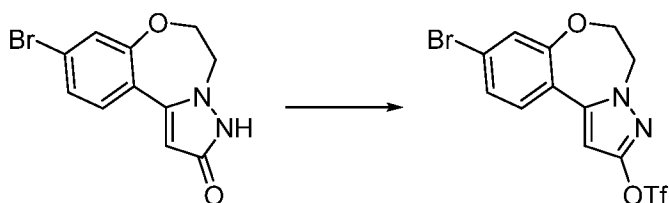


- 20 上述粗品溶于 DMF (4 mL) 中, 依次加入 1,2-二溴乙烷 (70 mg, 0.372 mmol), 碳酸钾 (515 mg, 3.72 mmol), 然后在 60°C 下搅拌 1 小时, 在 75°C 下搅拌 1 小时, 在 90°C 下搅拌 1 小时。冷却, 用乙酸乙酯稀释, 然后用饱和食盐水洗涤多次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析, 得到标题化合物 9-溴-5,6-二氢苯并[f]吡唑并[1,5-d][1,4]噁吡庚英-2(3H)-酮 (44 mg, 两步收率: 42%)。

- 25 MS m/z (ESI): 281.0 [M+H]⁺.

第六步: 9-溴-5,6-二氢苯并[f]吡唑并[1,5-d][1,4]噁吡庚英-2-基三氟甲磺酸酯的制

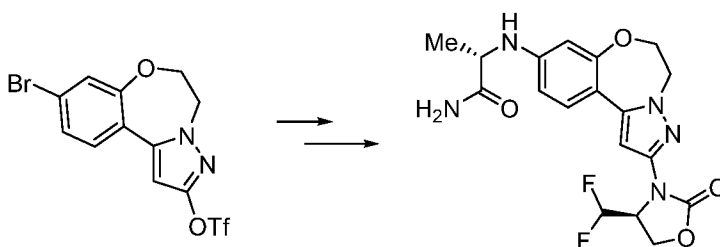
备



冰水浴下，往 9-溴-5,6-二氢苯并[f]吡啶并[1,5-d][1,4]噻吡庚英-2(3H)-酮 (40 mg, 0.142 mmol) 的吡啶溶液 (1 mL) 中滴入三氟甲磺酸酐 (48 mg, 0.171 mmol)，
5 然后在室温下搅拌 2 小时。减压除去有机溶剂，柱层析，得到标题化合物 9-溴-5,6-二氢苯并[f]吡啶并[1,5-d][1,4]噻吡庚英-2-基三氟甲磺酸酯 (42 mg, 71%)。

MS m/z (ESI): 412.9 [M+H]⁺.

第七步：(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]吡啶并[1,5-d][1,4]噻吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



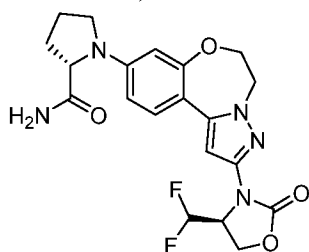
10

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]吡啶并[1,5-d][1,4]噻吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 408.1 [M+H]⁺.

实施例 35

15 (S)-1-(2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]吡啶并[1,5-d][1,4]噻吡庚英-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺



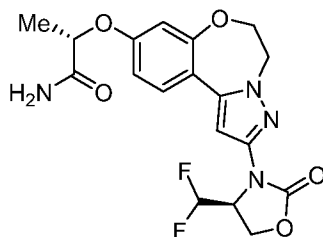
(S)-1-(2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]吡啶并[1,5-d][1,4]噻吡庚英-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备方法参照实施例 34。

20

MS m/z (ESI): 434.2 [M+H]⁺.

实施例 36

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]吡啶并[1,5-d][1,4]噻吡庚英-9-基)氧代)丙酰胺



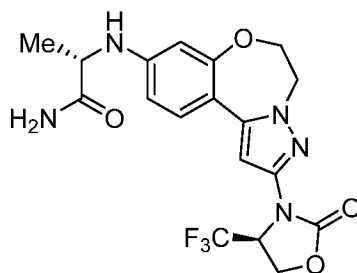
(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]吡唑并[1,5-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氧代)丙酰胺的制备方法参照实施例 34。

MS m/z (ESI): 409.1 [M+H]⁺.

5

实施例 37

(S)-2-((2-((S)-2-羰基-4-(三氟甲基)噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]吡唑并[1,5-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺



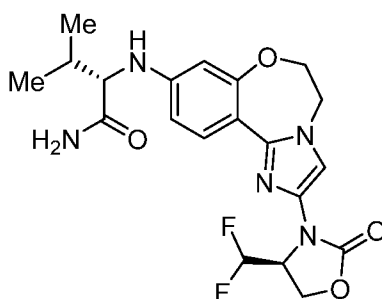
(S)-2-((2-((S)-2-羰基-4-(三氟甲基)噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]吡唑并[1,5-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 34。

10

MS m/z (ESI): 426.1 [M+H]⁺.

实施例 38

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-3-甲基丁酰胺的制备



15

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-3-甲基丁酰胺的制备方法参照实施例 1。

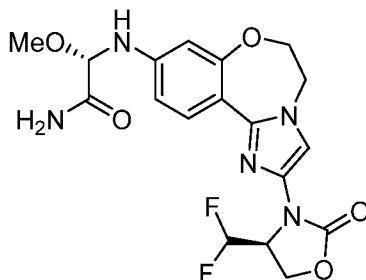
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.09 (t, *J* = 6.1 Hz, 6H), 2.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 19.3 Hz, 4H), 4.68-4.60 (m, 3H), 6.27 (s, 1H), 6.43-6.78 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H);

20

MS m/z (ESI): 436.1 [M+H]⁺.

实施例 39

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-2-甲氧基乙酰胺的制备

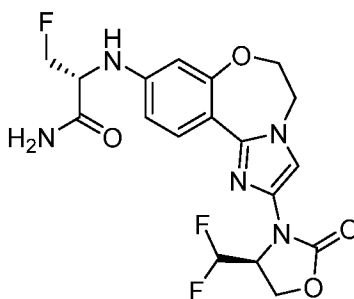


(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-2-甲氧基乙酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 424.1 [M+H]⁺.

实施例 40

(R)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-3-氟丙酰胺的制备



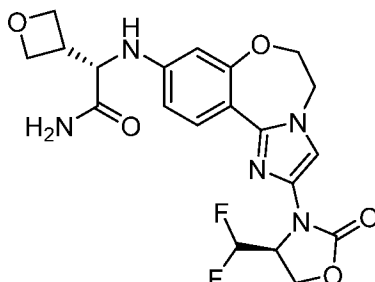
10

(R)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-3-氟丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 426.1 [M+H]⁺.

实施例 41

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-2-(噁丁环-3-基)乙酰胺的制备



20

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-2-(噁丁环-3-基)乙酰胺的制备方法参照实施例 1。

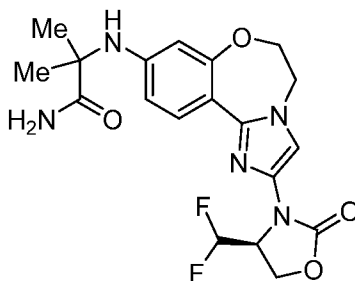
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.26-3.33 (m, 2H), 4.08 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.22-4.25 (m, 2H), 4.29-4.31 (m, 2H), 4.40-4.50 (m, 5H), 4.61-4.69 (m, 1H), 6.18 (d,

$J = 2.2$ Hz, 1H), 6.44-6.50 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H);

MS m/z (ESI): 450.1 $[M+H]^+$.

实施例 42

(S)-2-((2-(4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁
5 吡庚英-9-基)氨基)-2-甲基丙酰胺的制备



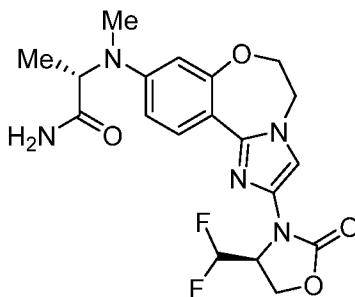
(S)-2-((2-(4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]
噁吡庚英-9-基)氨基)-2-甲基丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1.50 (s, 6H), 4.31-4.36 (m, 2H), 4.38-4.43 (m,
10 2H), 4.61-4.65 (m, 2H), 4.95 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.64-6.81
(m, 2H), 7.17 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H);

MS m/z (ESI): 422.1 $[M+H]^+$.

实施例 43

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]
15 噁吡庚英-9-基)(甲基)氨基)丙酰胺的制备



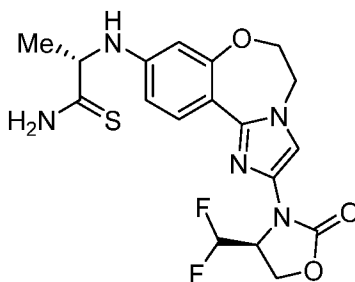
(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)(甲基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 1.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.90 (s, 3H), 4.37-4.64
20 (m, 7H), 4.96 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.46-6.74 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 9.2$
Hz, 1H);

MS m/z (ESI): 422.1 $[M+H]^+$.

实施例 44

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]
25 噁吡庚英-9-基)氨基)丙硫代酰胺的制备



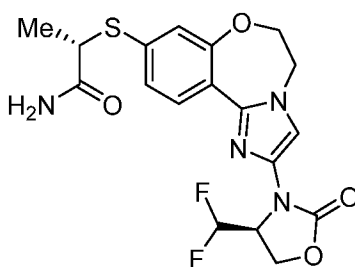
(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙硫代酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 424.1 [M+H]⁺.

5

实施例 45

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)硫代)丙酰胺的制备



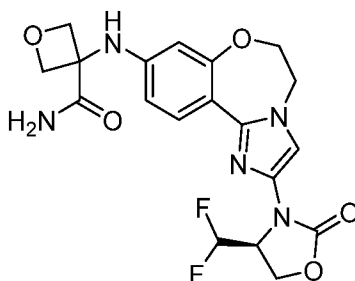
(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)硫代)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

10

MS m/z (ESI): 425.1 [M+H]⁺.

实施例 46

(S)-3-((2-(4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)噁丁环-3-甲酰胺的制备



(S)-3-((2-(4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)噁丁环-3-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

15

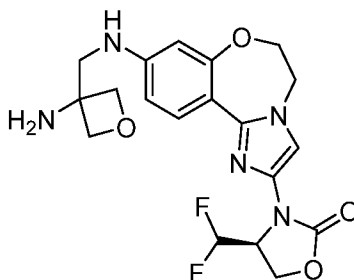
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.35 (m, 4H), 4.63 (m, 4H), 4.90 (m, 1H), 5.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 6.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H);

20

MS m/z (ESI): 436.1 [M+H]⁺.

实施例 47

(S)-3-(9-(((3-氨基噁丁环-3-基)甲基)氨基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮的制备



(S)-3-(9-(((3-氨基噁丁环-3-基)甲基)氨基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮的制备方法参照实施例 1。

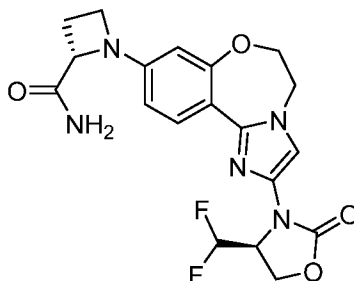
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 3.35 (s, 2H), 4.24 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 4.30 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 4.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.45-4.60 (m, 5H), 6.22 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.27-6.71 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H);

MS m/z (ESI): 422.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

实施例 48

(S)-1-(2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)吡啶-2-甲酰胺的制备



(S)-1-(2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)吡啶-2-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

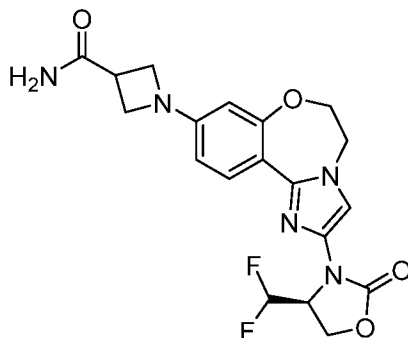
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 2.30-2.40 (m, 1H), 2.52-2.58 (m, 1H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.91-3.96 (m, 1H), 4.22-4.27 (m, 2H), 4.28-4.34 (m, 2H), 4.48-4.59 (m, 2H), 4.79-4.85 (m, 2H), 6.00 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.20-6.22 (m, 1H), 6.37-6.65 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

20

MS m/z (ESI): 420.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 49

(S)-1-(2-(4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)吡啶-3-甲酰胺的制备



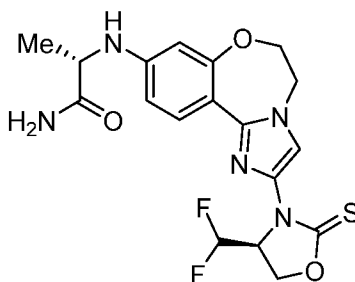
(S)-1-(2-(4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)吡丁啉-3-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 3.42-3.49 (m, 1H), 3.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.23-4.27 (m, 2H), 4.29-4.33 (m, 2H), 4.50-4.58 (m, 3H), 5.97 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.17-6.20 (m, 1H), 6.36-6.64 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H);

MS m/z (ESI): 420.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 50

10 (S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-硫代噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备

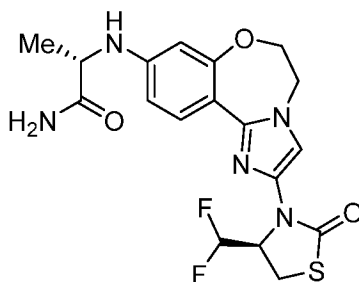


(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-硫代噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

15 MS m/z (ESI): 424.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

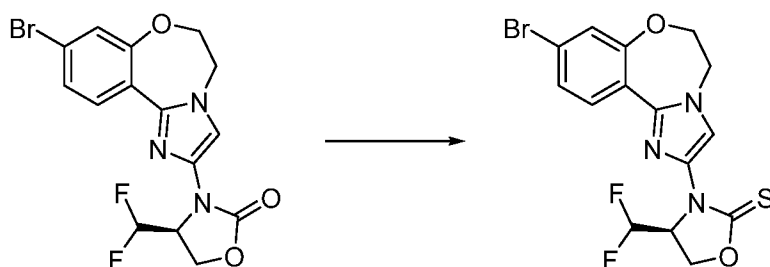
实施例 51

(S)-2-((2-((R)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



20 第一步: (S)-3-(9-溴-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-4-(二氟甲基)

噻唑烷-2-硫酮的制备

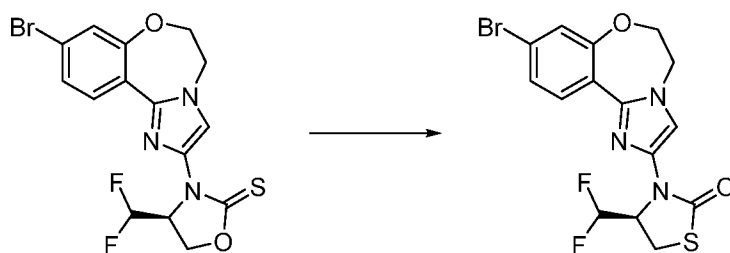


向 (S)-3-(10-溴-6,7-二氢-5H-苯并[b]咪唑并[2,1-d][1,5]噻唑辛因-2-基)-4-(二氟甲基)噻唑烷-2-酮 (100 mg, 0.25 mmol) 的甲苯溶液 (10 mL) 中加入劳森试剂 (1.01 g, 2.5 mmol), 微波 140°C 反应三小时。冷却至室温后过滤, 滤饼用 EtOAc (20 mL) 洗涤, 滤液经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析得到标题化合物 (S)-3-(9-溴-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噻唑庚英-2-基)-4-(二氟甲基)噻唑烷-2-硫酮 (42 mg, 40%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.43-4.52 (m, 4H), 4.79-4.86 (m, 2H), 5.24-5.35 (m, 1H), 6.57-6.85 (m, 1H), 7.23-7.38 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H);

MS *m/z* (ESI): 416.1 [M+H]⁺.

第二步: (R)-3-(9-溴-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噻唑庚英-2-基)-4-(二氟甲基)噻唑烷-2-酮的制备



15

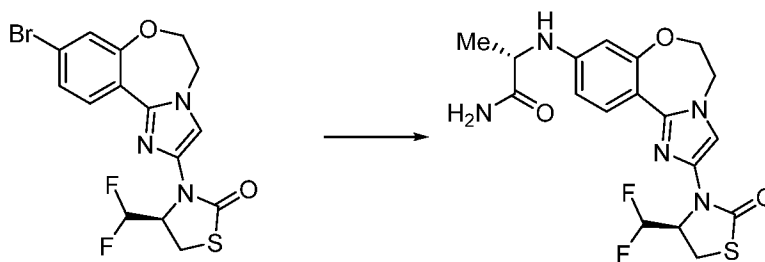
(S)-3-(10-溴-6,7-二氢-5H-苯并[b]咪唑并[2,1-d][1,5]噻唑辛因-2-基)-4-(二氟甲基)噻唑烷-2-硫酮 (33 mg, 0.079 mmol) 的甲苯溶液 (1 mL) 中, 加入二氯(对甲基异丙基苯基)钨(II)二聚体 (14.7 mg, 0.024 mmol), 2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯 (9.7 mg, 0.024 mmol), 空气氛围下 110°C 反应 12 小时。反应冷却至室温, EtOAc 稀释, 有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析得到标题化合物 (R)-3-(9-溴-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噻唑庚英-2-基)-4-(二氟甲基)噻唑烷-2-酮 (26 mg, 79%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.57-3.72 (m, 2H), 4.28-4.41 (m, 2H), 4.44-4.47 (m, 2H) 5.14-5.24 (m, 1H), 6.29-6.67 (m, 1H), 7.14-7.25 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H);

25

MS *m/z* (ESI): 416.1 [M+H]⁺.

第三步: (S)-2-((2-((R)-4-(二氟甲基)-2-羰基噻唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



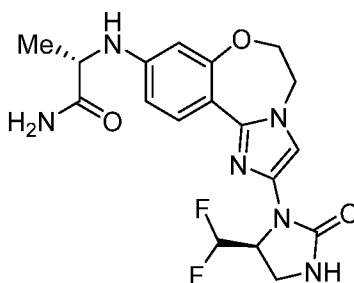
(R)-3-(9-溴-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-4-(二氟甲基)噻唑烷-2-酮 (26 mg, 0.062 mmol), L-丙氨酸 (19.5 mg, 0.22 mmol), 碘化亚铜 (6 mg, 0.03 mmol), 磷酸钾 (40 mg, 0.19 mmol), 混合于二甲亚砜 (3 mL) 中, 反应体系用氮气置换空气三次, 100°C 下反应 12 小时, 冷却至室温, 加入氯化铵 (20 mg, 0.37 mmol), 三乙胺 (95 mg, 0.94 mmol), 搅拌 5 分钟, 加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (212 mg, 0.56 mmol), 室温搅拌 2 小时, 过滤, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 乙酸乙酯萃取三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析得到标题化合物 (S)-2-((2-((R)-4-(二氟甲基)-2-羰基噻唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺 (15 mg, 56%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.57-3.61 (m, 1H), 3.83-3.87 (m, 2H), 4.33-4.41 (m, 4H), 5.12-5.19 (m, 1H), 6.15-6.17 (m, 1H), 6.47-6.52 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H);

MS *m/z* (ESI): 424.1 [M+H]⁺.

实施例 52

(S)-2-((2-((S)-5-(二氟甲基)-2-羰基咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备

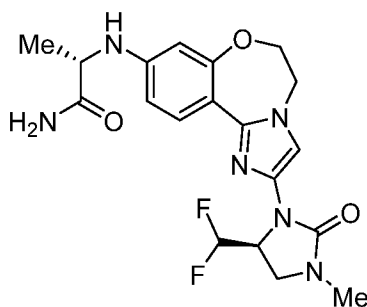


(S)-2-((2-((S)-5-(二氟甲基)-2-羰基咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 51。

MS *m/z* (ESI): 407.2 [M+H]⁺.

实施例 53

(S)-2-((2-((S)-5-(二氟甲基)-3-甲基-2-羰基咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



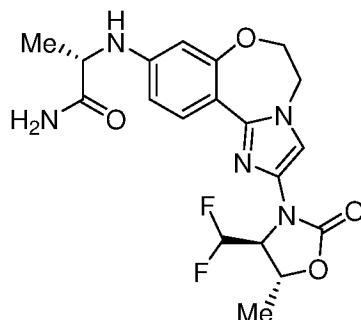
(S)-2-((2-((S)-5-(二氟甲基)-3-甲基-2-羰基咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 51。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.62-3.68 (m, 2H), 3.79-3.85 (m, 1H), 4.27-4.30 (m, 2H), 4.35-4.37 (m, 2H), 4.63-4.69 (m, 1H), 6.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.34-6.62 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H);

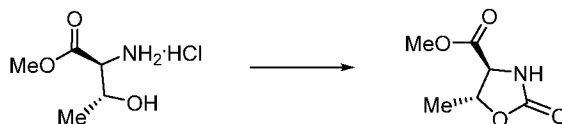
MS m/z (ESI): 421.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 54

(S)-2-((2-((4S,5R)-4-(二氟甲基)-5-甲基-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



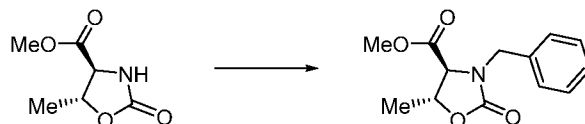
第一步：甲基 (4S,5R)-5-甲基-2-羰基噁唑烷-4-羧酸酯的制备



甲基 L-苏氨酸酯盐酸盐 (500 mg, 2.95 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL) 中，冰水浴冷却至 0°C ，加入三光气 (289 mg, 0.97 mmol)，滴加三乙胺 (895 mg, 8.84 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液，滴毕后 0°C 下反应 1 小时，加入水，用二氯甲烷萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩有机溶剂后粗品柱层析纯化得标题化合物甲基 (4S,5R)-5-甲基-2-羰基噁唑烷-4-羧酸酯 (251 mg, 53%)。

MS m/z (ESI): 160.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

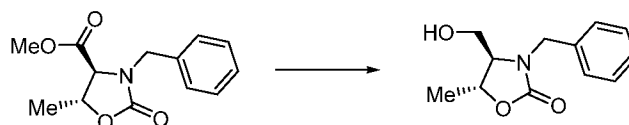
第二步：甲基 (4S,5R)-3-苯甲基-5-甲基-2-羰基噁唑烷-4-羧酸酯的制备



5 甲基 (4S,5R)-5-甲基-2-羰基噁唑烷-4-羧酸酯(200 mg, 1.26 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 冷却至-15℃, 加入 NaH (60%煤油中, 50 mg, 1.26 mmol), 并在此温度下搅拌一小时, 加入苄溴 (322 mg, 1.89 mmol) 后, 继续搅拌 2 小时, 加入水淬灭反应, 用二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩有机溶剂后粗品柱层析纯化得标题化合物甲基 (4S,5R)-3-苄甲基-5-甲基-2-羰基噁唑烷-4-羧酸酯 (260 mg, 83%)。

MS m/z (ESI): 250.1 [M+H]⁺.

第三步: (4R,5R)-3-苄甲基-4-(羟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮的制备



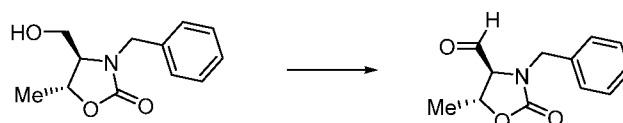
10

(4S,5R)-3-苄甲基-5-甲基-2-羰基噁唑烷-4-羧酸酯 (260 mg, 1.0 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 冰水浴冷却至 0℃, 分批加入硼氢化钠 (11 mg, 3.1 mmol), 逐渐升温至室温反应 2 小时, 浓缩反应液后粗品经柱层析纯化得到标题化合物 (4R,5R)-3-苄甲基-4-(羟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮 (180 mg, 78%)。

15

MS m/z (ESI): 222.1 [M+H]⁺.

第四步: (4S,5R)-3-苄甲基-5-甲基-2-羰基噁唑烷-4-甲醛的制备

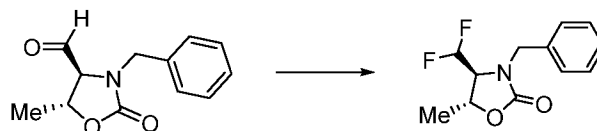


20

(4R,5R)-3-苄甲基-4-(羟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮 (180 mg, 0.81 mmol), IBX (683 mg, 2.44 mmol) 混合于乙酸乙酯 (10 mL) 中, 氮气保护下, 85℃下反应 3h。冷却后过滤反应液, 减压浓缩反应液后得到 (4S,5R)-3-苄甲基-5-甲基-2-羰基噁唑烷-4-甲醛粗品 178 mg, 直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 220.2 [M+H]⁺.

第五步: (4S,5R)-3-苄甲基-4-(二氟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮的制备



25

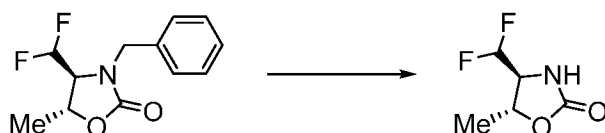
(4S,5R)-3-苄甲基-5-甲基-2-羰基噁唑烷-4-甲醛 (178 mg, 0.81 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 氮气保护下, 冰水浴冷却至 0℃, DAST (262 mg, 1.62 mmol) 滴加至反应液中, 自然升温至室温反应 3h。将反应液缓慢滴加到预冷好的饱和

碳酸氢钠水溶液中。用二氯甲烷 (20 mL×2) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩有机溶剂后柱层析分离得到标题化合物 (4S,5R)-3-苯甲基-4-(二氟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮 (110 mg, 两步收率 56%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 3.27-3.33 (m, 1H),
5 4.16-4.20 (m, 1H), 4.41-4.64 (m, 1H), 4.91 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.56-5.88 (m, 1H),
7.27-7.44 (m, 5H);

MS *m/z* (ESI): 242.1 [M+H]⁺.

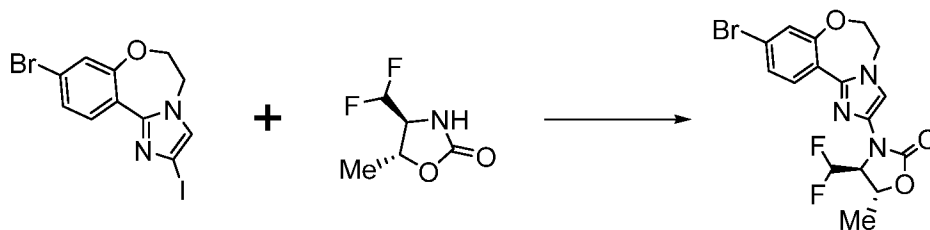
第六步: (4S,5R)-4-(二氟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮的制备



10 (4S,5R)-3-苯甲基-4-(二氟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮 (110 mg, 0.46 mmol) 溶于均三甲苯 (2 mL) 中, 加入甲磺酸 (438 mg, 4.56 mmol), 加热至 135°C, 反应 5 小时。反应冷却至室温, 将反应液缓慢滴加到预冷好的饱和碳酸氢钠水溶液中。用二氯甲烷 (20 mL×2) 萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩有机溶剂后柱层析分离得到标题化合物(4S,5R)-4-(二氟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮粗品
15 mg, 直接用于下步反应。

MS *m/z* (ESI): 152.1 [M+H]⁺.

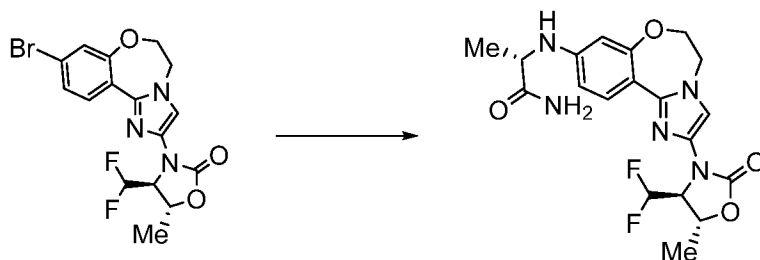
第七步: (4S,5R)-3-(9-溴-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁唑庚英-2-基)-4-(二氟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮的制备



20 9-溴-2-碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓 (100mg, 0.25 mmol), (4S,5R)-4-(二氟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮 (38.5 mg, 0.25 mmol), (1R,2R)-N¹,N²-二甲基环己烷-1,2-二胺(22 mg, 0.15 mmol), 碘化亚铜 (14 mg, 0.08 mmol), 磷酸钾(108 mg, 0.51 mmol), 混合于二甲亚砜 (3 mL) 中, 130°C下反应 3 小时。反应冷却至室温, 加入 15%氨水 (5 mL), 搅拌 5 分钟, 用乙酸乙酯萃取三次。合并
25 有机相, 然后有机相用饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩有机溶剂后柱层析得到标题化合物(S)-3-(9-溴-3-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁唑庚英-2-基)-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮 (61 mg, 57%)。

MS *m/z* (ESI): 414.2 [M+H]⁺.

30 第八步: (S)-2-((2-((4S,5R)-4-(二氟甲基)-5-甲基-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁唑庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



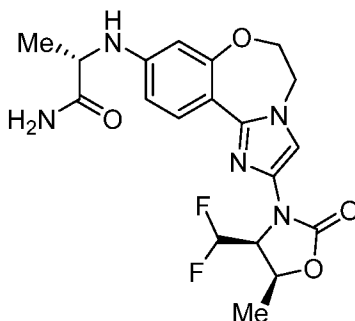
(4S,5R)-3-(9-溴-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁唑庚英-2-基)-4-(二氟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮 (61 mg, 0.15mmol), L-丙氨酸 (39 mg, 0.44 mmol), 碘化亚铜 (14 mg, 0.07 mmol), 磷酸钾 (94 mg, 0.44 mmol), 混合于二甲亚砜 (5 mL) 中, 反应体系用氮气置换空气三次, 100℃下反应 5 小时, 冷却至室温, 加入氯化铵 (47 mg, 0.88 mmol), 三乙胺 (223 mg, 2.21 mmol), 搅拌 5 分钟, 加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯 (505 mg, 1.33 mmol), 室温搅拌 2 小时, 过滤, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 乙酸乙酯萃取三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩有机溶剂后柱层析分离得到标题化合物 (S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-6,7-二氢-5H-苯并[b]咪唑并[2,1-d][1,5]噁唑辛因-10-基)氨基)丙酰胺 (33 mg, 53%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.53 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 3.79-3.85 (m, 1H), 4.32-4.39 (m, 4H), 4.46-4.55 (m, 1H), 4.93-4.95 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.39-6.72 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H);

MS m/z (ESI): 422.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 55

(R)-2-((2-((4S,5R)-4-(二氟甲基)-5-甲基-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁唑庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备

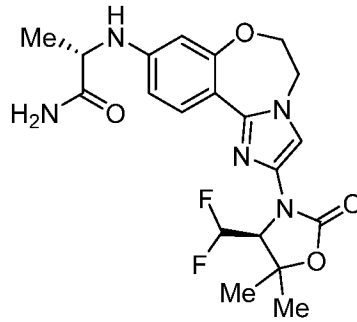


(R)-2-((2-((4S,5R)-4-(二氟甲基)-5-甲基-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁唑庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 54。

MS m/z (ESI): 422.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 56

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-5,5-二甲基-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁唑庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



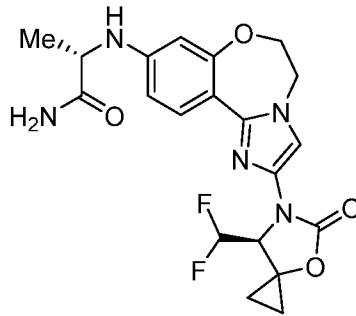
(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-5,5-二甲基-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁唑庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 54。

MS m/z (ESI): 436.2 [M+H]⁺.

5

实施例 57

(S)-2-((2-((S)-7-(二氟甲基)-5-羰基-4-氧杂-6-氮杂螺[2.4]庚烷-6-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁唑庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



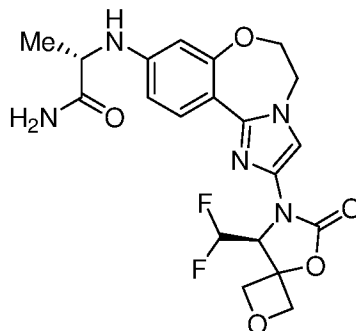
(S)-2-((2-((S)-7-(二氟甲基)-5-羰基-4-氧杂-6-氮杂螺[2.4]庚烷-6-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁唑庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 54。

10

MS m/z (ESI): 434.2 [M+H]⁺.

实施例 58

(S)-2-((2-((S)-8-(二氟甲基)-6-羰基-2,5-二氧杂-7-氮杂螺[3.4]辛烷-7-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁唑庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



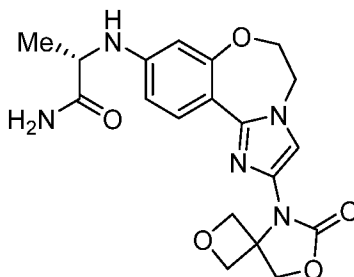
15

(S)-2-((2-((S)-8-(二氟甲基)-6-羰基-2,5-二氧杂-7-氮杂螺[3.4]辛烷-7-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁唑庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 54。

MS m/z (ESI): 450.2 [M+H]⁺.

实施例 59

(S)-2-((2-(6-羰基-2,7-二氧杂-5-氮杂螺[3.4]辛烷-5-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



5

(S)-2-((2-(6-羰基-2,7-二氧杂-5-氮杂螺[3.4]辛烷-5-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

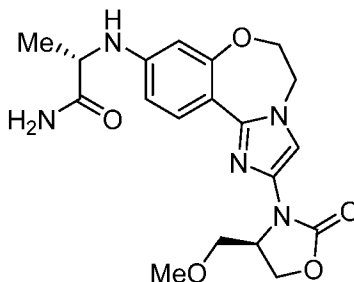
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.69-3.77 (m, 1H), 4.27-4.38 (m, 4H), 4.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 5.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.10 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.33-6.38 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H);

10

MS m/z (ESI): 400.2 [M+H]⁺.

实施例 60

(S)-2-((2-((R)-4-(甲氧基甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



15

(S)-2-((2-((R)-4-(甲氧基甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.57-3.62 (m, 1H), 3.77-3.85 (m, 2H), 4.31-4.35 (m, 2H), 4.37-4.41 (m, 2H), 4.42-4.45 (m, 1H), 4.53-4.55 (m, 1H), 4.63-4.69 (m, 1H), 6.16-6.19 (m, 1H), 6.40-6.45 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H);

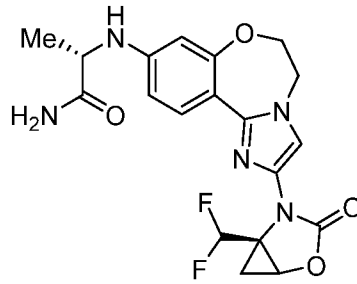
20

MS m/z (ESI): 402.2 [M+H]⁺.

实施例 61

(2S)-2-((2-((5S)-5-(二氟甲基)-3-羰基-2-氧杂-4-氮杂二环[3.1.0]己烷-4-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备

25

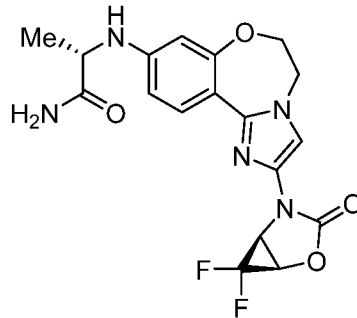


(2S)-2-((2-((5S)-5-(二氟甲基)-3-羰基-2-氧杂-4-氮杂二环[3.1.0]己烷-4-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

5 MS m/z (ESI): 420.1 [M+H]⁺.

实施例 62

(S)-2-((2-((1R,5S)-6,6-二氟-3-羰基-2-氧杂-4-氮杂二环[3.1.0]己烷-4-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备

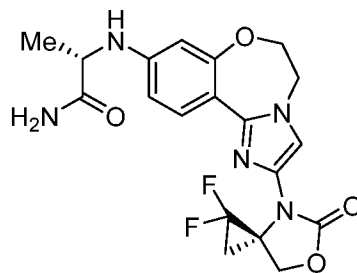


10 (S)-2-((2-((1R,5S)-6,6-二氟-3-羰基-2-氧杂-4-氮杂二环[3.1.0]己烷-4-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 406.1 [M+H]⁺.

实施例 63

15 (S)-2-((2-((S)-1,1-二氟-5-羰基-6-氧杂-4-氮杂螺[2.4]庚烷-4-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备

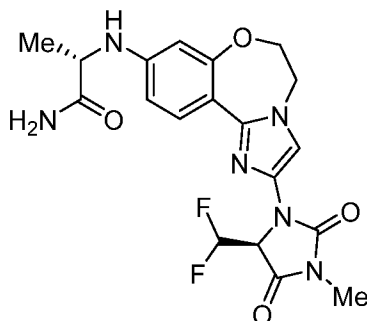


(S)-2-((2-((S)-1,1-二氟-5-羰基-6-氧杂-4-氮杂螺[2.4]庚烷-4-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

20 MS m/z (ESI): 420.1 [M+H]⁺.

实施例 64

(S)-2-((2-((S)-5-(二氟甲基)-3-甲基-2,4-二羰基咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备

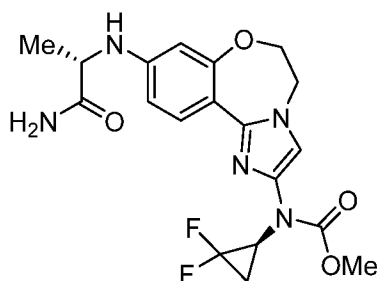


(S)-2-((2-((S)-5-(二氟甲基)-3-甲基-2,4-二羰基咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 435.2 [M+H]⁺.

实施例 65

甲基 (9-(((S)-1-氨基-1-羰基丙烷-2-基)氨基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基) ((S)-2,2-二氟环丙基)氨基甲酸酯的制备

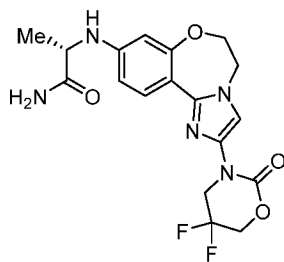


甲基(9-(((S)-1-氨基-1-羰基丙烷-2-基)氨基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基) ((S)-2,2-二氟环丙基)氨基甲酸酯的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 422.2 [M+H]⁺.

实施例 66

(S)-2-((2-(5,5-二氟-2-羰基-1,3-噁吡己环-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



(S)-2-((2-(5,5-二氟-2-羰基-1,3-噁吡己环-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

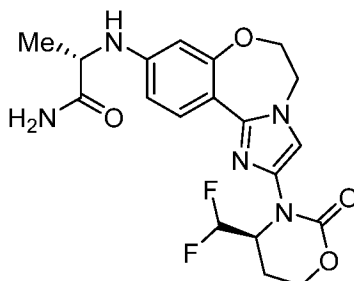
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 3.70-3.75 (m, 1H), 4.21-4.25 (m, 2H), 4.26-4.32 (m, 3H), 4.44-4.52 (m, 3H), 6.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H),

6.36-6.33 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H);

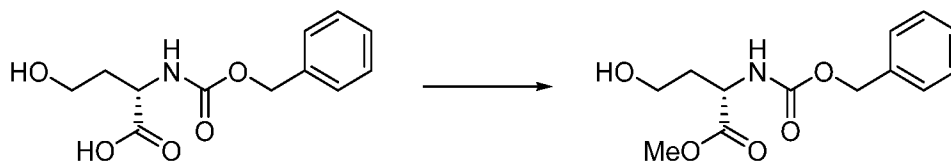
MS m/z (ESI): 408.1 $[M+H]^+$.

实施例 67

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基-1,3-噁吡己环-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
5 [1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



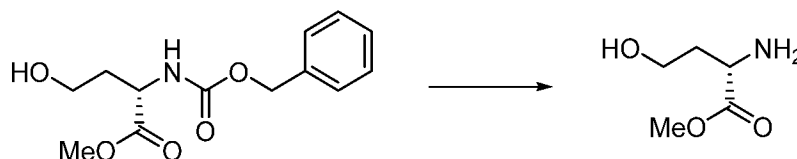
第一步：甲基((苄氧基)羰基)-L-高丝氨酸酯的制备



向((苄氧基)羰基)-L-高丝氨酸 (1.0 g, 3.95 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液
10 (6 mL) 中依次加入碳酸钾 (545 mg, 3.95 mmol), 碘甲烷 (617 mg, 4.35 mmol),
室温搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭, EtOAc 萃取, 分离有机相并用无水
硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析得到标题化合物 甲基((苄氧基)羰基)-L-高丝氨酸
酯 (920 mg, 87%)。

MS m/z (ESI): 268.1 $[M+H]^+$.

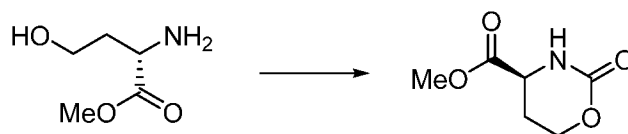
15 第二步：甲基 L-高丝氨酸酯的制备



甲基((苄氧基)羰基)-L-高丝氨酸酯 (920 mg, 3.4 mmol) 溶于甲醇 (10 mL)
中, 加入 Pd/C (50 mg), 氢气条件下, 室温搅拌过夜。反应液过滤后减压浓缩得
到粗品标题化合物甲基 L-高丝氨酸酯 (288 mg, 64%)。

20 MS m/z (ESI): 134.1 $[M+H]^+$.

第三步：甲基 (S)-2-羰基-1,3-噁吡己环-4-羧酸酯的制备

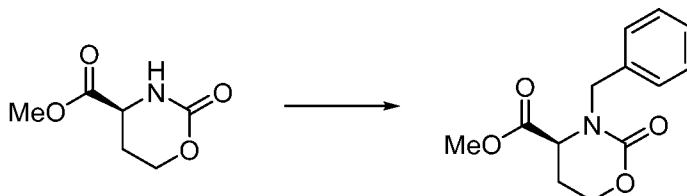


甲基 L-高丝氨酸酯 (288 mg, 2.2 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL) 中, 冷却至
冰浴, 加入三光气 (258 mg, 0.87 mmol), 滴加三乙胺 (658 mg, 6.51 mmol) 溶于

二氯甲烷 (2 mL) 的溶液, 滴毕, 冰浴条件下反应 1 小时, 加入水, 用二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品经柱层析纯化得纯品甲基 (S)-2-羰基-1,3-噁吡己环-4-羧酸酯 (110 mg, 32%)。

MS m/z (ESI): 160.1 [M+H]⁺.

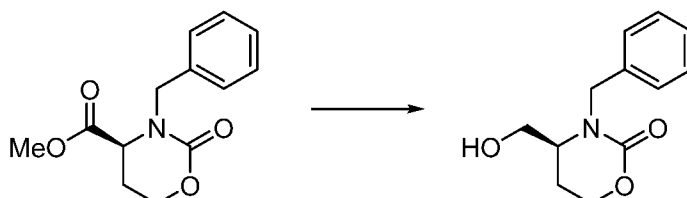
5 第四步: 甲基 (S)-3-苯甲基-2-羰基-1,3-噁吡己环-4-羧酸酯的制备



10 甲基 (S)-2-羰基-1,3-噁吡己环-4-羧酸酯 (110 mg, 0.7 mmol) 溶于四氢呋喃 (12 mL) 中, 冷却至冰浴, 加入氢氧化钠 (42 mg, 1.06 mmol), 搅拌 10 min, 滴加溴化苄 (142 mg, 0.84 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 的溶液, 滴毕, 逐渐升至室温反应 2 小时, 加入饱和氯化铵, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后粗品柱层析纯化得纯品甲基 (S)-3-苯甲基-2-羰基-1,3-噁吡己环-4-羧酸酯 (100 mg, 57%)。

MS m/z (ESI): 250.1 [M+H]⁺.

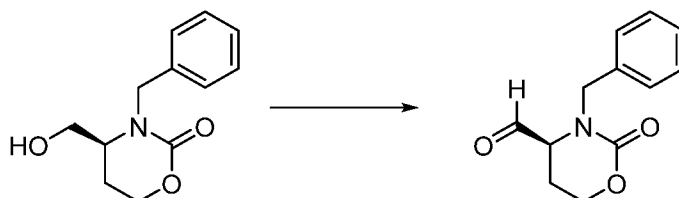
第五步: (S)-3-苯甲基-4-(羟甲基)-1,3-噁吡己环-2-酮的制备



15 (S)-3-苯甲基-2-羰基-1,3-噁吡己环-4-羧酸酯 (100 mg, 0.4 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 冷却至冰浴, 分批加入硼氢化钠 (30 mg, 0.8 mmol), 逐渐升至室温反应 2 小时, 浓缩反应液后粗品柱层析纯化得纯品 (S)-3-苯甲基-4-(羟甲基)-1,3-噁吡己环-2-酮 (70 mg, 79%)。

20 MS m/z (ESI): 222.1 [M+H]⁺.

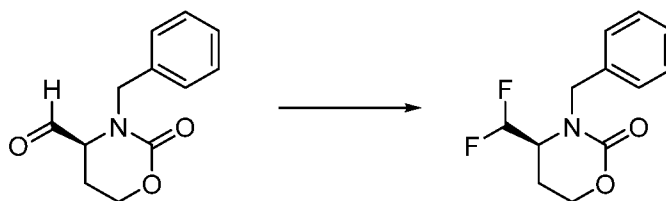
第六步: (S)-3-苯甲基-2-羰基-1,3-噁吡己环-4-甲醛的制备



25 (S)-3-苯甲基-4-(羟甲基)-1,3-噁吡己环-2-酮 (70 mg, 0.32 mmol), IBX (269 mg, 0.96 mmol) 混合于乙酸乙酯 (5 mL) 中, 氮气保护下, 85°C 搅拌 3 小时。冷却后过滤, 减压浓缩反应液得到 (S)-3-苯甲基-2-羰基-1,3-噁吡己环-4-甲醛粗品 68 mg, 直接用于下步反应。

MS m/z (ESI): 220.1 [M+H]⁺.

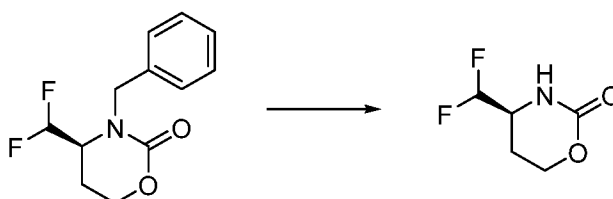
第七步: (S)-3-苯甲基-4-(二氟甲基)-1,3-噁吡己环-2-酮的制备



(S)-3-苯甲基-2-羰基-1,3-噁吡己环-4-甲醛 (68 mg, 0.31 mmol)溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 氮气保护下, 冰浴, DAST (100 mg, 0.62 mmol) 滴加至反应液中, 自然升温至室温反应 3 小时。将反应液缓慢滴加到预冷好的饱和碳酸氢钠水溶液中。二氯甲烷 (10 mL×2) 萃取, 合并有机相减压浓缩后柱层析得到标题化合物 (S)-3-苯甲基-4-(二氟甲基)-1,3-噁吡己环-2-酮 (55 mg, 73%)。

MS m/z (ESI): 242.1 [M+H]⁺.

第八步: (S)-4-(二氟甲基)-1,3-噁吡己环-2-酮的制备

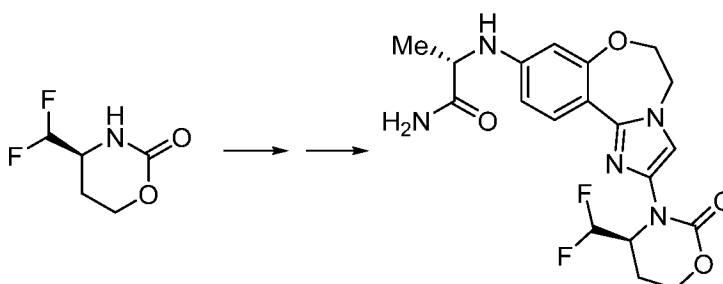


10

(S)-3-苯甲基-4-(二氟甲基)-1,3-噁吡己环-2-酮 (55 mg, 0.23 mmol) 溶于乙醇 (5 mL) 中, 加入 Pd(OH)₂/C (10 mg), 氢气氛围下, 70°C 搅拌过夜。反应液冷却后过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物(S)-4-(二氟甲基)-1,3-噁吡己环-2-酮 (28 mg, 81%)。

15

MS m/z (ESI): 152.1 [M+H]⁺.



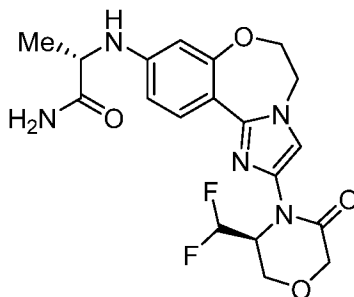
(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基-1,3-噁吡己环-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的后续制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 422.2 [M+H]⁺.

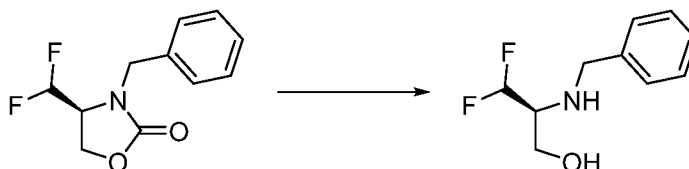
20

实施例 68

(S)-2-((2-((S)-3-(二氟甲基)-5-羰基吗啉代)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



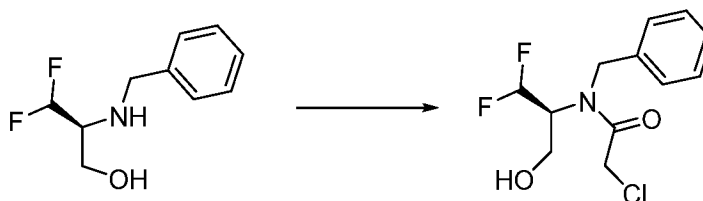
第一步: (S)-2-(苯甲基氨基)-3,3-二氟丙烷-1-醇的制备



室温条件下, 往(S)-3-苯甲基-4-(二氟甲基)咪唑烷-2-酮 (340 mg, 1.5 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中加入 5 mol/L 的氢氧化钠水溶液 (1.5 mL, 7.5 mmol), 加毕, 升温至 55°C, 在该温度下继续搅拌 3 小时。反应冷却后减压浓缩有机溶剂, 向反应瓶中加入水, 用乙酸乙酯萃取三次。有机相合并后, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩有机溶剂得到粗品标题化合物(S)-2-(苯甲基氨基)-3,3-二氟丙烷-1-醇直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 202.1 [M+H]⁺.

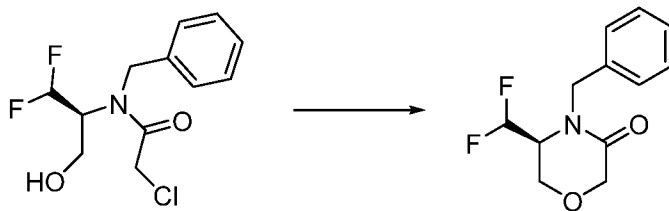
第二步: (S)-N-苯甲基-2-氯-N-(1,1-二氟-3-羟基丙烷-2-基)乙酰胺的制备



冰浴条件下, 往(S)-2-(苯甲基氨基)-3,3-二氟丙烷-1-醇 (301 mg, 1.5 mmol) 和三乙胺 (379 mg, 3.75 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中, 滴加氯乙酰氯 (186 mg, 1.65 mmol) 的四氢呋喃 (2 mL) 溶液, 滴毕, 在该温度下继续搅拌 2 小时。向反应瓶中加入水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取三次。有机相合并后, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩有机溶剂得到粗品标题化合物(S)-N-苯甲基-2-氯-N-(1,1-二氟-3-羟基丙烷-2-基)乙酰胺直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 278.1 [M+H]⁺.

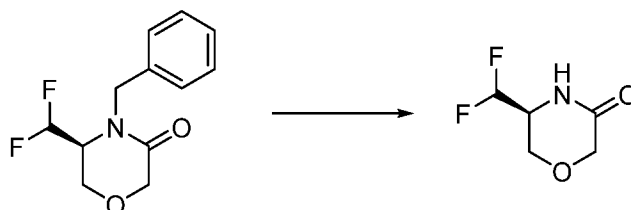
第三步: (S)-4-苯甲基-5-(二氟甲基)吗啉-3-酮的制备



冰浴条件下, 往(S)-N-苯甲基-2-氯-N-(1,1-二氟-3-羟基丙烷-2-基)乙酰胺 (415 mg, 1.5 mmol) 的四氢呋喃 (8 mL) 溶液中, 加入氢化钠 (72 mg, 1.8 mmol), 加毕, 逐渐升至室温继续搅拌 3 小时。向反应瓶中加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取三次。有机相合并后, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩有机溶剂后柱层析得到标题化合物(S)-4-苯甲基-5-(二氟甲基)吗啉-3-酮 (240 mg, 66%)。

MS m/z (ESI): 242.1 [M+H]⁺.

第四步: (S)-5-(二氟甲基)吗啉-3-酮的制备



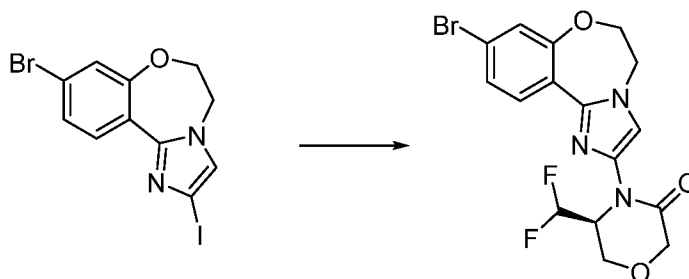
10

室温条件下, (S)-4-苯甲基-5-(二氟甲基)吗啉-3-酮 (240 mg, 1.0 mmol) 溶于 0.5 mL 甲烷磺酸和 2.5 mL 均三甲苯溶液中, 微波 135°C 反应 1.5 小时。浓缩, 加入饱和碳酸钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取三次。有机相合并后, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩有机溶剂得到标题化合物(S)-5-(二氟甲基)吗啉-3-酮的粗品。

15

MS m/z (ESI): 152.1 [M+H]⁺.

第五步: (S)-4-(9-溴-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-5-(二氟甲基)吗啉-3-酮的制备



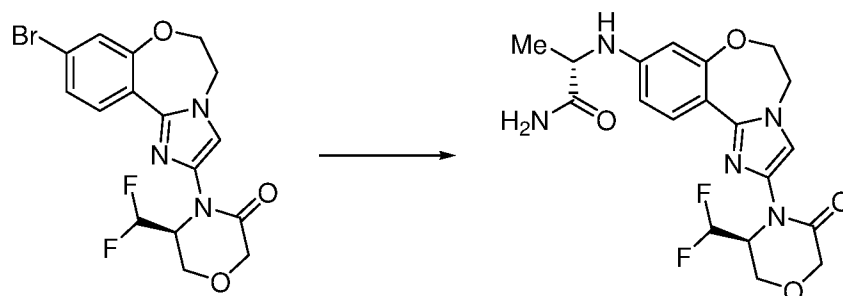
20

10-溴-2-碘-6,7-二氢-5H-苯并[b]咪唑并[2,1-d][1,5]噁吡辛因 (258 mg, 0.66 mmol), (S)-5-(二氟甲基)吗啉-3-酮 (100 mg, 0.66 mmol), (1R,2R)-N¹,N²-二甲基环己烷-1,2-二胺 (38 mg, 0.27 mmol), 碘化亚铜 (25 mg, 0.13 mmol), 碳酸钾 (183 mg, 1.32 mmol), 混合于 1,4-二氧六环 (4 mL) 中, 反应体系用氮气置换三次空气, 125°C 下反应 5 小时, 冷却至室温, 加入 15% 氨水 (5 mL), 搅拌 5 分钟, 用 EtOAc

萃取三次。合并有机相，然后有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥，减压浓缩有机溶剂后柱层析得到标题化合物(S)-4-(9-溴-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-5-(二氟甲基)吗啉-3-酮 (110 mg, 40%)。

MS m/z (ESI): 414.0 [M+H]⁺。

- 5 第六步：(S)-2-((2-((S)-3-(二氟甲基)-5-羰基吗啉代)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



- (S)-4-(9-溴-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-5-(二氟甲基)吗啉-3-酮 (50 mg, 0.12 mmol), L-丙氨酸 (22 mg, 0.24 mmol), 碘化亚铜 (5 mg, 0.025 mmol), 磷酸钾 (51 mg, 0.24 mmol), 混合于二甲亚砜 (3 mL) 中, 反应体系用氮气置换空气三次, 105℃下反应 2.5 小时, 冷却至室温, 加入氯化铵 (39 mg, 0.73 mmol), 三乙胺 (183 mg, 1.82 mmol), 搅拌 5 分钟, 加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (414 mg, 1.09 mmol), 室温搅拌 2 小时, 过滤, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 乙酸乙酯萃取三次。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩有机溶剂后柱层析得到标题化合物(S)-2-((2-((S)-3-(二氟甲基)-5-羰基吗啉代)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺 (8.6 mg, 17%)。

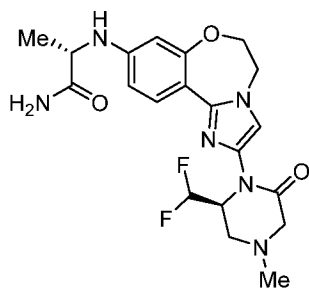
- ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.75-3.77 (m, 1H), 3.92-3.97 (m, 1H), 4.19-4.21 (m, 1H), 4.22-4.25 (m, 2H), 4.28-4.33 (m, 3H), 4.45-4.53 (m, 2H), 6.06-6.10 (m, 1H), 6.22-6.37 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H);

MS m/z (ESI): 422.1 [M+H]⁺。

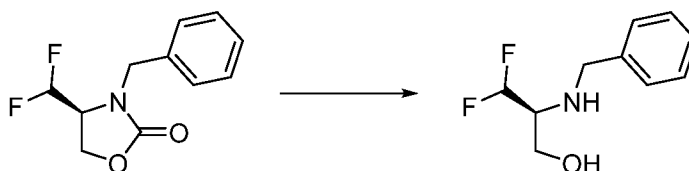
实施例 69

- (S)-2-((2-((S)-2-(二氟甲基)-4-甲基-6-羰基哌嗪-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备

25



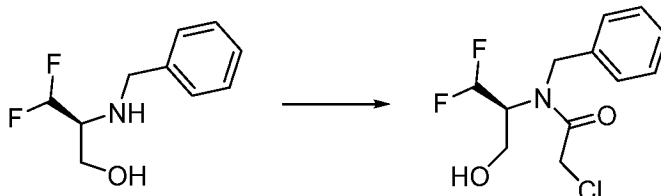
第一步: (S)-2-(苯甲基氨基)-3,3-二氟丙烷-1-醇的制备



室温条件下, 往(S)-3-苯甲基-4-(二氟甲基)咪唑烷-2-酮 (2.0 g, 8.8 mmol) 的
 5 甲醇 (30 mL) 溶液中加入 5 mol/L 的氢氧化钠水溶液 (8.8 mL, 44.0 mmol), 加毕,
 升温至 55°C, 在该温度下继续搅拌 3 小时。反应冷却后减压浓缩有机溶剂, 向
 反应瓶中加入水, 用乙酸乙酯萃取三次。有机相合并后, 用无水硫酸钠干燥, 减
 压浓缩有机溶剂得到粗品标题化合物(S)-2-(苯甲基氨基)-3,3-二氟丙烷-1-醇直接
 用于下一步反应。

10 MS m/z (ESI): 202.1 [M+H]⁺.

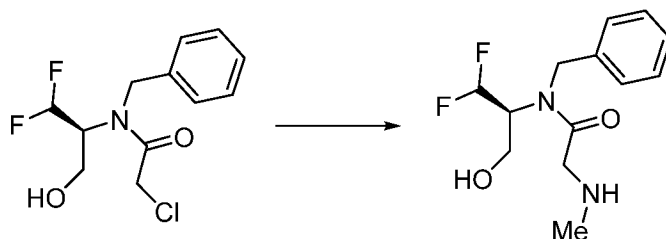
第二步: (S)-N-苯甲基-2-氯-N-(1,1-二氟-3-羟基丙烷-2-基)乙酰胺的制备



冰浴条件下, 往(S)-2-(苯甲基氨基)-3,3-二氟丙烷-1-醇 (1.8 g, 8.8 mmol) 和
 三乙胺 (1.8 g, 17.6 mmol) 的四氢呋喃 (30 mL) 溶液中, 滴加氯乙酰氯 (1.2 g,
 15 10.6 mmol) 溶于 5 mL 四氢呋喃的溶液, 滴毕, 在该温度下继续搅拌 2 小时。向
 反应瓶中加入水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取三次。有机相合并后, 用无水硫酸钠
 干燥, 减压浓缩有机溶剂得到粗品标题化合物(S)-N-苯甲基-2-氯-N-(1,1-二氟-3-
 羟基丙烷-2-基)乙酰胺直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 278.1 [M+H]⁺.

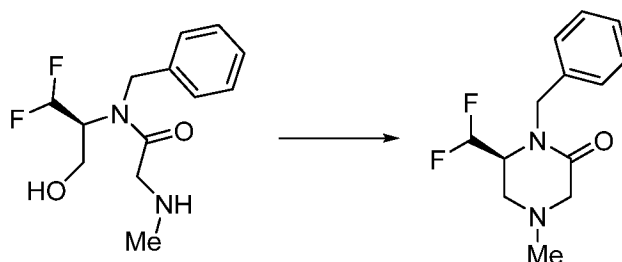
20 第三步: (S)-N-苯甲基-N-(1,1-二氟-3-羟基丙烷-2-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺的制
 备



(S)-N-苯甲基-2-氯-N-(1,1-二氟-3-羟基丙烷-2-基)乙酰胺 (1.9 g, 6.9 mmol), 甲胺盐酸盐 (2.3 g, 34.5mmol), 三乙胺 (4.2 g, 41.4 mmol)溶于四氢呋喃 (25 mL) 中,室温反应 1 小时后,升温至 60℃反应 2 小时,浓缩,柱层析纯化得纯品(S)-N-
5 苯甲基-N-(1,1-二氟-3-羟基丙烷-2-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺 (1.0 g, 53%)。

MS m/z (ESI): 273.1 [M+H]⁺.

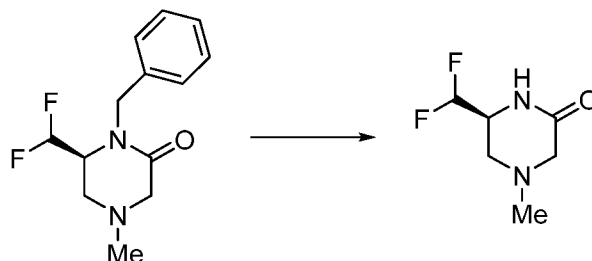
第四步: (S)-1-苯甲基-6-(二氟甲基)-4-甲基哌嗪-2-酮的制备



(S)-N-苯甲基-N-(1,1-二氟-3-羟基丙烷-2-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺 (272 mg, 1.0 mmol), 三苯基磷 (341 mg, 1.3mmol), 偶氮二甲酸二异丙酯 (263 mg, 1.3 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (194 mg, 1.5 mmol) 溶于四氢呋喃 (12 mL) 中, 室温反应过夜, 浓缩, 柱层析纯化得纯品(S)-1-苯甲基-6-(二氟甲基)-4-甲基哌嗪-2-酮 (78 mg, 30%)。

MS m/z (ESI): 255.1 [M+H]⁺.

15 第五步: (S)-6-(二氟甲基)-4-甲基哌嗪-2-酮的制备

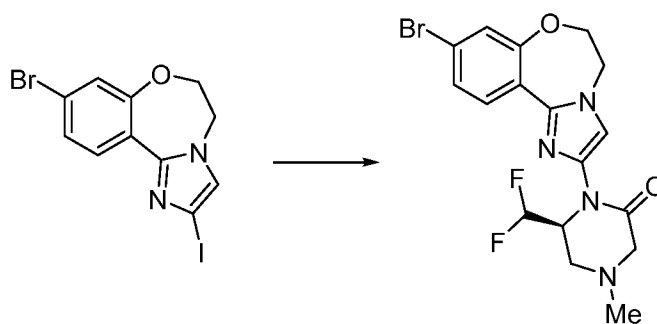


室温条件下, (S)-1-苯甲基-6-(二氟甲基)-4-甲基哌嗪-2-酮 (70 mg, 0.28 mmol) 溶于 0.5 mL 甲烷磺酸中, 微波 150℃反应 1.5 小时。浓缩, 加入饱和碳酸钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取三次。有机相合并后, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩有机溶剂得到粗品标题化合物(S)-6-(二氟甲基)-4-甲基哌嗪-2-酮。

MS m/z (ESI): 152.1 [M+H]⁺.

第六步: (S)-1-(9-溴-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-6-(二氟甲

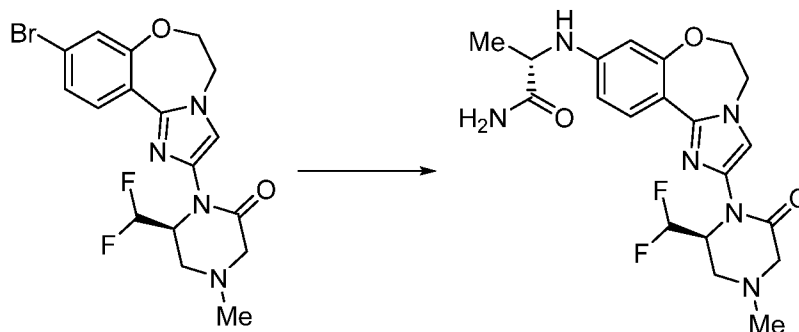
基)-4-甲基哌嗪-2-酮的制备



10-溴-2-碘-6,7-二氢-5H-苯并[b]咪唑并[2,1-d][1,5]噁吡辛因 (71 mg, 0.18mmol), (S)-6-(二氟甲基)-4-甲基哌嗪-2-酮 (30 mg, 0.18 mmol), (1R,2R)-N¹,N²-二甲基环己烷-1,2-二胺 (7 mg, 0.04 mmol), 碘化亚铜 (10 mg, 0.07 mmol), 碳酸钾 (51 mg, 0.37 mmol), 混合于 1,4-二氧六环 (4 mL) 中, 反应体系用氮气置换三次空气, 125℃下反应 5 小时, 冷却至室温, 加入 15%氨水, 搅拌 5 分钟, 用 EtOAc 萃取三次。合并有机相, 然后有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩有机溶剂后柱层析得到标题化合物(S)-1-(9-溴-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-6-(二氟甲基)-4-甲基哌嗪-2-酮 (63 mg, 82%)。

MS m/z (ESI): 427.1 [M+H]⁺。

第七步: (S)-2-((2-((S)-2-(二氟甲基)-4-甲基-6-羰基哌嗪-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



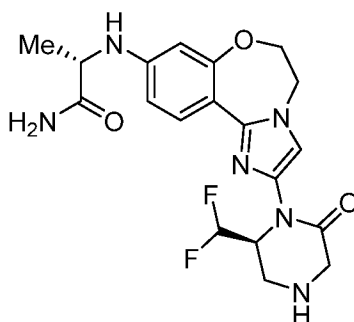
15 (S)-1-(9-溴-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-6-(二氟甲基)-4-甲基哌嗪-2-酮 (63 mg, 0.15 mmol), L-丙氨酸 (53 mg, 0.6 mmol), 碘化亚铜 (11 mg, 0.06 mmol), 磷酸钾 (191 mg, 0.9 mmol), 混合于二甲亚砜 (3 mL) 中, 反应体系用氮气置换空气三次, 105℃下反应 2 小时, 冷却至室温, 加入氯化铵 (49 mg, 0.9 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (290 mg, 2.25 mmol), 搅拌 5 分钟, 加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (513 mg, 1.35 mmol), 室温搅拌 1 小时, 过滤, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 乙酸乙酯萃取三次。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩有机溶剂后柱层析得到标题化合物(S)-2-((2-((S)-2-(二氟甲基)-4-甲基-6-羰基哌嗪-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺 (4.6 mg, 7%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 1.46 (d, J = 7.0, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.76-2.81 (m, 1H), 3.02 (s, 1H), 3.15-3.21 (m, 1H), 3.50-3.55 (m, 1H), 3.79-3.85 (m, 1H), 4.30-4.35 (m, 2H), 4.38-4.42 (m, 2H), 4.72-4.79 (m, 1H), 6.07-6.36 (m, 1H), 6.15-6.19 (m, 1H), 6.40-6.46 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8, 1H);

5 MS m/z (ESI): 435.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 70

(S)-2-((2-((S)-2-(二氟甲基)-6-羰基哌嗪-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



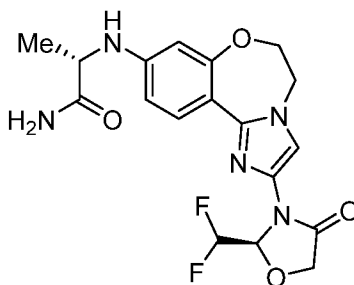
10 (S)-2-((2-((S)-2-(二氟甲基)-6-羰基哌嗪-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 69。

MS m/z (ESI): 421.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 71

(S)-2-((2-((S)-2-(二氟甲基)-4-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备

15



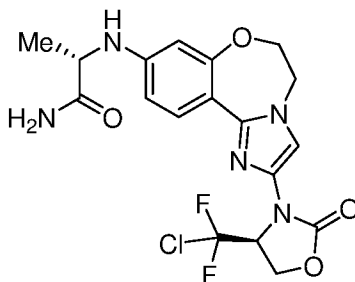
(S)-2-((2-((S)-2-(二氟甲基)-4-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 408.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

实施例 72

(S)-2-((2-((S)-4-(氯二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



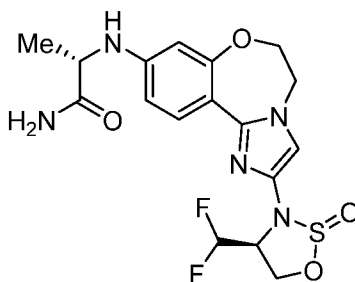
(S)-2-((2-((S)-4-(氯二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 442.1 [M+H]⁺.

5

实施例 73

(2S)-2-((2-((4S)-4-(二氟甲基)-2-羟基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



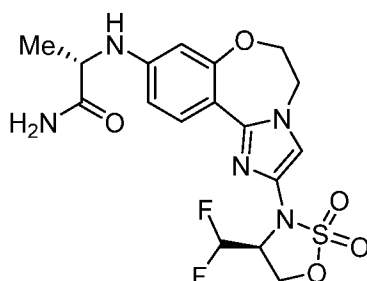
(2S)-2-((2-((4S)-4-(二氟甲基)-2-羟基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

10

MS m/z (ESI): 428.1 [M+H]⁺.

实施例 74

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2,2-二羟基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2,2-二羟基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

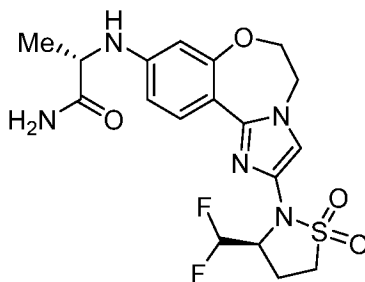
15

MS m/z (ESI): 444.1 [M+H]⁺.

实施例 75

(S)-2-((2-((S)-3-(二氟甲基)-1,1-二羟基异噻唑烷-2-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备

20



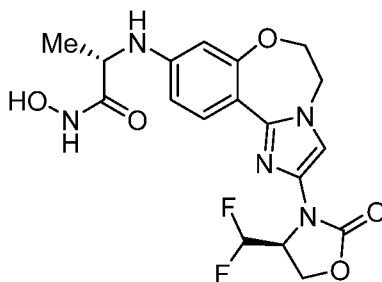
(S)-2-((2-((S)-3-(二氟甲基)-1,1-二羟基异噁唑烷-2-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 442.1 [M+H]⁺.

5

实施例 76

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-N-羟基丙酰胺的制备



(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-N-羟基丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

10

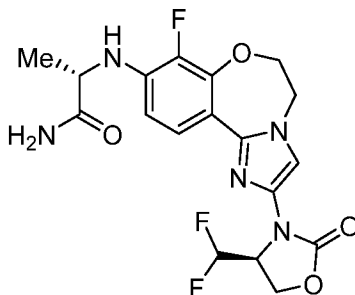
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.45 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.79-3.94 (m, 1H), 4.31-4.41 (m, 4H), 4.50-4.70 (m, 3H), 6.18-6.22 (m, 1H), 6.42-6.73 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H).

MS m/z (ESI): 424.1 [M+H]⁺.

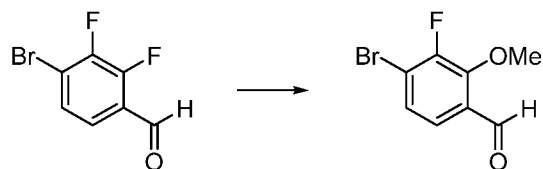
15

实施例 77

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-8-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



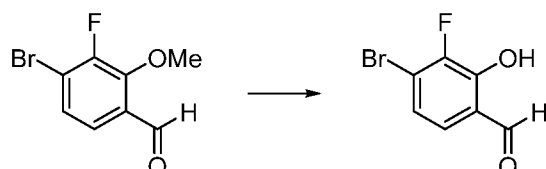
第一步：4-溴-3-氟-2-甲氧基苯甲醛的制备



室温条件下，向 4-溴-2,3-二氟苯甲醛 (2.0 g, 9.05 mmol) 的甲醇 (25 mL) 溶液中，加入甲醇钠 (733 mg, 13.56 mmol)，升至 65°C 反应 2 h，浓缩，柱层析纯化得 4-溴-3-氟-2-甲氧基苯甲醛 (1.78 g, 85%)。

5 MS m/z (ESI): 233.0 [M+H]⁺。

第二步：4-溴-3-氟-2-羟基苯甲醛的制备

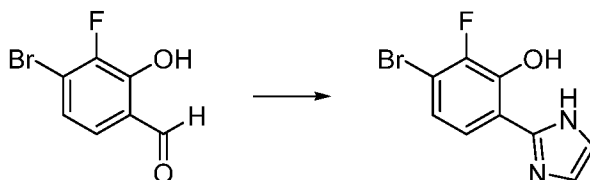


室温条件下，向 4-溴-3-氟-2-甲氧基苯甲醛 (1.78 g, 7.67 mmol) 的醋酸 (15 mL) 溶液中，加入氢溴酸 (8.7 mL, 48%)，升至 120°C 反应 16h，反应液冷却后减压浓缩，然后向反应瓶中加入水和乙酸乙酯分液，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩有机溶剂后柱层析分离纯化得 4-溴-3-氟-2-羟基苯甲醛 (1.12 g, 67%)。

10

MS m/z (ESI): 219.0 [M+H]⁺。

第三步：3-溴-2-氟-6-(1H-咪唑-2-基)苯酚的制备



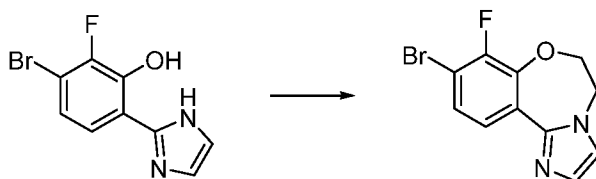
15

往 4-溴-3-氟-2-羟基苯甲醛 (1.12 g, 5.14 mmol) 的甲醇溶液 (12 mL) 中加入乙二醛水溶液 (40 wt.%, 3.73 g, 25.7 mmol)，然后在水浴下一边搅拌一边缓慢滴加氨水 (28 wt.%, 5.14 g, 51.4 mmol)，滴加过程持续 30 分钟，控制反应液温度不超过 40°C。然后，混合物在 35°C 下搅拌两天，冷却，减压除去有机溶剂，柱层析纯化得到 3-溴-2-氟-6-(1H-咪唑-2-基)苯酚 (1.31 g, 100%)。

20

MS m/z (ESI): 257.0 [M+H]⁺。

第四步：9-溴-8-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓的制备

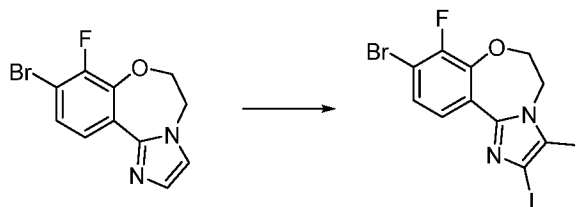


3-溴-2-氟-6-(1H-咪唑-2-基)苯酚 (1.31 g, 5.14 mmol)，碳酸铯 (6.3 g, 19.53 mmol)，1,2-二溴乙烷 (3.6 g, 19.12 mmol) 混合于 DMF (12 mL) 中，在 85°C 下搅

拌过夜，反应液冷却后加入乙酸乙酯稀释。有机相用饱和食盐水洗涤多次，然后无水硫酸钠干燥，减压浓缩有机溶剂后柱层析纯化得到标题化合物 9-溴-8-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓 (995 mg, 69%)。

MS m/z (ESI): 283.0 [M+H]⁺.

- 5 第五步：9-溴-8-氟-2,3-二碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓的制备

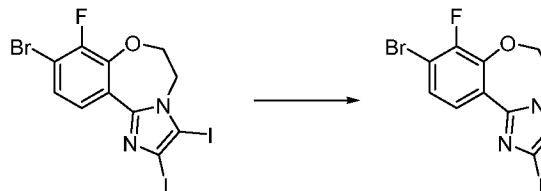


室温下，往 9-溴-8-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓 (995 mg, 3.53 mmol) 的 DMF 溶液 (8 mL) 中加入 NIS (2.23 g, 9.88 mmol)，然后在 60°C 下搅拌过夜。冷却，加水，析出固体。过滤后，固体用乙酸乙酯溶解，依次用 1 M NaOH 水溶液和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得到标题化合物 9-溴-8-氟-2,3-二碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓 (1.79 g, 94%)。

10

MS m/z (ESI): 534.7 [M+H]⁺.

第六步：9-溴-8-氟-2-碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓的制备

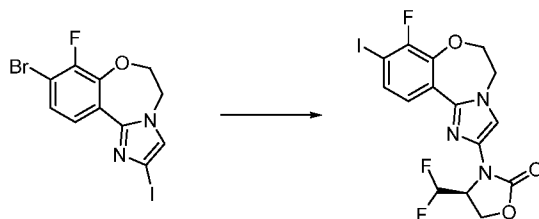


-20°C 下，向 9-溴-8-氟-2,3-二碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓 (1.79 g, 3.35 mmol) 的 THF 溶液 (10 mL) 中缓慢滴入 EtMgBr (1.0 M THF 溶液, 1.23 mL, 3.69 mmol)。滴加完毕后，在 -15°C 下搅拌 3 小时。缓慢升至室温，然后滴加入饱和氯化铵水溶液，搅拌 15 分钟，用乙酸乙酯萃取多次。有机相合并后，用饱和食盐水洗涤，分离有机相并用无水硫酸钠干燥，减压浓缩有机溶剂，柱层析分离得到标题化合物 9-溴-8-氟-2-碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓 (610 mg, 45%)。

15

MS m/z (ESI): 408.9 [M+H]⁺.

第七步：(S)-4-(二氟甲基)-3-(8-氟-9-碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)噁唑烷-2-酮的制备

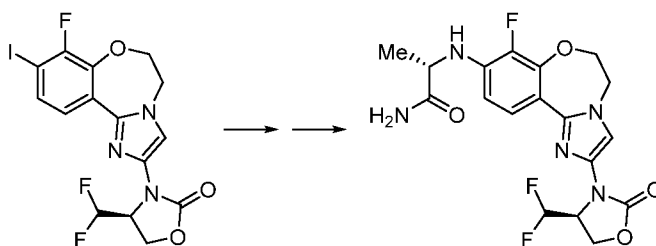


25

9-溴-8-氟-2-碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓 (300 mg, 0.74 mmol), (S)-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮 (102 mg, 0.74 mmol), (1R,2R)-N¹,N²-二甲基环己烷-1,2-二胺(42 mg, 0.30 mmol), 碘化亚铜 (28 mg, 0.15 mmol), 碳酸钾(205 mg, 1.5 mmol), 混合于 1,4-二氧六环 (6 mL) 中, 反应体系用氮气置换三次空气, 5 105℃下反应 5 小时, 冷却至室温, 加入 15%氨水, 搅拌 5 分钟, 用 EtOAc 萃取三次。合并有机相, 然后有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析得到标题化合物(S)-4-(二氟甲基)-3-(8-氟-9-碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)噁唑烷-2-酮 (225 mg, 65%)。

MS m/z (ESI): 466.0 [M+H]⁺。

10 (S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-8-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的后续制备方法参照实施例 1。

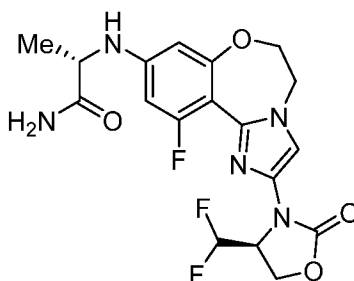


15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.95-4.01 (m, 1H), 4.36-4.41 (m, 2H), 4.47-4.53 (m, 2H), 4.57-4.67 (m, 2H), 4.93-4.98 (m, 1H), 6.37-6.42 (m, 1H), 6.44-6.73 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.87-7.91 (m, 1H);

MS m/z (ESI): 426.1 [M+H]⁺。

实施例 78

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-11-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



20 (S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-11-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

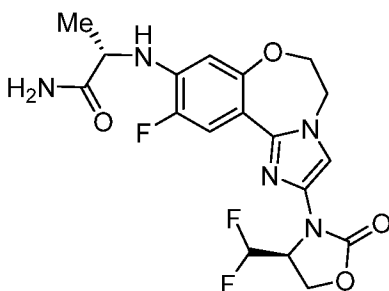
25 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.46 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 3.84 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.49 (m, 2H), 4.60 (m, 3H), 6.19 (s, 1H), 6.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H);

MS m/z (ESI): 426.1 [M+H]⁺。

实施例 79

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-10-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并

[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



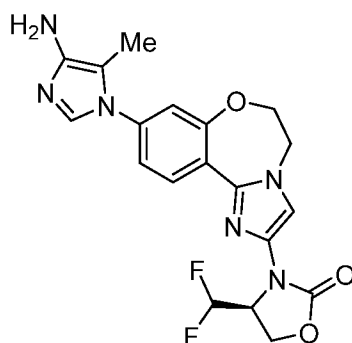
(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-10-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 3.86-3.96 (m, 1H), 4.30-4.42 (m, 4H), 4.60-4.69 (m, 3H), 4.91-5.00 (m, 1H), 6.19-6.25 (m, 1H), 6.46-6.76 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H).

MS m/z (ESI): 426.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 80

- 10 (S)-3-(9-(4-氨基-5-甲基-1H-咪唑-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮的制备

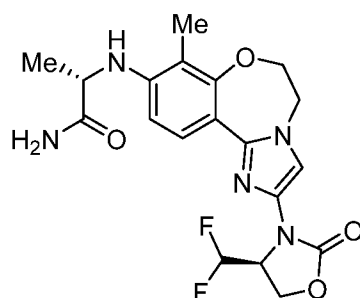


(S)-3-(9-(4-氨基-5-甲基-1H-咪唑-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮的制备方法参照实施例 1。

- 15 MS m/z (ESI): 417.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 81

- (S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-8-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



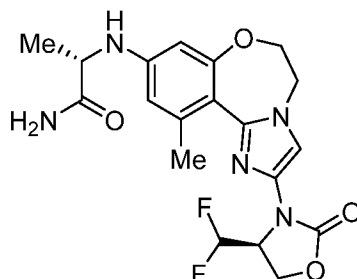
- 20 (S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-8-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1.51 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.99-4.02 (m, 1H), 4.33-4.37 (m, 2H), 4.43-4.47 (m, 2H), 4.55-4.68 (m, 2H), 4.93-4.97 (m, 1H), 6.36 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.43-6.71 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H);
MS m/z (ESI): 422.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

实施例 82

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-11-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



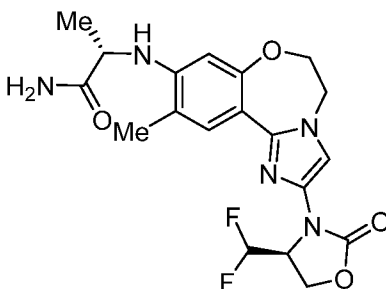
(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-11-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

10

MS m/z (ESI): 422.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 83

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-10-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



15

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-10-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

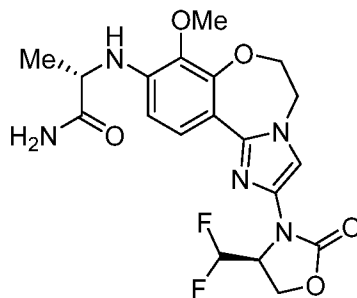
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 1.52 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.85-3.93 (m, 1H), 4.25-4.36 (m, 4H), 4.55-4.67 (m, 2H), 4.92-4.96 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.43-6.71 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.90 (s, 1H).

20

MS m/z (ESI): 422.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 84

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-8-甲氧基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



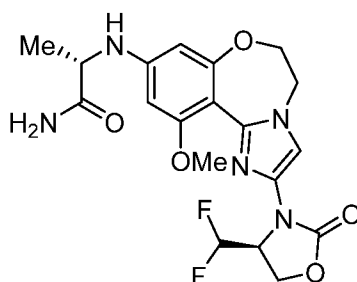
(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-8-甲氧基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 438.1 [M+H]⁺.

5

实施例 85

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-11-甲氧基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



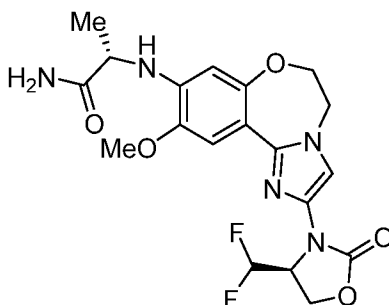
(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-11-甲氧基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

10

MS m/z (ESI): 438.1 [M+H]⁺.

实施例 86

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-10-甲氧基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



15

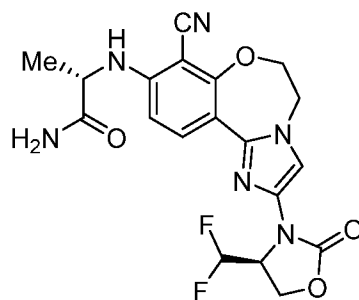
(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-10-甲氧基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 438.1 [M+H]⁺.

实施例 87

(S)-2-((8-氰基-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备

20



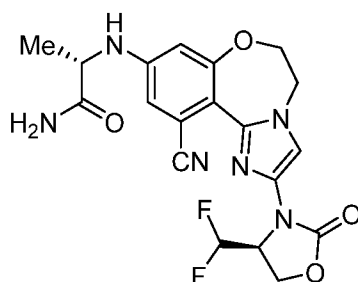
(S)-2-((8-氰基-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 433.1 [M+H]⁺.

5

实施例 88

(S)-2-((11-氰基-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



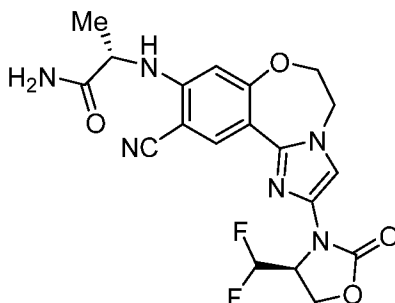
(S)-2-((11-氰基-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

10

MS m/z (ESI): 433.1 [M+H]⁺.

实施例 89

(S)-2-((10-氰基-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



(S)-2-((10-氰基-2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

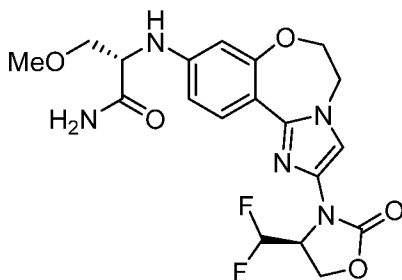
15

MS m/z (ESI): 433.1 [M+H]⁺.

实施例 90

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-3-甲氧基丙酰胺的制备

20



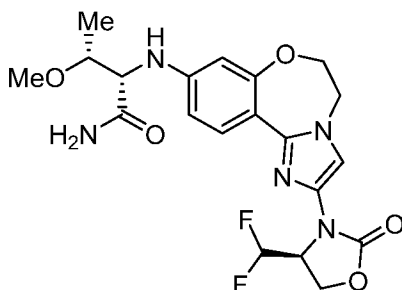
(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-3-甲氧基丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 3.39 (s, 3H), 3.67-3.76 (m, 2H), 3.94-3.98 (m, 1H), 4.30-4.34 (m, 2H), 4.37-4.41 (m, 2H), 4.57-4.66 (m, 2H), 4.91-4.96 (m, 1H), 6.21-6.25 (m, 1H), 6.43-6.46 (m, 1H), 6.48-6.73 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H);

MS m/z (ESI): 438.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 91

(2S,3R)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-3-甲氧基丁酰胺的制备



(2S,3R)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-3-甲氧基丁酰胺的制备方法参照实施例 1。

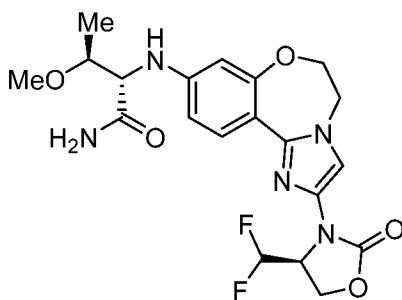
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 1.23-1.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.88-3.93 (m, 1H), 4.29-4.43 (m, 4H), 4.56-4.68 (m, 2H), 4.89-4.98 (m, 1H), 6.22-6.25 (m, 1H), 6.43-6.74 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 8.03-8.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H);

MS m/z (ESI): 452.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

实施例 92

(2S,3S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-3-甲氧基丁酰胺的制备



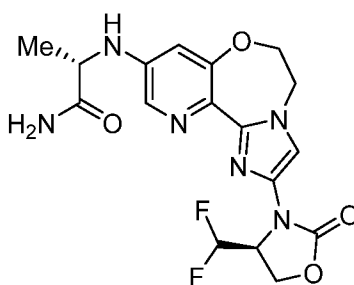
(2S,3S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 452.2 [M+H]⁺.

5

实施例 93

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-d]吡啶并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



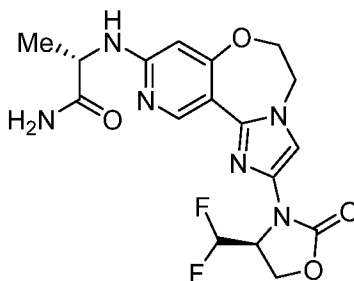
(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-d]吡啶并[2,3-f][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

10

MS m/z (ESI): 409.2 [M+H]⁺.

实施例 94

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-d]吡啶并[3,4-f][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-d]吡啶并[3,4-f][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

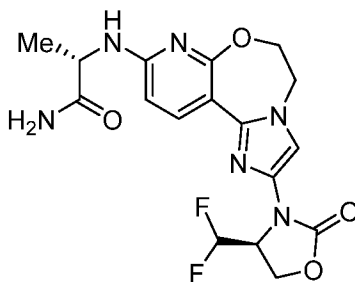
15

MS m/z (ESI): 409.2 [M+H]⁺.

实施例 95

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-d]吡啶并[3,2-f][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备

20



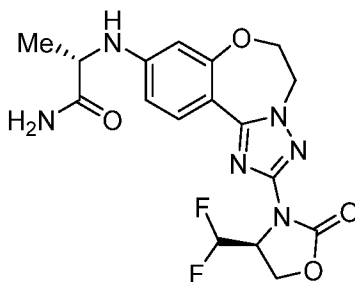
(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基咪唑烷-3-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-d]吡啶并[3,2-f][1,4]咪唑庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 409.2 [M+H]⁺.

5

实施例 96

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基咪唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f][1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]咪唑庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



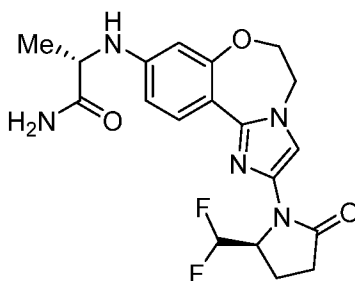
(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基咪唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f][1,2,4]三唑并[1,5-d][1,4]咪唑庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

10

MS m/z (ESI): 409.2 [M+H]⁺.

实施例 97

(S)-2-((2-((S)-2-(二氟甲基)-5-羰基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]咪唑庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



(S)-2-((2-((S)-2-(二氟甲基)-5-羰基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]咪唑庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

15

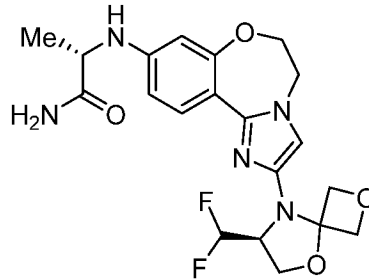
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 2.20-2.45 (m, 3H), 3.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.76 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.32-4.36 (m, 4H), 4.69-4.78 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H);

20

MS m/z (ESI): 406.2 [M+H]⁺.

实施例 98

(S)-2-((2-((S)-7-(二氟甲基)-2,5-二氧杂-8-氮杂螺[3.4]辛烷-8-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备

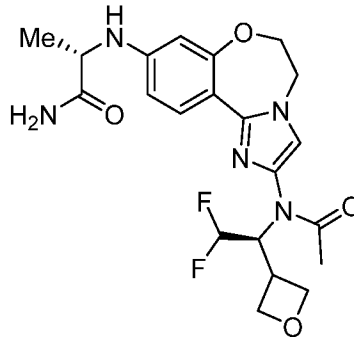


5 (S)-2-((2-((S)-7-(二氟甲基)-2,5-二氧杂-8-氮杂螺[3.4]辛烷-8-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 436.2 [M+H]⁺.

实施例 99

10 (S)-2-((2-(N-((S)-2,2-二氟-1-(噁丁环-3-基)乙基)乙酰氨基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



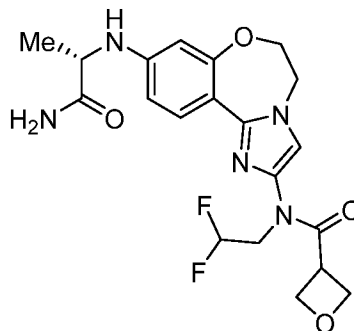
(S)-2-((2-(N-((S)-2,2-二氟-1-(噁丁环-3-基)乙基)乙酰氨基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 450.2 [M+H]⁺.

15

实施例 100

(S)-N-(9-((1-氨基-1-羰基丙烷-2-基)氨基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-N-(2,2-二氟乙基)噁丁环-3-甲酰胺的制备



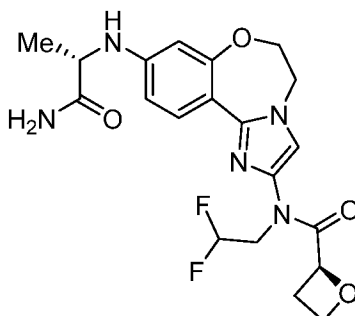
20 (S)-N-(9-((1-氨基-1-羰基丙烷-2-基)氨基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]

噁吡庚英-2-基)-N-(2,2-二氟乙基)噁丁环-3-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 436.2 [M+H]⁺.

实施例 101

5 (S)-N-(9-(((S)-1-氨基-1-羰基丙烷-2-基)氨基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-N-(2,2-二氟乙基)噁丁环-2-甲酰胺的制备

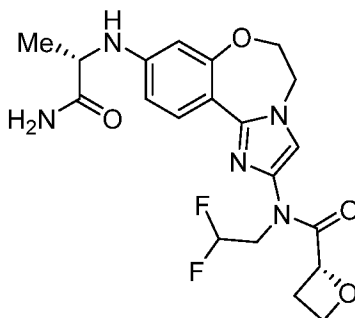


(S)-N-(9-(((S)-1-氨基-1-羰基丙烷-2-基)氨基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-N-(2,2-二氟乙基)噁丁环-2-甲酰胺的制备方法参照实
施例 1。

10 MS m/z (ESI): 436.2 [M+H]⁺.

实施例 102

(R)-N-(9-(((S)-1-氨基-1-羰基丙烷-2-基)氨基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-N-(2,2-二氟乙基)噁丁环-2-甲酰胺的制备

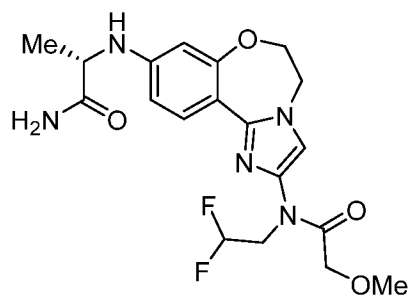


15 (R)-N-(9-(((S)-1-氨基-1-羰基丙烷-2-基)氨基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-N-(2,2-二氟乙基)噁丁环-2-甲酰胺的制备方法参照实
施例 1。

MS m/z (ESI): 436.2 [M+H]⁺.

实施例 103

20 (S)-2-((2-(N-(2,2-二氟乙基)-2-甲氧基乙酰氨基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



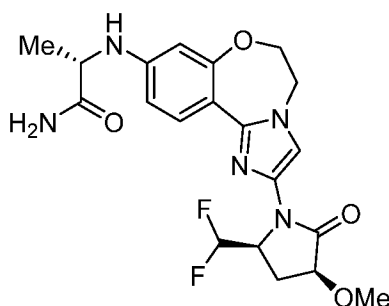
(S)-2-((2-((N-(2,2-二氟乙基)-2-甲氧基乙酰氨基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 424.2 $[M+H]^+$.

5

实施例 104

(S)-2-((2-((3S,5S)-5-(二氟甲基)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



(S)-2-((2-((3S,5S)-5-(二氟甲基)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

10

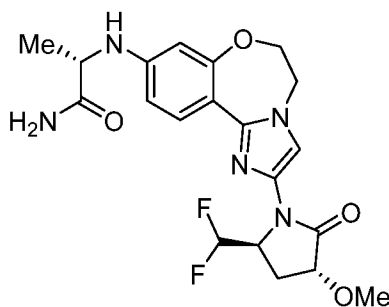
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.74-2.84 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.81 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.25-4.40 (m, 5H), 4.71-4.84 (m, 1H), 6.13-6.18 (m, 1H), 6.37-6.70 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H);

15

MS m/z (ESI): 436.2 $[M+H]^+$.

实施例 105

(S)-2-((2-((3R,5S)-5-(二氟甲基)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



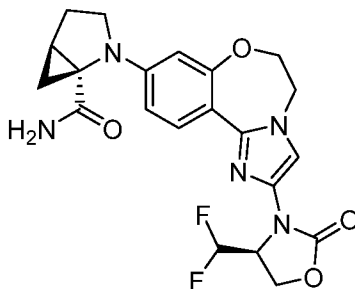
20

(S)-2-((2-((3R,5S)-5-(二氟甲基)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 436.2 [M+H]⁺.

实施例 106

(1S,5R)-2-(2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺的制备



5

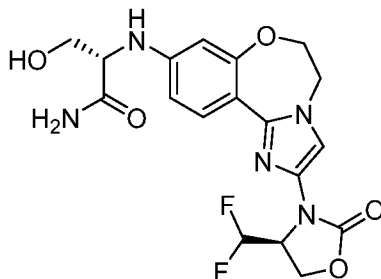
(1S,5R)-2-(2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺的制备方法参照实施
例 1。

MS m/z (ESI): 446.2 [M+H]⁺.

10

实施例 107

(S)-2-(2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]
噁吡庚英-9-基)氨基)-3-羟基丙酰胺的制备



15

(S)-2-(2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-3-羟基丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

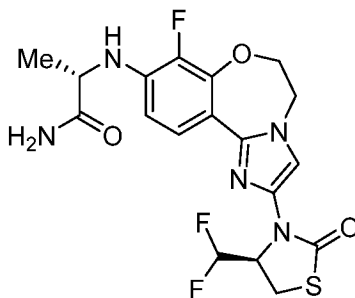
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.87 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 4.37-4.43
(m, 2H), 4.62 (m, 4H), 6.23 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.41-6.62 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 8.06
(d, *J* = 8.8 Hz, 1H);

MS m/z (ESI): 424.1[M+H]⁺.

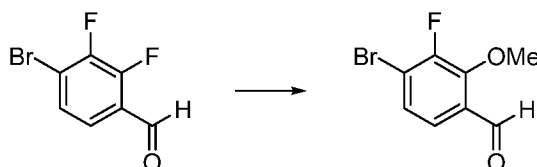
20

实施例 108

(S)-2-(2-((R)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-8-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



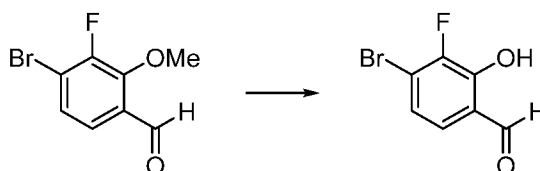
第一步：4-溴-3-氟-2-甲氧基苯甲醛的制备



5 室温条件下，向 4-溴-2,3-二氟苯甲醛 (2.0 g, 9.05 mmol) 的甲醇 (25 mL) 溶液中，加入甲醇钠 (733 mg, 13.56 mmol)，升至 65°C 反应 2 h，浓缩，柱层析纯化得 4-溴-3-氟-2-甲氧基苯甲醛 (1.78 g, 85%)。

MS m/z (ESI): 233.0 [M+H]⁺。

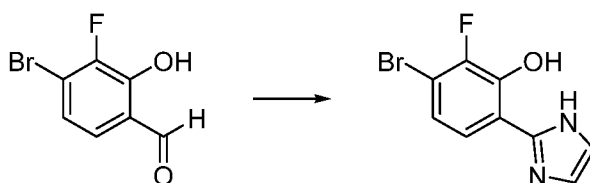
第二步：4-溴-3-氟-2-羟基苯甲醛的制备



10 室温条件下，向 4-溴-3-氟-2-甲氧基苯甲醛 (1.78 g, 7.67 mmol) 的醋酸 (15 mL) 溶液中，加入氢溴酸 (8.7 mL, 48%)，升至 120°C 反应 16h，反应液冷却后减压浓缩，然后向反应瓶中加入水和乙酸乙酯分液，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩有机溶剂后柱层析分离纯化得 4-溴-3-氟-2-羟基苯甲醛 (1.12 g, 67%)。

MS m/z (ESI): 219.0 [M+H]⁺。

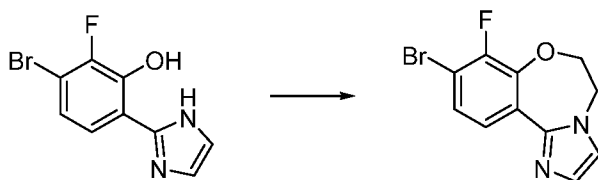
15 第三步：3-溴-2-氟-6-(1H-咪唑-2-基)苯酚的制备



20 往 4-溴-3-氟-2-羟基苯甲醛 (1.12 g, 5.14 mmol) 的甲醇溶液 (12 mL) 中加入乙二醛水溶液 (40 wt.%, 3.73 g, 25.7 mmol)，然后在水浴下一边搅拌一边缓慢滴加氨水 (28 wt.%, 5.14 g, 51.4 mmol)，滴加过程持续 30 分钟，控制反应液温度不超过 40°C。然后，混合物在 35°C 下搅拌两天，冷却，减压除去有机溶剂，柱层析纯化得到 3-溴-2-氟-6-(1H-咪唑-2-基)苯酚 (1.31 g, 100%)。

MS m/z (ESI): 257.0 [M+H]⁺。

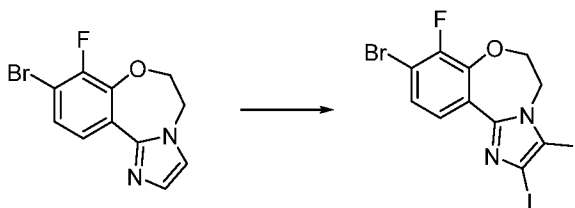
第四步：9-溴-8-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓的制备



3-溴-2-氟-6-(1H-咪唑-2-基)苯酚(1.31 g, 5.14 mmol), 碳酸铯 (6.3 g, 19.53 mmol), 1,2-二溴乙烷 (3.6 g, 19.12 mmol) 混合于 DMF (12 mL) 中, 在 85°C 下搅拌过夜, 反应液冷却后加入乙酸乙酯稀释。有机相用饱和食盐水洗涤多次, 然后
5 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩有机溶剂后柱层析纯化得到标题化合物 9-溴-8-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓 (995 mg, 69%)。

MS m/z (ESI): 283.0 [M+H]⁺.

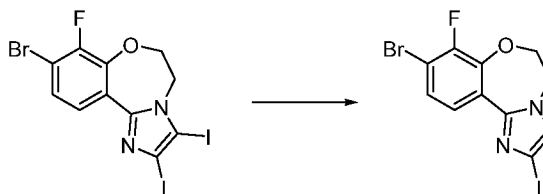
第五步: 9-溴-8-氟-2,3-二碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓的制备



10 室温下, 往 9-溴-8-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓 (995 mg, 3.53 mmol) 的 DMF 溶液 (8 mL) 中加入 NIS (2.23 g, 9.88 mmol), 然后在 60°C 下搅拌过夜。冷却, 加水, 析出固体。过滤后, 固体用乙酸乙酯溶解, 依次用 1 M NaOH 水溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到标题化合物 9-溴-8-氟-2,3-二碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓 (1.79 g, 94%)。

15 MS m/z (ESI): 534.7 [M+H]⁺.

第六步: 9-溴-8-氟-2-碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓的制备

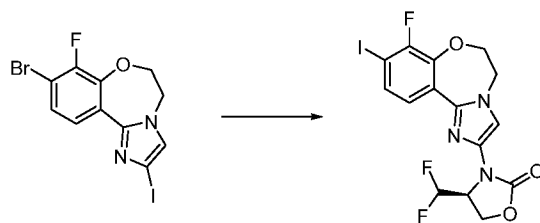


-20°C 下, 向 9-溴-8-氟-2,3-二碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓 (1.79 g, 3.35 mmol) 的 THF 溶液 (10 mL) 中缓慢滴入 EtMgBr (1.0 M THF 溶液, 20 1.23 mL, 3.69 mmol)。滴加完毕后, 在 -15°C 下搅拌 3 小时。缓慢升至室温, 然后滴加入饱和氯化铵水溶液, 搅拌 15 分钟, 用乙酸乙酯萃取多次。有机相合并后, 用饱和食盐水洗涤, 分离有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩有机溶剂, 柱层析分离得到标题化合物 9-溴-8-氟-2-碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓 (610 mg, 45%)。

25 MS m/z (ESI): 408.9 [M+H]⁺.

第七步: (S)-4-(二氟甲基)-3-(8-氟-9-碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英

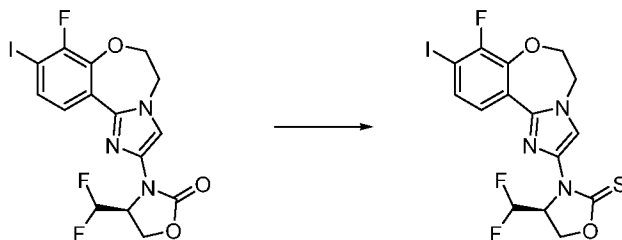
-2-基)噁唑烷-2-酮的制备



9-溴-8-氟-2-碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓(300 mg, 0.74 mmol), (S)-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-酮 (102 mg, 0.74 mmol), (1R,2R)-N¹,N²-二甲基环己烷-1,2-二胺(42 mg, 0.30 mmol), 碘化亚铜 (28 mg, 0.15 mmol), 碳酸钾(205 mg, 1.5 mmol), 混合于 1,4-二氧六环 (6 mL) 中, 反应体系用氮气置换三次空气, 105℃下反应 5 小时, 冷却至室温, 加入 15%氨水, 搅拌 5 分钟, 用 EtOAc 萃取三次。合并有机相, 然后有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析得到标题化合物(S)-4-(二氟甲基)-3-(8-氟-9-碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)噁唑烷-2-酮 (225 mg, 65%)。

MS m/z (ESI): 466.0 [M+H]⁺。

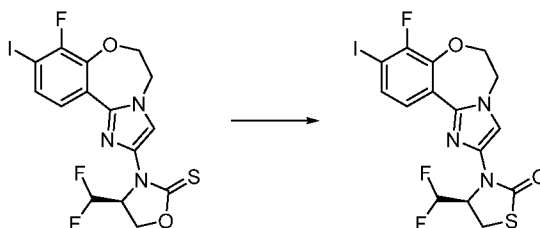
第八步:(S)-4-(二氟甲基)-3-(8-氟-9-碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)噁唑烷-2-硫酮的制备



向(S)-4-(二氟甲基)-3-(8-氟-9-碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)噁唑烷-2-酮 (220 mg, 0.47 mmol) 的甲苯溶液 (20 mL) 中加入劳森试剂 (1.92 g, 4.73mmol), 升温至 145℃反应 6 小时。冷却至室温后过滤, 滤饼用 EtOAc (20 mL) 洗涤, 滤液经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析得到标题化合物(S)-3-(9-溴-8-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-4-(二氟甲基)噁唑烷-2-硫酮 (105 mg, 46%)。

MS m/z (ESI): 482.1[M+H]⁺。

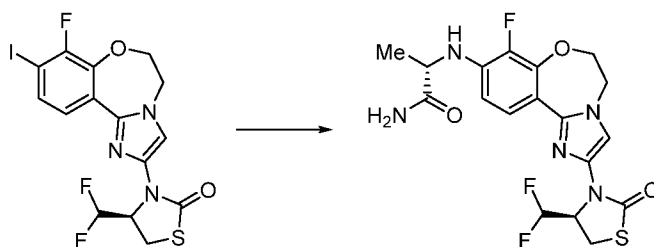
第九步:(R)-4-(二氟甲基)-3-(8-氟-9-碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)噁唑烷-2-酮的制备



(S)-3-(9-溴-8-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)-4-(二氟甲基)噻唑烷-2-硫酮(105 mg, 0.22 mmol) 的甲苯溶液 (3 mL) 中, 加入二氯(对甲基异丙基苯基)钨(II)二聚体 (27 mg, 0.045 mmol), 2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯 (27 mg, 0.065 mmol), 空气氛围下 115°C 反应 16 小时。反应冷却至室温, EtOAc 5 稀释, 有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析得到标题化合物(R)-4-(二氟甲基)-3-(8-氟-9-碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)噻唑烷-2-酮 (55 mg, 52%)。

MS m/z (ESI): 482.1 [M+H]⁺.

第十步:(S)-2-((2-((R)-4-(二氟甲基)-2-羰基噻唑烷-3-基)-8-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备 10



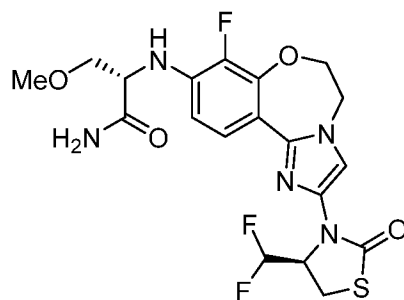
(R)-4-(二氟甲基)-3-(8-氟-9-碘-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-2-基)噻唑烷-2-酮(40 mg, 0.083 mmol), L-丙氨酸 (15 mg, 0.17 mmol), 碘化亚铜 (6.3 mg, 0.033 mmol), 磷酸钾 (53 mg, 0.25 mmol), 混合于二甲亚砜 (3 mL) 中, 反应体系用氮气置换空气三次, 125°C 下反应 1.5 小时, 冷却至室温, 加入氯化铵 (27 mg, 0.5 mmol), DMAP (161 mg, 1.25 mmol), 搅拌 5 分钟, 加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯 (284 mg, 0.75 mmol), 室温搅拌 2 小时, 过滤, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 乙酸乙酯萃取三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析得到标题化合物 (S)-2-((2-((R)-4-(二氟甲基)-2-羰基噻唑烷-3-基)-8-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺 (7.9 mg, 22%)。 15

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 3.54-3.60 (m, 1H), 3.76-3.93 (m, 1H), 3.95-4.00 (m, 1H), 4.36-4.40 (m, 2H), 4.47-4.52 (m, 2H), 5.10-5.20 (m, 1H), 6.32-6.62 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.85-7.91 (m, 1H); 20

MS m/z (ESI): 442.1 [M+H]⁺. 25

实施例 109

(S)-2-((2-((R)-4-(二氟甲基)-2-羰基噻唑烷-3-基)-8-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-3-甲氧基丙酰胺的制备



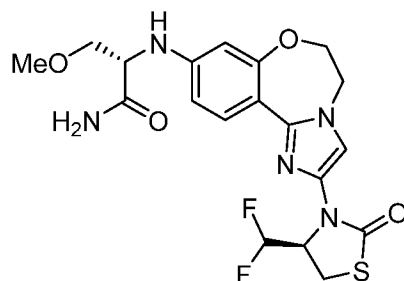
(S)-2-((2-((R)-4-(二氟甲基)-2-羰基噻唑烷-3-基)-8-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噻吡庚英-9-基)氨基)-3-甲氧基丙酰胺的制备参照实施例 108.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 3.40 (s, 3H), 3.53-3.60 (m, 1H), 3.69-3.83 (m, 3H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.35-4.41 (m, 2H), 4.47-4.52 (m, 2H), 5.10-5.21 (m, 1H), 6.30-6.60 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H);

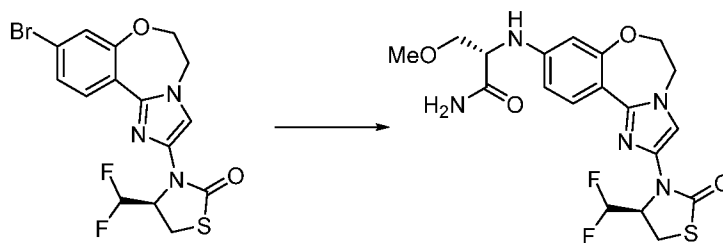
MS m/z (ESI): 472.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 110

(S)-2-((2-((R)-4-(二氟甲基)-2-羰基噻唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噻吡庚英-9-基)氨基)-3-甲氧基丙酰胺的制备



第一步: (S)-2-((2-((R)-4-(二氟甲基)-2-羰基噻唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噻吡庚英-9-基)氨基)-3-甲氧基丙酰胺的制备



(R)-3-(9-溴-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噻吡庚英-2-基)-4-(二氟甲基)噻唑烷-2-酮 (26 mg, 0.062 mmol), O-甲基-L-丝氨酸 (22 mg, 0.18 mmol), 碘化亚铜 (6.0 mg, 0.03 mmol), 磷酸钾 (40 mg, 0.19 mmol), 混合于二甲亚砜 (3 mL) 中, 反应体系用氮气置换空气三次, 100°C 下反应 12 小时, 冷却至室温, 加入氯化铵 (20 mg, 0.37 mmol), 三乙胺 (95 mg, 0.94 mmol), 搅拌 5 分钟, 加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (212 mg, 0.56 mmol), 室温搅拌 2 小时, 过滤反应液并向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 乙酸乙酯萃取三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩有机溶剂后柱层析分离得到标题化合物

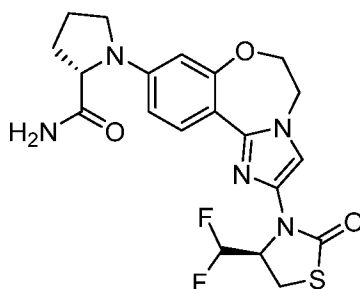
(S)-2-((2-((R)-4-(二氟甲基)-2-羰基噻唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-3-甲氧基丙酰胺 (13 mg, 46%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.39 (s, 3H), 3.53-3.57 (m, 1H), 3.62-3.76 (m, 3H), 3.93-3.98 (m, 1H), 4.16-4.30 (m, 4H), 5.06-5.16 (m, 1H), 6.21-6.23 (m, 1H),
5 6.28-6.52 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H);

MS m/z (ESI): 454.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 111

(S)-1-(2-((R)-4-(二氟甲基)-2-羰基噻唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备



10

(S)-1-(2-((R)-4-(二氟甲基)-2-羰基噻唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺的制备方法参照实施例 51。

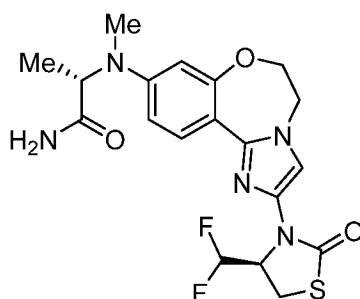
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.83-1.92 (m, 2H), 2.09-2.15 (m, 1H), 3.72-3.81 (m, 4H), 4.25-4.32 (m, 4H), 5.07-5.15 (m, 1H), 5.93-5.97 (m, 1H),
15 6.22-6.28 (m, 1H), 6.35-6.65 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H);

MS m/z (ESI): 450.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 112

(S)-2-((2-((R)-4-(二氟甲基)-2-羰基噻唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)(甲基)氨基)丙酰胺的制备

20



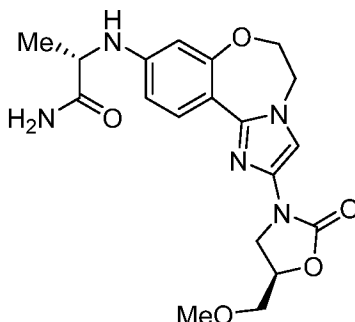
(S)-2-((2-((R)-4-(二氟甲基)-2-羰基噻唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)(甲基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 51。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.40 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.53-3.58 (m, 1H), 3.75-3.80 (m, 1H), 4.30-4.44 (m, 4H), 4.46-4.51 (m, 1H), 5.08-5.18 (m, 1H),
25 6.22-6.41 (m, 2H), 6.51-6.73 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H);

MS m/z (ESI): 438.1[M+H]⁺.

实施例 113

(S)-2-((2-((R)-5-(甲氧基甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



5

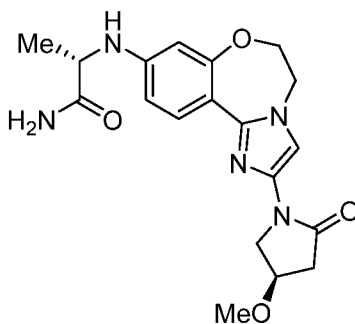
(S)-2-((2-((R)-5-(甲氧基甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.59-3.72
(m, 2H), 3.83 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.95-4.02 (m, 6.5 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H),
10 4.28-4.33 (m, 2H), 4.35-4.42 (m, 2H), 4.81-4.86 (m, 1H), 6.17-6.21 (m, 1H), 6.43 (dd,
J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H);

MS m/z (ESI): 402.2 [M+H]⁺.

实施例 114

(S)-2-((2-((R)-4-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]
15 噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



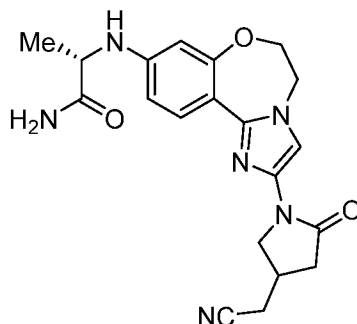
(S)-2-((2-((R)-4-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.57-2.67 (m, 1H),
20 2.78-2.88 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.79-3.88 (m, 1H), 4.10-4.43 (m, 7H), 6.19 (s, 1H),
6.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H);

MS m/z (ESI): 386.2 [M+H]⁺.

实施例 115

(2S)-2-((2-(4-(氰基甲基)-2-羰基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁
25 吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



(2S)-2-((2-(4-(氰基甲基)-2-羰基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

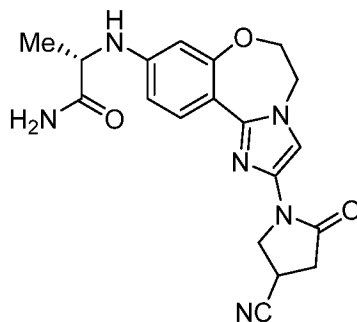
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.29 (dd, $J = 16.9$, 6.2 Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 16.5$, 8.0 Hz, 1H), 2.77-2.88 (m, 3H), 3.64 (dd, $J = 10.8$, 4.4 Hz, 1H), 3.76 (dt, $J = 13.7$, 6.9 Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 10.6$, 7.1 Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 8.5$, 5.8 Hz, 4H), 6.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 8.8$, 2.2 Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H);

MS m/z (ESI): 395.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

实施例 116

(2S)-2-((2-(4-(氰基-2-羰基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



(2S)-2-((2-(4-(氰基-2-羰基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

15

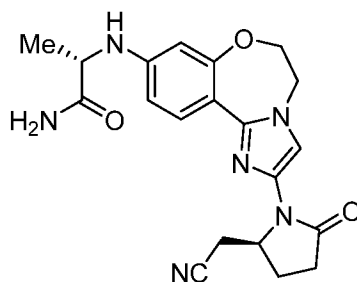
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.88 (dd, $J = 17.0$, 6.7 Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 17.0$, 9.3 Hz, 1H), 3.64-3.76 (m, 1H), 3.83 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 10.8$, 5.9 Hz, 1H), 4.30-4.46 (m, 5H), 6.19 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J = 8.8$, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H);

20

MS m/z (ESI): 381.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 117

(S)-2-((2-((S)-2-(氰基甲基)-5-羰基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



(S)-2-((2-((S)-2-(氰基甲基)-5-羰基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噻吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

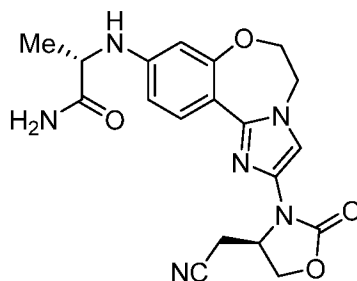
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.99 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* = 22.2, 12.2 Hz, 3H), 2.62-2.71 (m, 1H), 3.13 (dd, *J* = 16.8, 2.8 Hz, 1H), 3.69-3.80 (m, 1H), 4.17-4.48 (m, 4H), 4.53-4.66 (m, 1H), 6.08 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H);

MS *m/z* (ESI): 395.2 [M+H]⁺.

10

实施例 118

(S)-2-((2-((R)-4-(氰基甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噻吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



(S)-2-((2-((R)-4-(氰基甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噻吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

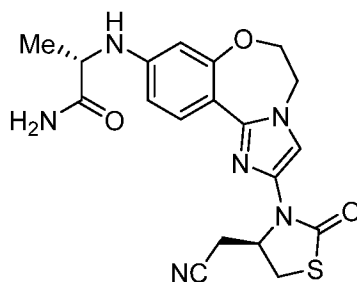
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.14 (dd, *J* = 17.1, 2.4 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 17.1, 5.0 Hz, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 4.33 (ddd, *J* = 13.3, 8.4, 4.7 Hz, 5H), 4.66 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.77 (dt, *J* = 8.4, 4.9 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H);

20

MS *m/z* (ESI): 397.1 [M+H]⁺.

实施例 119

(S)-2-((2-((R)-4-(氰基甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噻吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



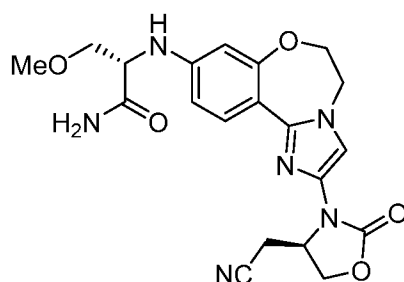
(S)-2-((2-((R)-4-(氰基甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 436.2 [M+H]⁺.

5

实施例 120

(S)-2-((2-((R)-4-(氰基甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-3-甲氧基丙酰胺的制备



(S)-2-((2-((R)-4-(氰基甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-3-甲氧基丙酰胺的制备方法参照实施例 1。

10

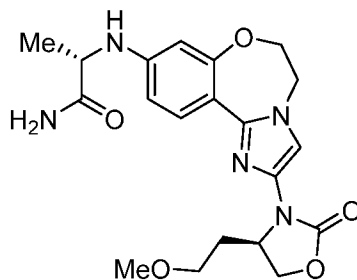
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.14 (dd, *J* = 17.6, 2.8 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.46 (dd, *J* = 17.3, 4.4 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.92-4.01 (m, 1H), 4.24-4.48 (m, 5H), 4.66 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.74-4.81 (m, 1H), 6.09-6.21 (m, 2H), 6.46 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H);

15

MS m/z (ESI): 427.1 [M+H]⁺.

实施例 121

(S)-2-((2-((R)-4-(2-甲氧基乙基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备



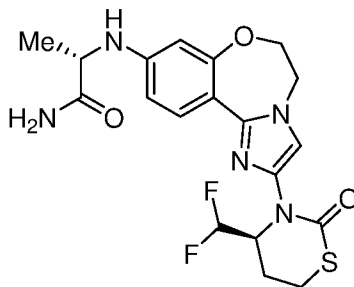
20

(S)-2-((2-((R)-4-(2-甲氧基乙基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备参考实施例 1。

MS m/z (ESI): 416.1 [M+H]⁺.

实施例 122

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基-1,3-噻吡己环-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备

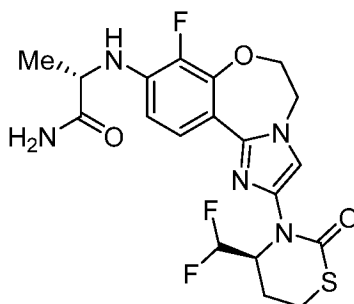


(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基-1,3-噻吡己环-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
5 [1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备参考实施例 51。

MS m/z (ESI): 438.1 [M+H]⁺.

实施例 123

(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基-1,3-噻吡己环-3-基)-8-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
10 [1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备

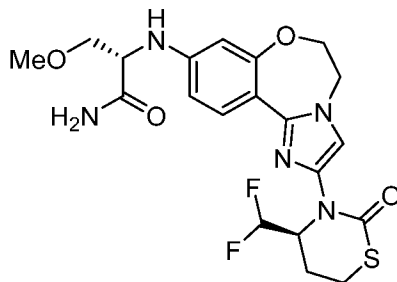


(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基-1,3-噻吡己环-3-基)-8-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
10 [1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备参考实施例 51。

MS m/z (ESI): 456.1 [M+H]⁺.

实施例 124

15 (S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基-1,3-噻吡己环-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-3-甲氧基丙酰胺的制备

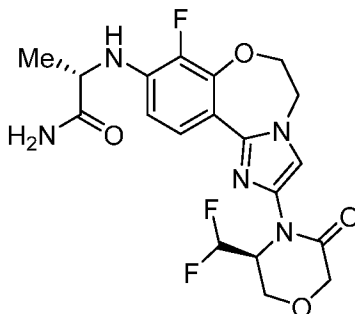


(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基-1,3-噻吡己环-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
20 [1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-3-甲氧基丙酰胺的制备参考实施例 51。

MS m/z (ESI): 468.1 [M+H]⁺.

实施例 125

(S)-2-((2-((S)-3-(二氟甲基)-5-羰基吗啉代)-8-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备

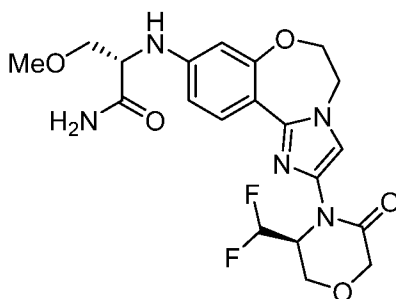


(S)-2-((2-((S)-3-(二氟甲基)-5-羰基吗啉代)-8-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备参考实施例 68。

MS m/z (ESI): 440.1 [M+H]⁺.

实施例 126

(S)-2-((2-((S)-3-(二氟甲基)-5-羰基吗啉代)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-3-甲氧基丙酰胺的制备

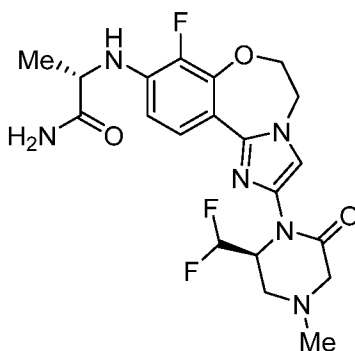


(S)-2-((2-((S)-3-(二氟甲基)-5-羰基吗啉代)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-3-甲氧基丙酰胺的制备参考实施例 68。

MS m/z (ESI): 452.1 [M+H]⁺.

实施例 127

(S)-2-((2-((S)-2-(二氟甲基)-4-甲基-6-羰基哌嗪-1-基)-8-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备

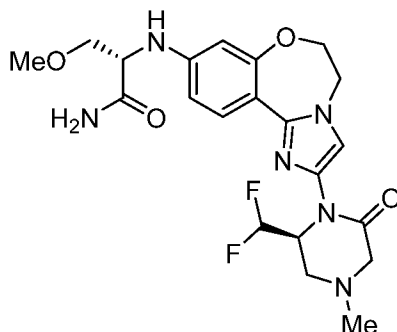


(S)-2-((2-((S)-2-(二氟甲基)-4-甲基-6-羰基哌嗪-1-基)-8-氟-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)丙酰胺的制备参考实施例 69。

MS m/z (ESI): 453.1 [M+H]⁺.

实施例 128

(S)-2-((2-((S)-2-(二氟甲基)-4-甲基-6-羰基哌嗪-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-3-甲氧基丙酰胺的制备



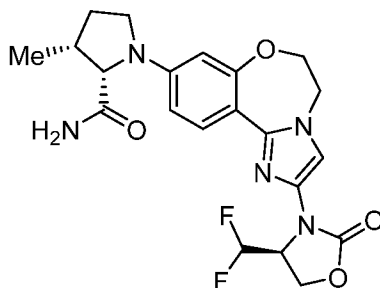
5

(S)-2-((2-((S)-2-(二氟甲基)-4-甲基-6-羰基哌嗪-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)氨基)-3-甲氧基丙酰胺的制备参考实施例 69。

MS m/z (ESI): 465.1 [M+H]⁺.

实施例 129

10 (2S,3R)-1-(2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)-3-甲基吡咯烷-2-甲酰胺的制备



(2S,3R)-1-(2-((S)-4-(二氟甲基)-2-羰基噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并
[1,2-d][1,4]噁吡庚英-9-基)-3-甲基吡咯烷-2-甲酰胺的制备参考实施例 1。

15 MS m/z (ESI): 448.1 [M+H]⁺.

生物学测试评价

以下结合测试例进一步描述解释本发明,但这些实施例并非意味着限制本发
明的范围。

测试例 1、本发明实施例化合物对 PI3K $\alpha/\beta/\gamma/\delta$ 激酶活性抑制作用的测定

20 实验目的: 该测试例的目的是测试实施例化合物对PI3K $\alpha/\beta/\gamma/\delta$ 激酶活性抑制
的活性。

实验仪器: 离心机(5810R)购自Eppendorf公司,移液器购自Eppendorf或
Rainin公司,酶标仪购自美国BioTek公司,型号为SynergyH1全功能酶标仪。

25 实验方法: 本实验采用 Promega 公司的 ADP-Glo 脂质激酶测定方法
(Promega#V9102),脂质激酶 PI3K $\alpha/\beta/\gamma/\delta$ 在底物 PIP2: 3PS 和 ATP 存在的条件

下发生催化反应，ATP 生成 ADP，通过测定反应中 ADP 的含量来表征脂质激酶的活性，并得出化合物对 PI3K $\alpha/\beta/\gamma/\delta$ 激酶活性抑制的半数抑制浓度 IC₅₀。

具体实验操作如下：

激酶反应在白色384孔板（Perkin Elmer#6007299）中进行，每孔加入2 μ L用
5 含1% DMSO的ddH₂O稀释的不同浓度的化合物，阳性对照孔加入2 μ L含1%
DMSO的ddH₂O，然后每孔加入2 μ L用5 \times 激酶缓冲液（HEPES 250 mM，MgCl₂ 15
mM，NaCl 250 mM，BSA 0.05%）稀释的0.1~2 nM PI3K激酶溶液，阴性对照孔加
入2 μ L的5 \times 激酶缓冲液，所有孔加入4 μ L用10 \times Dilution buffer和ddH₂O配制的50
10 μ M底物PIP2: 3PS（Promega#V1701），最后加入2 μ L用水稀释的50~100 μ M ATP
溶液启动反应，室温反应90~120分钟后，每孔加入10 μ L ADP-Glo Reagent（含10
mM MgCl₂）室温反应60分钟以去除反应中多余的ATP，然后每孔加入20 μ L
Kinase Detection Reagent，室温避光反应20分钟后用BioTek Synergy H1酶标仪检
测化学发光值。

酶名称	货号	酶反应浓度	酶反应时间	ATP浓度
PI3K α	Promega#V1721	0.1nM	120min	50 μ M
PI3K β	Carna#11-102	0.4nM	90min	100 μ M
PI3K γ	Thermofisher#PV4786	0.4nM	120min	50 μ M
PI3K δ	Carna#11-103	0.1nM	90min	100 μ M

实验数据处理方法：

15 通过于板上阳性对照孔（DMSO对照孔）和阴性对照孔（不添加激酶）计算
使用化合物处理的孔的百分比抑制数据{ %抑制率=100-[(测试化合物值-阴性对
照值)] / (阳性对照值-阴性对照值) \times 100}。使用GraphPad prism拟合不同浓度和相
应百分比抑制率数据至四参数非线性逻辑公式计算出IC₅₀值。

实验结论：

20 通过以上方案得出本发明所示的实施例化合物在PI3K $\alpha/\beta/\gamma/\delta$ 激酶活性试验
中显示出如下表1的生物活性。

表 1

实施例	PI3K α , IC ₅₀ (nM)	PI3K β , IC ₅₀ (nM)	PI3K γ , IC ₅₀ (nM)	PI3K δ , IC ₅₀ (nM)	PI3K α vs PI3K β 的 选择性	PI3K α vs PI3K γ 的 选择性	PI3K α vs PI3K δ 的 选择性
实施例 10	7.9	>10000	1788	1398	>1266	226	177
实施例 38	4	1432	447	410	358	112	103
实施例 43	0.86	283	557	25	329	648	29
实施例 51	0.2	168	90	49	840	450	245
实施例 53	5	6190	402	373	1238	80	75

实施例 54	1.2	1799	481	336	1499	401	280
实施例 55	1.7	1872	363	213	1101	214	125
实施例 66	9.3	4574	2076	653	492	223	70
实施例 68	0.38	198	79	24	521	208	63
实施例 69	2.1	3179	332	142	1514	158	68
实施例 77	5.2	924	450	306	178	87	59
实施例 78	5.2	2786	510	459	536	98	88
实施例 97	2.1	1649	510	190	785	243	90
实施例 108	2.4	472	247	194	197	103	81
实施例 109	6.8	1069	1154	348	157	170	51
实施例 110	1	754	376	139	754	376	139
实施例 111	2.9	1227	736	125	423	254	43
实施例 112	2.2	523	478	69	238	217	31
实施例 117	2.5	1948	505	280	779	202	112
实施例 118	1.3	190	74	50	146	57	38
实施例 119	2.4	407	116	71	170	48	30
实施例 120	4.7	988	530	200	210	113	43

根据以上数据显示本发明所示的实施例化合物在PI3K α / β / γ / δ 激酶活性方面具有良好的活性和选择性。

5 测试例 2、本发明实施例化合物对 PI3K α 突变型癌症细胞的增殖抑制作用的测定

实验目的：该测试例的目的是测试实施例化合物对PI3K α 突变型癌症细胞HCC1954 (H1047R)、HGC-27(E542K)和MKN1 (E545K)的增殖抑制的活性。

10 实验仪器：离心机(5702R)购自Eppendorf公司，二氧化碳培养箱购自Thermo公司，生物安全柜购自上海博讯公司，移液器购自Eppendorf或Rainin公司，酶标仪购自美国BioTek公司，型号为SynergyH1全功能酶标仪。

15 实验方法：采用 Cell Titer-Glo 的方法检测了实施例化合物对 PI3K α 突变型癌症细胞株 (HCC1954、HGC-27 和 MKN1 的增殖抑制作用。细胞株培养在含 10%FBS (Gibco#10091148) 和 1%P/S(Hyclone#SV30010)的 RPMI 1640 培养基 (Gibco#22400089) 中，在 37°C，5% CO₂ 的条件下培养。实验前收集细胞，细胞计数后调整细胞密度，将细胞以 1000-10000 细胞/孔的密度种于白色 96 孔板 (Corning#3610)，放入 37°C，5% CO₂ 培养箱培养过夜后加入配制好的不同浓度的化合物溶液，同时设相应的溶媒对照，继续放入 37°C，5% CO₂ 培养箱培养 48-96 小时后，将细胞板及其内容物平衡至室温，每孔加入 20-100 μ L Cell Titer-Glo 溶液 (Promega#G7573)，振荡混匀后室温避光孵育 5~30 分钟，用 BioTek 的
20 SynergyH1 酶标仪检测化学发光值。

实验数据处理方法：

通过于板上溶媒对照孔计算使用实施例化合物处理的孔的百分比抑制数据 $\{\% \text{抑制率} = 100 - (\text{测试化合物值} / \text{溶媒对照值}) \times 100\}$ 。使用GraphPad prism拟合不同浓度和相应百分比抑制率数据至四参数非线性逻辑公式计算出IC₅₀值。

实验结论：

- 5 通过以上方案得出本发明所示的实施例化合物对PI3K α 突变型癌症细胞HCC1954 (H1047R)、HGC-27(E542K) 和MKN1 (E545K)的增殖抑制的活性试验中显示出如下表2的生物活性。

表 2

实施例	HCC1954 (H1047R) IC ₅₀ (nM)	MKN1 (E545K) IC ₅₀ (nM)	HGC-27(E542K) IC ₅₀ (nM)
实施例38	204	615	417
实施例43	112	214	169
实施例48	205	399	396
实施例51	21	60	40
实施例54	79	84	93
实施例55	160	508	325
实施例68	70	113	111
实施例69	601	584	433
实施例77	226	653	499
实施例90	222	368	531
实施例97	184	268	186
实施例108	98	118	233
实施例109	243	426	455
实施例110	57	109	137
实施例111	40	66	77
实施例112	29	42	32
实施例118	140	398	371
实施例119	134	304	358

- 10 根据以上数据显示本发明所示的实施例化合物对PI3K α 突变型癌症细胞HCC1954 (H1047R)、HGC-27(E542K)和MKN1 (E545K)的增殖抑制的活性方面具有良好的活性。

测试 3、SD 大鼠重复灌胃 7 天毒性试验

3.1 实验目的

- 15 本研究的目的是考察 GDC-0077 和实施例 51 重复灌胃给予 SD 大鼠 7 天后可能出现的毒性反应，并比较 GDC-0077 和实施例 51 的毒性差异。

3.2 实验材料和仪器

3.2.1 供试品

供试品 1: GDC-0077

供试品 2: 实施例 51

5 3.2.2 溶媒

名称: 20%的 SBE- β -CD (Captisol) 水溶液

3.2.3 动物信息

种属&品系: Sprague-Dawley (SD) 大鼠

动物等级: SPF 级

10 动物数量和性别: 112 只大鼠, 雌雄各半。

3.2.4 仪器

ADVIA®2120 系列全自动血液分析仪用于血细胞计数;

SYSMEX CA-500 血凝仪用于凝血功能指标的检测;

TBA-120FR 全自动生化分析仪用于血液生化指标的检测;

15 Easylyte 电解质分析仪用于电解质检测;

液相质谱检测器型号 API4000, 电喷雾源 (ESI) 正离子模式及色谱柱型号为 Agilent ZORBAX XDB-C18 (3.5 μ m, 2.1 \times 50 mm) 用于血浆样品的生物分析检测;

3.3 实验方法

20 1) 试验中将 112 只大鼠 (56 只/性别) 分性别按照体重分为 14 组, 70 只大鼠用作毒理研究 (1~7 组, 5 只/性别/组) 和 42 只大鼠用作毒代研究 (8~14 组, 3 只/性别/组);

2) 第 1 和 8 组动物灌胃给予 20%的 SBE- β -CD (Captisol) 水溶液作为溶媒对照组;

25 3) 第 2 和 9、3 和 10 组、4 和 11 组动物分别灌胃给予 10、30、60 mg/kg 的 GDC-0077;

4) 第 5 和 12、6 和 13、7 和 14 组动物分别灌胃给予 10、30、60 mg/kg 的实施例 51。

5) 动物每天给药 1 次, 连续给药 7 天 (第 7、14 组动物连续给药 6 天)。

30 6) 给药容量均为 10 mL/kg。

7) 试验期间对临床观察、体重、食量、临床病理指标 (血细胞计数、凝血功能、血液生化)、毒代动力学等项目进行考查。

8) 所有动物于 d8 实施安乐死 (第 7、14 组动物于 d6 药后安乐死)。

35 9) 试验期间对 1-7 组动物、第 14 组动物及死亡动物 (包括毒代研究动物) 均进行大体解剖观察, 对异常组织、胃肠道组织 (如结肠、盲肠) 及免疫组织 (如胸腺) 进行组织病理学检查。

3.4 试验数据列表

3.4.1 濒死/死亡

60 mg/kg 剂量下, GDC-0077 和实施例 51 均发现动物濒死/死亡, 其余剂量未见死亡/濒死。

5 3.4.2 毒代动力学

30 mg 剂量下, 实施例 51 末次给药后的平均系统暴露量 AUC (雄性: 11400 h*ng/mL, 雌性: 15900 h*ng/mL) 约为同等剂量下的 GDC-0077 (雄性: 3000 h*ng/mL, 雌性: 6510 h*ng/mL) 的 2.4~3.8 倍, 与 60 mg/kg 剂量下的 GDC-0077 首次给药后的暴露量 (雄性: 15400 h*ng/mL, 雌性: 22800 h*ng/mL) 相近。

10 10 mg 剂量下, 实施例 51 末次给药后的平均系统暴露量 AUC (雄性: 2110 h*ng/mL, 雌性: 3170 h*ng/mL) 约为 GDC-0077 (雄性: 845 h*ng/mL, 雌性: 2250 h*ng/mL) 的 1.4~2.5 倍。

因此, 相同剂量下, 实施例 51 的系统暴露量明显高于 GDC-0077。

3.4.3 临床观察

15 GDC-0077: 高剂量组可见弓背、稀便、肛周污秽、被毛蓬松等异常症状。
实施例 51: 中, 高剂量组可见弓背、稀便、肛周污秽、被毛蓬松等异常症状。

3.4.4 体重及食量

GDC-0077: 中高剂量组动物末次体重均发生下降, 同期食量也有所下降;
20 实施例 51: 低中高剂量组末次体重均发生下降, 对应的食量也发生下降。

3.4.5 血细胞计数和凝血功能

GDC-0077: 各剂量组雌雄动物均可见 Retic 降低。

实施例 51: 各剂量组雌雄动物均可见 Retic 降低, 30 和 60 mg/kg 剂量组雌雄动物 Neut 升高, PLT 降低。

25 3.4.6 血液生化

GDC-0077: 各剂量组雄性动物 Glu 和 CHO 升高, 60 mg/kg 剂量组雌雄动物 AST 和 UREA 升高, A/G 降低, 雄性动物 ALT 升高; 30 mg/kg 剂量组雌雄动物 AST、UREA 升高, 雌性动物 ALT 升高;。

30 实施例 51: 60 mg/kg 剂量组雌雄动物 AST、Glu 和 UREA 升高; 30 mg/kg 剂量组雌雄动物 AST、UREA 升高, 雄性动物 Glu 升高; 10 mg/kg 剂量组雌雄动物 AST 升高。

3.4.7 病理

GDC-0077: 显微镜下病理改变主要包括: 盲肠黏膜杯状细胞萎缩、胸腺着色小体巨噬细胞增多及胃粘膜糜烂、出血和水肿。

35 实施例 51: 显微镜下病理改变主要包括: 腺胃黏膜出血、萎缩; 盲肠黏膜出血、杯状细胞萎缩结肠黏膜杯状细胞萎缩; 脾脏白髓萎缩; 胸腺皮质或皮质及

髓质萎缩、着色小体巨噬细胞增多等。

GDC-0077 和实施例 51 的主要毒性靶器官均为胃肠道组织（如胃、盲肠）及免疫组织（如胸腺）。

3.5 实验结论

- 5 在本试验条件下，GDC-0077及实施例51供试品均以10、30、60 mg/kg剂量重复灌胃给予SD大鼠7天（1次/天），GDC-0077和实施例51的致死剂量为60 mg/kg，最大耐受剂量(MTD)为30 mg/kg，在30 mg/kg剂量下，实施例51的 C_{max} 和 $AUC_{(0-24h)}$ 明显高于GDC-0077，实施例51的耐受性好于GDC-0077。

10 测试例4、本发明实施例化合物的体内药效试验

4.1 实验目的

通过体内药效实验筛选出药效较为明显且毒副作用较小的化合物。

4.2 实验主要仪器和材料

4.2.1 仪器：

- 15 1、生物安全柜（BSC-1300II A2，上海博讯实业有限公司医疗设备厂）
2、超净工作台（CJ-2F，苏州市冯氏实验动物设备有限公司）
3、CO₂培养箱（Thermo-311）
4、离心机（Centrifuge 5702R，Eppendorf）
5、全自动细胞计数仪（Countess II，Life）
20 6、移液器（10-20 μL，Eppendorf）
7、显微镜（TS2，尼康）
8、游标卡尺（CD-6”AX，日本三丰）
9、细胞培养瓶（T75/T225，Corning）
10、电子天平（CPA2202S，赛多利斯）

25 4.2.2 试剂：

- 1、RPMI-1640培养基（22400-089，Gibco）
2、胎牛血清（FBS）（10091-148，Gibco）
3、0.25%胰蛋白酶（25200-056，Gibco）
4、青链霉素双抗（15140-122，Gibco）
30 5、磷酸盐缓冲液（PBS）（10010-023，Gibco）
6、基质胶Matrigel Matrix（356234，Corning）

4.2.3 动物：

BALB/c 裸小鼠，6-8周，♀，购自上海西普尔一必凯实验动物有限公司。

4.3 实验步骤

35 4.3.1 细胞培养及细胞悬液制备

a, 从细胞库中取出一株 HCC1954 细胞, 用 RPMI-1640 培养基 (RPMI-1640 + 10% FBS + 1% SP) 复苏细胞, 复苏后的细胞置细胞培养瓶中 (在瓶壁标记好细胞种类、日期、培养人名字等) 置于 CO₂ 培养箱中培养 (培养箱温度为 37°C, CO₂ 浓度为 5%)。

5 b, 待细胞铺满培养瓶底部 80-90% 后传代, 传代后细胞继续置于 CO₂ 培养箱中培养。重复该过程直到细胞数满足体内药效需求。

c, 收集培养好的细胞, 用全自动细胞计数仪计数, 根据计数结果用 PBS 和基质胶重悬细胞, 制成细胞悬液 (密度 5×10^7 /mL), 置于冰盒中待用。

4.3.2 细胞接种

10 a, 接种前用一次性大小鼠通用耳标标记裸鼠

b, 接种时混匀细胞悬液, 用 1 mL 注射器抽取 0.1~1 mL 细胞悬液、排除气泡, 然后将注射器置于冰袋上待用。

c, 左手保定好裸鼠, 用 75% 酒精消毒裸鼠右侧背部靠右肩位置 (接种部位), 30 秒后开始接种。

15 d, 依次给试验裸鼠接种 (每只小鼠接种 0.1 mL 细胞悬液)。

4.3.3 荷瘤鼠量瘤、分组、给药

a, 根据肿瘤生长情况, 在接种后第 14-18 天量瘤、并计算肿瘤大小。

肿瘤体积计算: 肿瘤体积(mm³) = 长(mm) × 宽(mm) × 宽(mm) / 2

b, 根据荷瘤鼠体重和肿瘤大小, 采用随机分组的方法进行分组。

20 c, 根据分组结果, 开始给予测试药物 (给药方式: 口服给药; 给药剂量: 10 mg/kg; 给药体积: 10 mL/kg; 给药频率: 1 次/天; 给药周期: 21 天; 溶媒: 0.5%CMC/1%吐温 80)。

d, 开始给予测试药物后每周两次量瘤、称重。

e, 实验结束后安乐死动物。

25 f, 用 Excel 等软件处理数据。化合物抑瘤率 TGI (%) 的计算: 当肿瘤无消退时, $TGI(\%) = [(1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积})) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。当肿瘤有消退时, $TGI(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}] \times 100\%$ 。

30 4.4 试验数据如下表3:

表 3

分组	动物数量 (只)	给药天数 (天)	抑瘤率
空白对照	5	21	-
实施例51	5	19	132%

实施例54	5	21	120%
实施例 68	5	21	78%
实施例 108	5	21	96%
实施例 110	5	21	98%

4.5 实验结果

从上述结果中可以看出，本专利的上述化合物有较好的抑瘤率。

测试例 5、本发明实施例化合物对小鼠的药物代谢动力学 PK 实验

5 本发明优选实施例化合物的小鼠药物代谢动力学试验采用 Balb/c 雄性小鼠（上海杰思捷实验动物有限公司）进行。

- 给药方式：单次灌胃给药。
- 给药剂量：5 毫克/10 毫升/千克（体重）。
- 制剂处方：0.5% CMC-Na，超声溶解，配制为澄清溶液或均一混悬液。

10 ■ 取样点：给药后 0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时。

■ 样品处理：

- 1) 眼眶采血 0.1 mL，置于 K₂-EDTA 试管中，室温 1000 ~ 3000 × g 离心 5~20 min 分离血浆，于-80 °C 保存。
- 2) 血浆样品 40 uL 加入 160 uL 乙腈沉淀，混合后 500 ~ 2000 × g 离心 5~20 分钟。
- 3) 取处理后上清溶液 100 uL 进行 LC/MS/MS 分析待测实施例的浓度。

■ LC-MS/MS 分析：

- 液相条件：Shimadzu LC-20AD 泵
- 质谱条件：AB Sciex API 4000 质谱仪
- 色谱柱：phenomenex Gemiu 5 um C₁₈ 50 × 4.6 mm
- 移动相：A 液为 0.1%甲酸水溶液，B 液为乙腈
- 流速：0.8 mL/min
- 洗脱时间：0-4 分钟梯度洗脱

■ 药代动力学：

25 主要参数用 WinNonlin 6.1 计算得到，小鼠药代实验结果见下表 4：

表 4

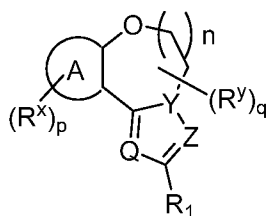
实施例 编号	药代实验(5mg/kg)					
	达峰时间	血药浓度	曲线下面积	曲线下面积	半衰期	平均滞留时间
	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng/mL×h)	AUC _{0-∞} (ng/mL×h)	t _{1/2} (h)	MRT(h)
43	0.5	2060	3442	3499	1.0	1.8

51	0.5	1057	2185	2274	1.6	2.2
53	0.5	1088	1283	1289	0.8	1.2
54	1.0	832	1560	1615	1.8	2.0
68	0.5	641	1321	1339	1.6	1.8
77	0.5	2300	4089	4116	1.2	1.7
90	0.5	1287	2072	2086	1.0	1.6
108	0.5	1227	4238	4241	2.0	3.4
110	0.5	4020	13703	13712	2.8	3.7
111	0.5	466	1742	1744	2.8	3.9

从表中小鼠药代实验结果显示本发明所示的实施例化合物表现出良好的代谢性质，血浆暴露量 AUC 和最大血药浓度 C_{\max} 都表现良好。

权利要求书:

1. 一种通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



(I)

5 其中:

Q、Y 和 Z 各自独立地选自 N 或 -CR_{aa};

环 A 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

R₁ 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、氧代杂环基、硫代杂环基、芳基、杂芳基、-(CH₂)_{n1}R_{bb}、-(CH₂)_{n1}OR_{bb}、-NR_{aa}C(O)(CH₂)_{n1}OR_{bb}、-NR_{aa}C(S)(CH₂)_{n1}OR_{bb}、-(CH₂)_{n1}SR_{bb}、-(CH₂)_{n1}C(O)R_{bb}、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{bb}、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_{bb}、-(CH₂)_{n1}NR_{bb}R_{cc}、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{bb}R_{cc}、-(CH₂)_{n1}NR_{bb}C(O)R_{cc} 或 -(CH₂)_{n1}NR_{bb}S(O)_{m1}R_{cc}, 其中所述的烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、氧代杂环基、硫代杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的环烷基卤代烷基、卤素、取代或未取代的环烷基氨基、氧代基、硫代基、硝基、氰基、羟基、取代或未取代的环烷基烯基、取代或未取代的环烷基炔基、取代或未取代的环烷基烷氧基、取代或未取代的环烷基卤代烷氧基、取代或未取代的环烷基羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-(CH₂)_{n1}R_{dd}、-(CH₂)_{n1}OR_{dd}、-(CH₂)_{n1}SR_{dd}、-(CH₂)_{n1}C(O)R_{dd}、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{dd}、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_{dd}、-(CH₂)_{n1}NR_{dd}R_{ee}、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{dd}R_{ee}、-(CH₂)_{n1}C(O)NHR_{dd}、-(CH₂)_{n1}NR_{dd}C(O)R_{ee} 和 -(CH₂)_{n1}NR_{dd}S(O)_{m1}R_{ee} 中的一个或多个取代基所取代;

R^x 和 R^y 各自独立地选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、巯基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-(CH₂)_{n1}-、-(CH₂)_{n1}R_{bb}、-(CH₂)_{n1}OR_{bb}、-(CH₂)_{n1}SR_{bb}、-(CH₂)_{n1}C(O)R_{bb}、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{bb}、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_{bb}、-(CH₂)_{n1}NR_{bb}R_{cc}、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{bb}R_{cc}、-(CH₂)_{n1}NR_{bb}C(O)R_{cc} 或 -(CH₂)_{n1}NR_{bb}S(O)_{m1}R_{cc}, 其中所述的烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、取代或未取代的环烷基烷基、取代或未取代的环烷基卤代烷基、卤素、取代或未取代的环烷基氨基、巯基、氧代基、

硝基、氰基、羟基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基烷氧基、取代或未取代的环烷基卤代烷氧基、取代或未取代的环烷基羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C(O)}\text{R}_{dd}$ 、
5 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C(O)}\text{OR}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S(O)}_{m1}\text{R}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{dd}\text{R}_{cc}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C(O)}\text{NR}_{dd}\text{R}_{cc}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C(O)}\text{NHR}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{dd}\text{C(O)}\text{R}_{cc}$ 和 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{dd}\text{S(O)}_{m1}\text{R}_{cc}$ 中的一个或多个取代基所取代；

或者，任意两个相邻或不相邻 R^x 链接形成一个环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤代烷基、卤素、取代或未取代的氨基、氧代基、
10 硝基、氰基、羟基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的卤代烷氧基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C(O)}\text{R}_{bb}$ 、
15 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C(O)}\text{OR}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S(O)}_{m1}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{bb}\text{R}_{cc}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C(O)}\text{NR}_{bb}\text{R}_{cc}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{bb}\text{C(O)}\text{R}_{cc}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{bb}\text{S(O)}_{m1}\text{R}_{cc}$ 中的一个或多个取代基所取代；

或者，任意两个相邻或不相邻 R^y 链接形成一个环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤代烷基、卤素、取代或未取代的氨基、氧代基、
20 硝基、氰基、羟基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的卤代烷氧基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C(O)}\text{R}_{bb}$ 、
25 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C(O)}\text{OR}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S(O)}_{m1}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{bb}\text{R}_{cc}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C(O)}\text{NR}_{bb}\text{R}_{cc}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{bb}\text{C(O)}\text{R}_{cc}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{bb}\text{S(O)}_{m1}\text{R}_{cc}$ 中的一个或多个取代基所取代；

R_{aa} 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、取代或未取代的烷基、卤素、羟基、取代或未取代的氨基、氧代基、硝基、氰基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{bb} 、 R_{cc} 、 R_{dd} 和 R_{ee} 各自独立地选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、
35 烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧

基、羟烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步选自氘、取代或未取代的烷基、卤素、羟基、取代或未取代的氨基、氧代基、硝基、氰基、取代或未取代烯基、取代或未取代炔基、取代或未取代烷氧基、取代或未取代羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

n 为 0、1、2 或 3；

p 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

q 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

m_1 为 0、1 或 2；且

10 n_1 为 0、1、2、3、4 或 5。

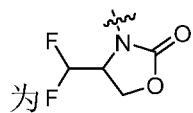
2. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于， R^x 为 $-(CH_2)_{n_1}NR_{bb}C(R_{ff}R_{gg})C(O)R_{cc}$ ；

R_{ff} 和 R_{gg} 各自独立地选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步选自氘、取代或未取代的烷基、卤素、羟基、取代或未取代的氨基、氧代基、硝基、氰基、取代或未取代烯基、取代或未取代炔基、取代或未取代烷氧基、取代或未取代羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

n_1 , R_{bb} 或 R_{cc} 如权利要求 1 所述。

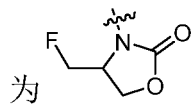
3. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，

当环 A 为苯环， R^y 为氢，Q、Y 为 N，Z 为 $-CR_{aa}$ ， R_{aa} 为氢，n 为 1，且 R_1



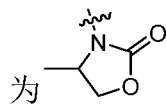
为 $-F$ 时， R^x 不为 $-NHCHR_{ff}C(O)NH_2$ ，其中 R_{ff} 为 CH_3 -、环丙基-或 $-CH_2CH_3$ ；

当环 A 为苯环， R^y 为氢，Q、Y 为 N，Z 为 $-CR_{aa}$ ， R_{aa} 为氢，n 为 1，且 R_1



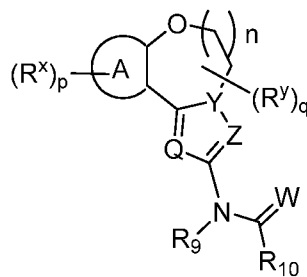
为 $-F$ 时， R^x 不为 $-NCHR_{ff}C(O)NH_2$ ，其中 R_{ff} 为 CH_3 -或环丙基-；

30 当环 A 为苯环， R^y 为氢，Q、Y 为 N，Z 为 $-CR_{aa}$ ， R_{aa} 为氢，n 为 1，且 R_1



为 $-F$ 时， R^x 不为 $-NHCHR_{ff}C(O)NH_2$ ，其中 R_{ff} 为环丙基-或环丁基-。

4. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 进一步如通式(II)所示:



(II)

其中:

5 W 选自氧或硫, 优选氧;

R₉ 和 R₁₀ 各自独立地选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、巯基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-(CH₂)_{n1}-、-(CH₂)_{n1}R_{bb}、-(CH₂)_{n1}OR_{bb}、-(CH₂)_{n1}SR_{bb}、-(CH₂)_{n1}C(O)R_{bb}、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{bb}、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_{bb}、-(CH₂)_{n1}NR_{bb}R_{cc}、

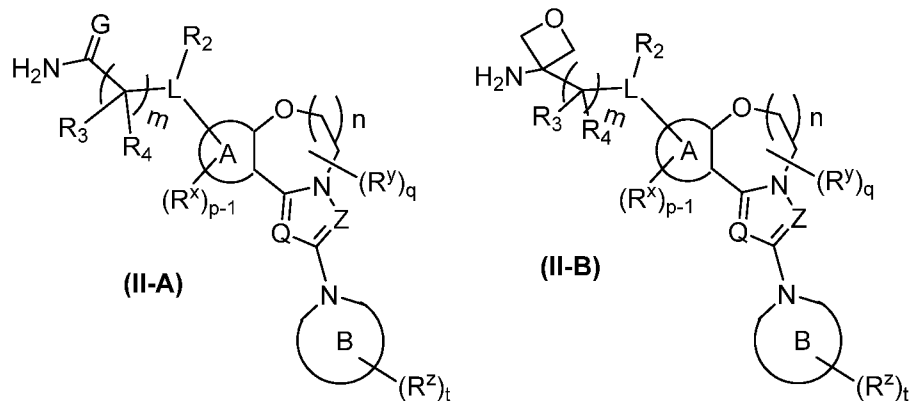
10 -(CH₂)_{n1}C(O)NR_{bb}R_{cc}、-(CH₂)_{n1}NR_{bb}C(O)R_{cc} 或 -(CH₂)_{n1}NR_{bb}S(O)_{m1}R_{cc}, 其中所述的烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、烷基、卤代烷基、卤素、氨基、巯基、氧代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-(CH₂)_{n1}R_{dd}、-(CH₂)_{n1}OR_{dd}、

15 -(CH₂)_{n1}SR_{dd}、-(CH₂)_{n1}C(O)R_{dd}、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{dd}、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_{dd}、-(CH₂)_{n1}NR_{dd}R_{ee}、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{dd}R_{ee}、-(CH₂)_{n1}C(O)NHR_{dd}、-(CH₂)_{n1}NR_{dd}C(O)R_{ee} 和 -(CH₂)_{n1}NR_{dd}S(O)_{m1}R_{ee} 中的一个或多个取代基所取代;

或者, R₉ 和 R₁₀ 链接可形成一个杂环基和杂芳基, 其中所述的杂环基和杂芳基任选进一步被选自氘、烷基、卤代烷基、卤素、氨基、氧代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-(CH₂)_{n1}-、-(CH₂)_{n1}R_{bb}、-(CH₂)_{n1}OR_{bb}、-(CH₂)_{n1}SR_{bb}、-(CH₂)_{n1}C(O)R_{bb}、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{bb}、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_{bb}、-(CH₂)_{n1}NR_{bb}R_{cc}、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{bb}R_{cc}、-(CH₂)_{n1}NR_{bb}C(O)R_{cc} 或 -(CH₂)_{n1}NR_{bb}S(O)_{m1}R_{cc} 中的一个或多个取代基所取代;

25 环 A、Q、Y、Z、R_{bb}、R_{cc}、R_{dd}、R_{ee}、R^x、R^y、n、p、q、m₁ 和 n₁ 如权利要求 1 所述。

5. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 进一步如通式(II-A)和(II-B)所示:



其中：

G 选自氧或硫；

L 选自氮、氧、硫或- CR_{aa} ；

5 环 B 选自杂环基或杂芳基，优选硫代杂环基或氧代杂环基；

R^z 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、巯基、硝基、羟基、氰基、氧代基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{OR}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{SR}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{S}(\text{O})_{\text{m}1}\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{NR}_{\text{bb}}\text{R}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{bb}}\text{R}_{\text{cc}}$ 、

10 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{NR}_{\text{bb}}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{cc}}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{NR}_{\text{bb}}\text{S}(\text{O})_{\text{m}1}\text{R}_{\text{cc}}$ ，其中所述烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、烷基、卤代烷基、卤素、氨基、巯基、氧代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{R}_{\text{dd}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{OR}_{\text{dd}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{SR}_{\text{dd}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{dd}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{dd}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{S}(\text{O})_{\text{m}1}\text{R}_{\text{dd}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{NR}_{\text{dd}}\text{R}_{\text{ee}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{dd}}\text{R}_{\text{ee}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{\text{dd}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{NR}_{\text{dd}}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{ee}}$ 和 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{NR}_{\text{dd}}\text{S}(\text{O})_{\text{m}1}\text{R}_{\text{ee}}$ 中的一个或多个取代基所取代；

或者，任意两个相邻或不相邻 R^z 基团链接可形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、烷基、卤代烷基、卤素、氨基、氧代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{OR}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{SR}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{S}(\text{O})_{\text{m}1}\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{NR}_{\text{bb}}\text{R}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{bb}}\text{R}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{NR}_{\text{bb}}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{cc}}$ 和 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{NR}_{\text{bb}}\text{S}(\text{O})_{\text{m}1}\text{R}_{\text{cc}}$ 中的一个或多个取代基所取代；

R_2 存在或不存在，当 L 为氮或- CR_{aa} 时， R_2 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、巯基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{OR}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{SR}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{S}(\text{O})_{\text{m}1}\text{R}_{\text{bb}}$ 、

$-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NR}_{bb}\text{R}_{cc}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{bb}\text{R}_{cc}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NR}_{bb}\text{C}(\text{O})\text{R}_{cc}$ 或
 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NR}_{bb}\text{S}(\text{O})_{m_1}\text{R}_{cc}$;

R_3 和 R_4 各自独立的选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟
 烷基、卤代烷氧基、卤素、氨基、巯基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷
 5 基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{OR}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{SR}_{bb}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{S}(\text{O})_{m_1}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NR}_{bb}\text{R}_{cc}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{bb}\text{R}_{cc}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NR}_{bb}\text{C}(\text{O})\text{R}_{cc}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NR}_{bb}\text{S}(\text{O})_{m_1}\text{R}_{cc}$ ，其中所述
 的烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂
 10 环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、烷基、卤代烷基、卤素、氨基、巯基、
 氧代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、取代
 或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取
 代的杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{R}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{OR}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{SR}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{dd}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{S}(\text{O})_{m_1}\text{R}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NR}_{dd}\text{R}_{ee}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{dd}\text{R}_{ee}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NR}_{dd}\text{C}(\text{O})\text{R}_{ee}$ 和 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NR}_{dd}\text{S}(\text{O})_{m_1}\text{R}_{ee}$ 中的一个或多
 15 个取代基所取代；

或者，基团 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_{aa} 中任意两个链接形成一个环烷基、杂环基、芳
 基或杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、
 烷基、卤代烷基、卤素、氨基、氧代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧
 基、卤代烷氧基、羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取
 20 代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{OR}_{bb}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{SR}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{S}(\text{O})_{m_1}\text{R}_{bb}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NR}_{bb}\text{R}_{cc}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{bb}\text{R}_{cc}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NR}_{bb}\text{C}(\text{O})\text{R}_{cc}$ 和
 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NR}_{bb}\text{S}(\text{O})_{m_1}\text{R}_{cc}$ 中的一个或多个取代基所取代；

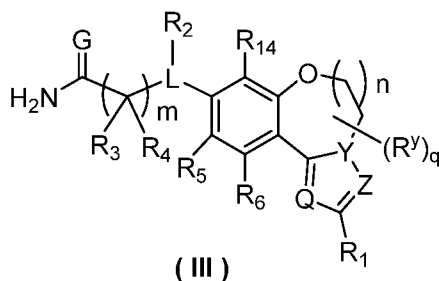
m 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

25 t 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

q 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

环 A、Q、Y、Z、 R_{bb} 、 R_{cc} 、 R_{dd} 、 R_{ee} 、 R^x 、 R^y 、 n 、 p 、 q 、 m_1 和 n_1 如权利
 要求 1 所述。

30 6. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上
 可接受盐，其特征在于，进一步如通式(III)所示：



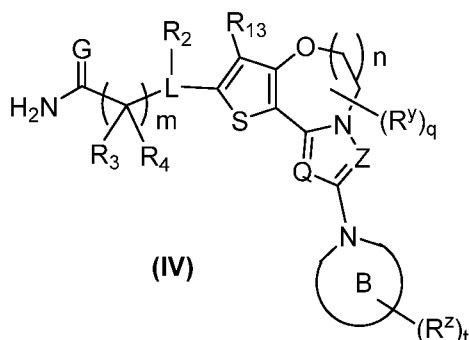
其中：

R_5 、 R_6 和 R_{14} 各自独立的选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、巯基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{bb}R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{bb}R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{bb}C(O)R_{cc}$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_{bb}S(O)_{m1}R_{cc}$ ，其中所述的烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、烷基、卤代烷基、卤素、氨基、巯基、氧代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者， R_5 和 R_6 链接形成一个环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、烷基、卤代烷基、卤素、氨基、氧代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{bb}R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{bb}R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{bb}C(O)R_{cc}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{bb}S(O)_{m1}R_{cc}$ 中的一个或多个取代基所取代；

Q 、 Y 、 Z 、 R_{bb} 、 R_{cc} 、 R_1 、 R_2 、 R^y 、 n 、 p 、 q 、 m_1 和 n_1 如权利要求 1 所述；
 G 、 m 、 R_3 和 R_4 如权利要求 5 所述。

7. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，进一步如通式(IV)所示：



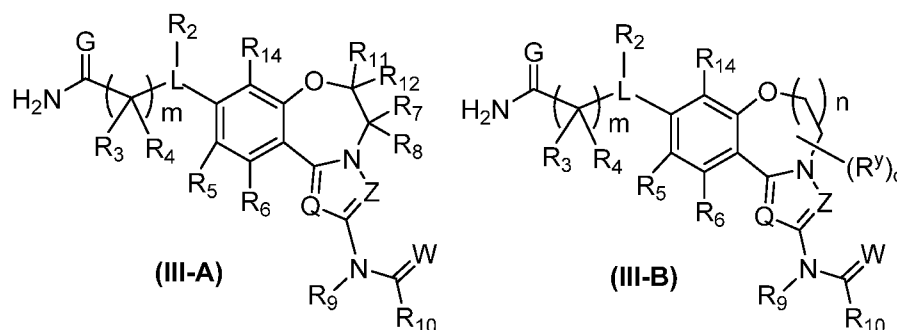
25

其中：

R_{13} 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤素、氰基、硝基、卤代烷基、羟基、氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、烷基、卤素、羟基、氨基、氧代基、硝基、氰基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代，优选卤素、氨基、硝基、氰基、烷基、卤代烷基或环烷基；

环 B、Q、Z、G、 $R_2 \sim R_4$ 、 R^y 、 R^z 、m、n、q 和 t 如权利要求 5 所述。

- 10 8. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，进一步如通式(III-A)或(III-B)所示的化合物：



其中：

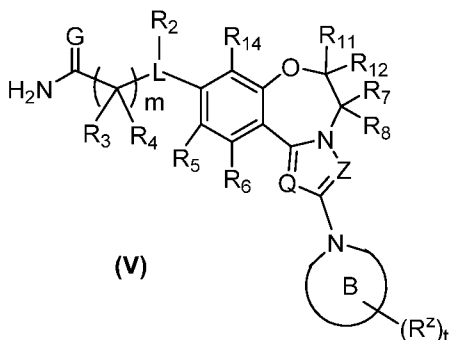
- 15 R_7 、 R_8 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立的选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、巯基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{bb}R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{bb}R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{bb}C(O)R_{cc}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{bb}S(O)_{m1}R_{cc}$ ，其中所述的烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、烷基、
- 20 卤代烷基、卤素、氨基、巯基、氧代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- 或者，基团 R_7 、 R_8 、 R_{11} 和 R_{12} 中任意两个链接可形成一个环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、
- 25 烷基、卤代烷基、卤素、氨基、氧代基、硝基、氰基、羟基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个取代基所取代；

R_9 和 R_{10} 如权利要求 4 所述；

- 30 Q、Z、G、 $R_2 \sim R_6$ 、 R_{14} 、 R_{bb} 、 R_{cc} 、 R^y 、m、n、q、 m_1 和 n_1 如权利要求 6 所述。

9. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 进一步如通式(V)所示:



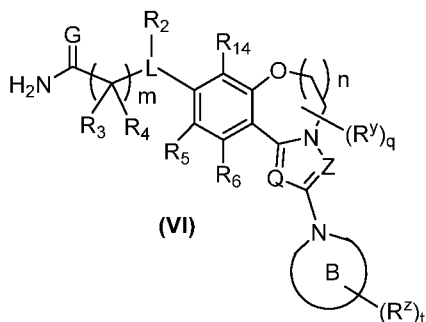
5

其中:

环 B 权利要求 5 所述;

Q、Z、G、L、R₂~R₈、R₁₁、R₁₂、R₁₄、R^z、m 和 t 如权利要求 8 所述。

10. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 进一步如通式(VI)所示:



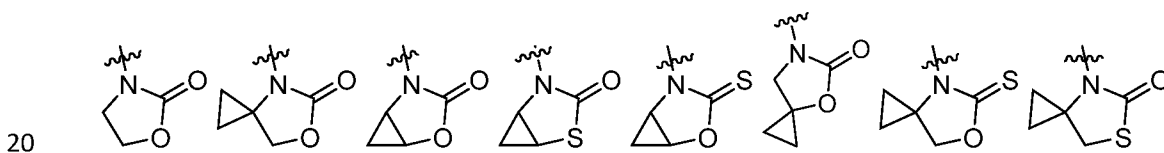
其中:

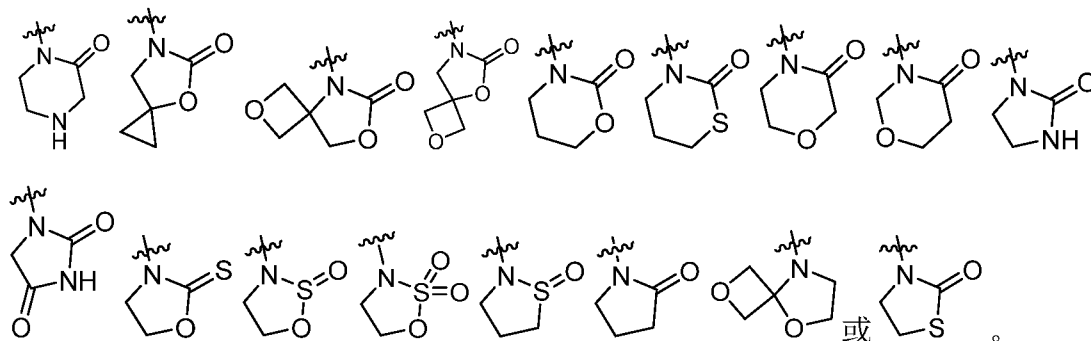
环 B 权利要求 4 所述;

15 Q、Z、G、L、R₂~R₆、R₁₄、R^y、R^z、q、m 和 t 如权利要求 8 所述。

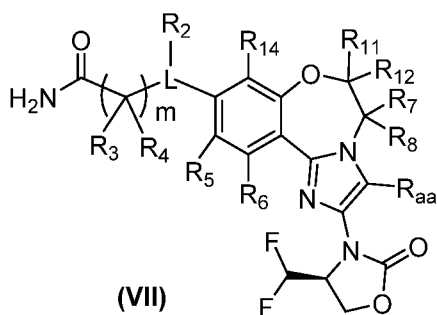
11. 根据权利要求 5、7、9 或 10 所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于:

环 B 选自如下基团:





12. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 进一步如通式(VII)所示:



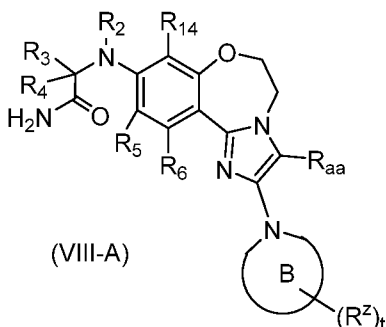
其中:

R_{aa} 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自氘、烷基、卤素、羟基、氨基、氧代基、硝基、氰基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

L、 $R_2 \sim R_8$ 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 和 m 如权利要求 8 所述。

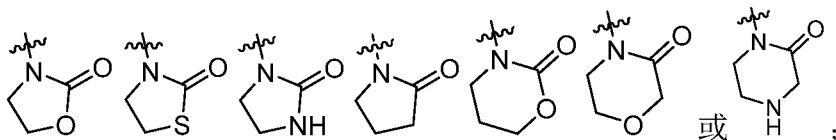
15

13. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 进一步如通式(VIII-A)所示:



其中:

20 环 B 选自如下基团:



R_2 选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_3 和 R_4 各自独立的选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 $-(CH_2)_{n1}OR_{bb}$ ；

- 5 或者， R_3 和 R_4 链接形成 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基，优选氧杂环丁烷基；
 或者， R_2 与 R_3 或 R_2 与 R_4 链接形成一个 3-8 元杂环基，优选吡咯烷基或氮杂环丁烷基；

R_5 、 R_6 和 R_{14} 各自独立的选自氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷基；

- 10 R_{aa} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤素或氰基；

R^z 选自氢、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-(CH_2)_{n1}R_{bb}$ ；

R_{bb} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤素或氰基；且

t 为 0、1、2 或 3。

- 15 14. 根据权利要求 13 所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，

 所述 R_2 选自氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基，进一步优选氢、甲基、乙基或丙基；

- R_3 或 R_4 各自独立地选自氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷基，
 20 进一步优选氢、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、 CH_3OCH_2- 或 $CH_3CH_2OCH_2-$ ，
 或者， R_3 和 R_4 链接形成 C_{4-6} 环烷基或 4-6 元杂环基，优选含一个氧或氮的 4-6 元杂环基，更优选氧杂环丁烷基；

- R_2 与 R_3 或 R_2 与 R_4 链接形成一个 4-6 元杂环基，优选含有氮或氧的 4-6 元杂环基，其中，杂原子的个数为一个或两个，更优选吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶
 25 基或氮杂环丁烷基；

R_5 或 R_6 各自独立地选自氢、卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷基，优选氢；

R_{14} 选自氢或卤素，优选氢、氟或氯；

- R^z 选自氢、卤素、氧代基、 C_{1-3} 烷基、卤素取代 C_{1-3} 烷基或 $-(CH_2)_{n1}R_{bb}$ ，优
 30 选氢、氟、氯、溴、碘、氰基、乙腈基、丙腈基或氟取代 C_{1-3} 烷基，进一步优选
 氟、甲基、乙腈基、 $-CHF_2-$ 、 $-CF_2CH_3$ 或 CHF_2CH_2- ；

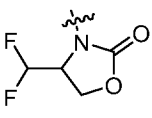
R_{aa} 选自氢或卤素，优选氢；

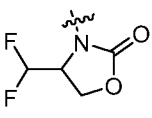
R_{bb} 选自氰基；

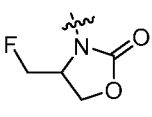
n_1 为 0、1、2 或 3；

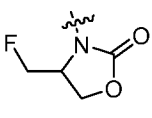
t 为 0、1、2 或 3。

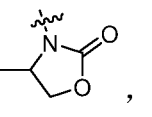
15. 根据权利要求 13 所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于,

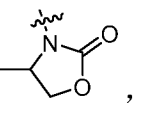
5 当 R_{aa} 为氢, 环 B 为 , R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{14} 、 R_{aa} 均为氢时, 其中 R_3 不为-CH(CH₃)、环丙基或 CH₃CH₂-;

当 R_{aa} 为氢, 环 B 为 , R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_{14} 、 R_{aa} 均为氢时, 其中 R_4 不为-CH(CH₃)、环丙基或 CH₃CH₂-;

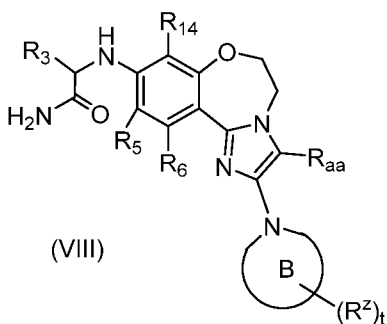
10 当 R_{aa} 为氢, 环 B 为 , R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{14} 、 R_{aa} 均为氢时, 其中 R_3 不为-CH₃ 或环丙基;

当 R_{aa} 为氢, 环 B 为 , R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_{14} 、 R_{aa} 均为氢时, 其中 R_4 不为-CH₃ 或环丙基;

当 R_{aa} 为氢, 环 B 为 , R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{14} 、 R_{aa} 均为氢时, 其中 R_3 不为环丙基或环丁基;

15 当 R_{aa} 为氢, 环 B 为 , R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_{14} 、 R_{aa} 均为氢时, 其中 R_4 不为环丙基或环丁基。

16. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 进一步如通式(VIII)所示:

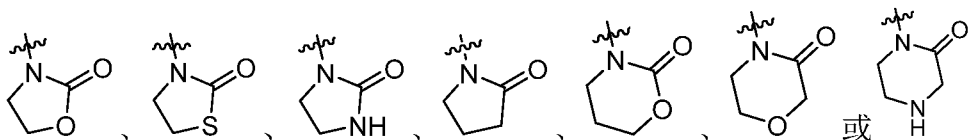


20

其中:

环 B、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_{14} 、 R^Z 、 R_{aa} 和 t 如权利要求 9 所述。

17. 根据权利要求 16 所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 所述环 B 选自



5 R_2 选自氢或 C_{1-6} 烷基, 优选氢或 C_{1-3} 烷基, 进一步优选氢、甲基、乙基或丙基;

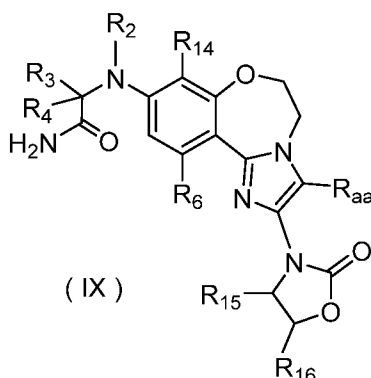
R_3 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或烷基取代的 C_{1-6} 烷氧基, 优选 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷基, 进一步优选甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、 CH_3OCH_2- 或 $CH_3CH_2OCH_2-$;

R_5 或 R_6 各自独立地选自氢或卤素, 优选氢;

10 R_{14} 选自氢或卤素, 优选氢、氟或氯;

R^Z 选自氢、卤素、腈基、 C_{1-6} 烷基或卤素取代 C_{1-6} 烷基, 优选氢、氟、氯、溴、碘、氰基、乙腈基、丙腈基或卤素取代 C_{1-3} 烷基, 进一步优选氟、甲基、乙腈基、 $-CHF_2-$ 、 $-CF_2CH_3$ 或 CHF_2CH_2- 。

15 18. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 进一步如通式(IX)所示:

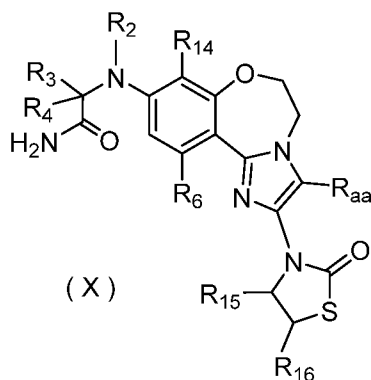


其中:

R_{15} 和 R_{16} 各自独立的选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-(CH_2)_{n1}R_{bb}$;

20 $R_2 \sim R_4$ 、 R_6 、 R_{14} 、 R_{aa} 和 R_{bb} 如权利要求 13 所述。

19. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 进一步如通式(X)所示:



其中：

R_{15} 和 R_{16} 各自独立的选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-(CH_2)_{n1}R_{bb}$ ；

$R_2 \sim R_4$ 、 R_6 、 R_{14} 、 R_{aa} 或 R_{bb} 如权利要求 13 所述。

5

20. 根据权利要求 5~19 中任一项所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，

R_2 存在或不存在，存在时选自氢、甲氧基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

或者， R_2 与 R_3 或 R_2 与 R_4 链接形成一个 3-8 元杂环基，优选吡咯烷基或氮杂环丁烷基；

10

R_3 和 R_4 各自独立的选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 3-8 元杂环基，或者 R_3 和 R_4 链接形成 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基，优选氧杂环丁烷基；

R_5 和 R_6 各自独立的选自氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷基；

15

或者 R_5 和 R_6 链接形成一个 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基，优选环丁烷基、环戊烷基或 1,3-二氧戊环基；

R_{14} 选自氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-8} 环烷基；

R^y 选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $-(CH_2)_{n1}-$ ，优选氢、

20

C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基，更优选氢、甲基或 $-(CH_2)_{n1}-$ ；

R_{aa} 选自氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-8} 环烷基。

25

21. 根据权利要求 20 所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，

所述 R_2 选自氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基取代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基，优选甲基、乙基、丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、卤代甲基、卤代乙基或卤代丙基；

R_3 和 R_4 各自独立的选自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基取代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-3} 烷氧基，优选甲基、乙基、丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、卤代甲基、卤代乙

基、卤代丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基；

R_5 和 R_6 各自独立的选自氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷基，优选甲基、乙基、丙基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基；

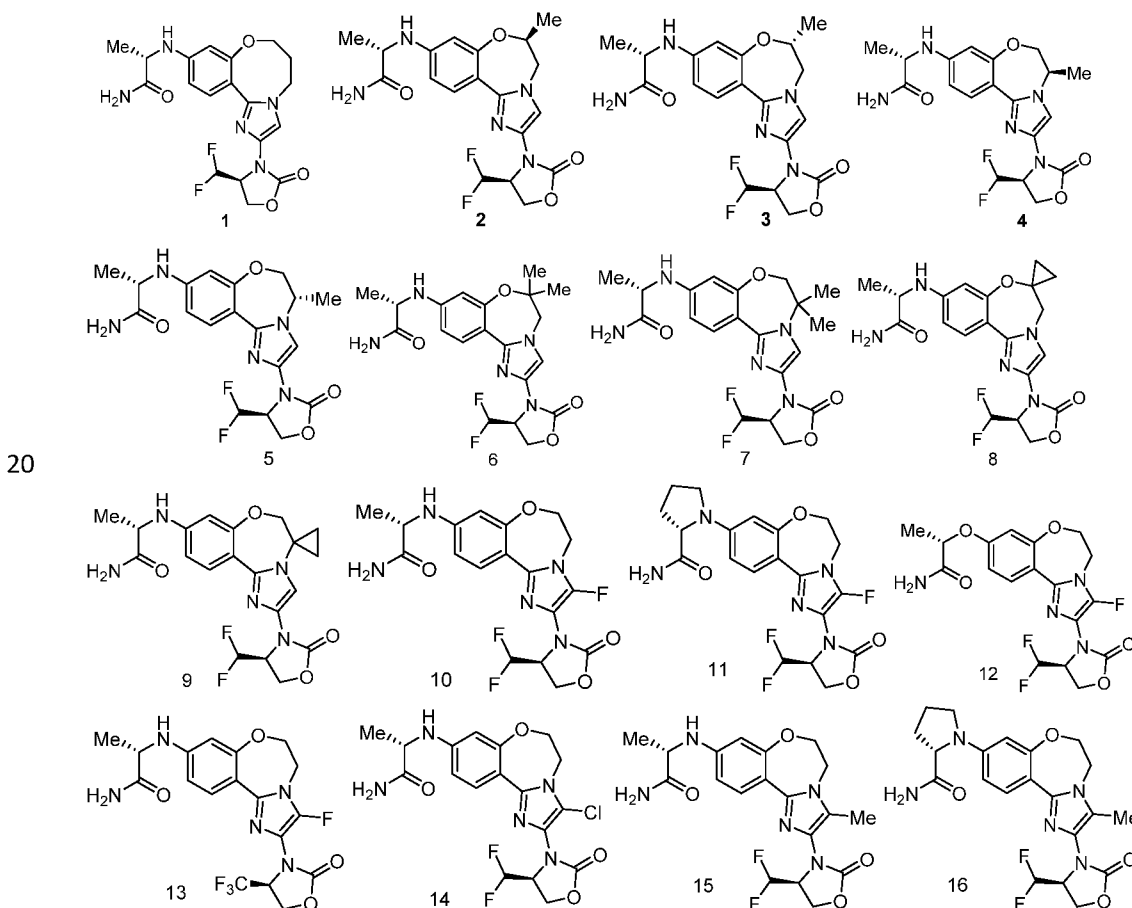
R_{14} 选自氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷基，优选甲基、乙基、丙基、
5 卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基；

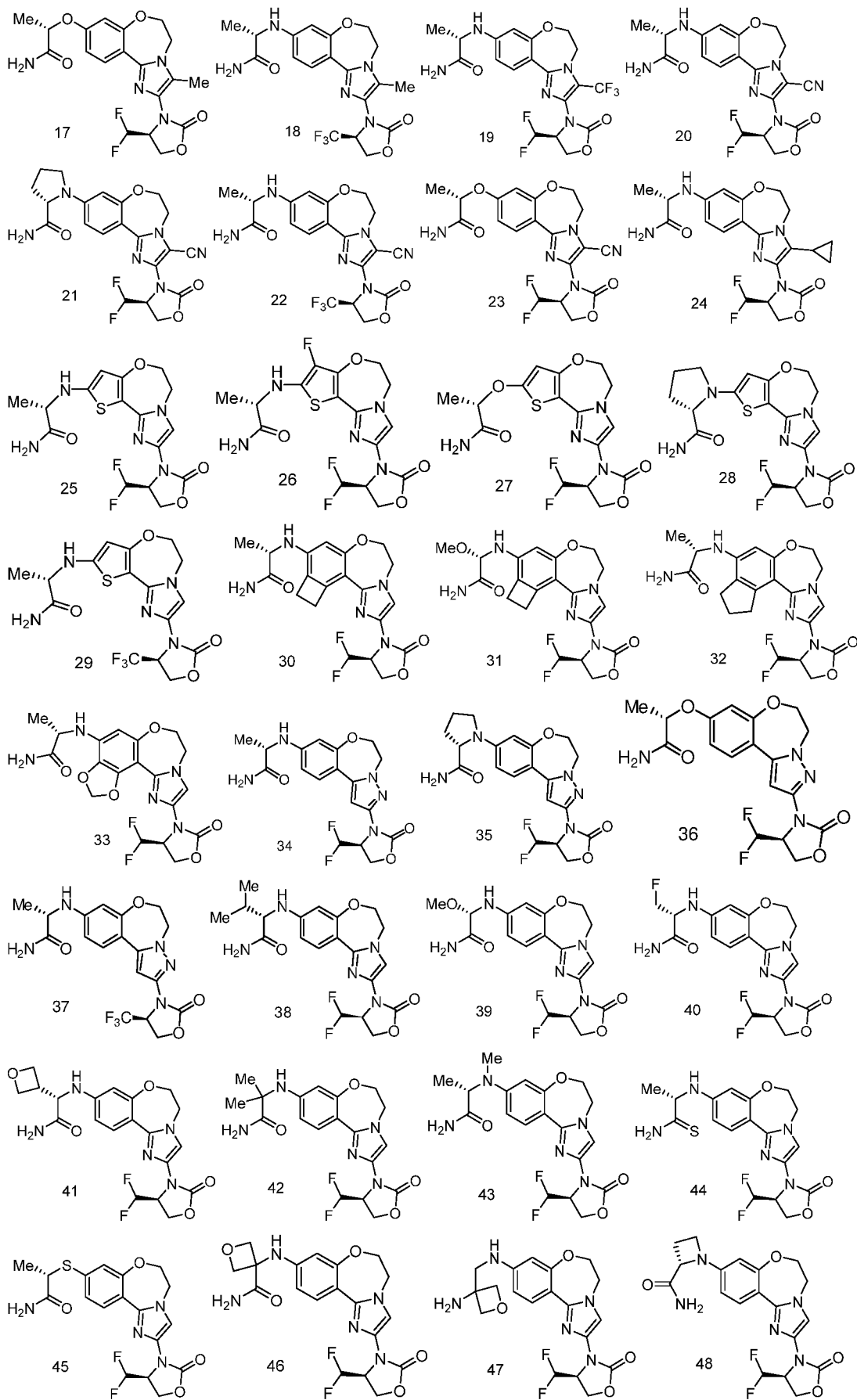
R^y 选自氢、甲基或 $-(CH_2)_{n1}-$ ；

R_{aa} 选自卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷基，优选甲基、乙基、丙基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基。

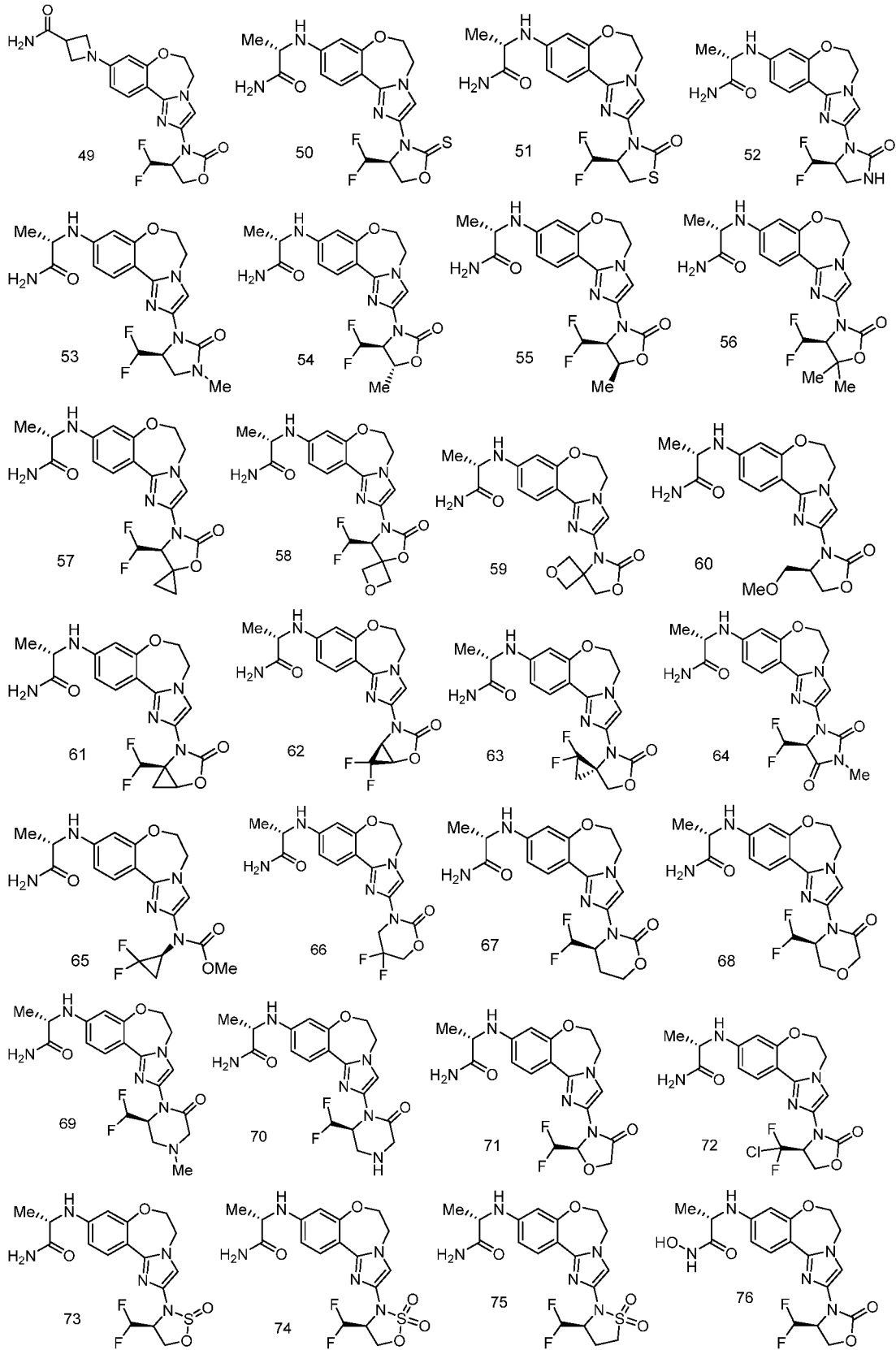
10 22. 根据权利要求 5、7、9、10、13 或 16 所述的通式(I)、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于， R^z 选自氢、卤素、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-(CH_2)_{n1}-$ ，其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 卤代烷基任选进一步被氢、卤素、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 卤代烷基的一个或多个取代基所取代，
15 优选卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或氧代基，更优选卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基或氧代基。

23. 根据权利要求 1~22 中任一项所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物结构如下：

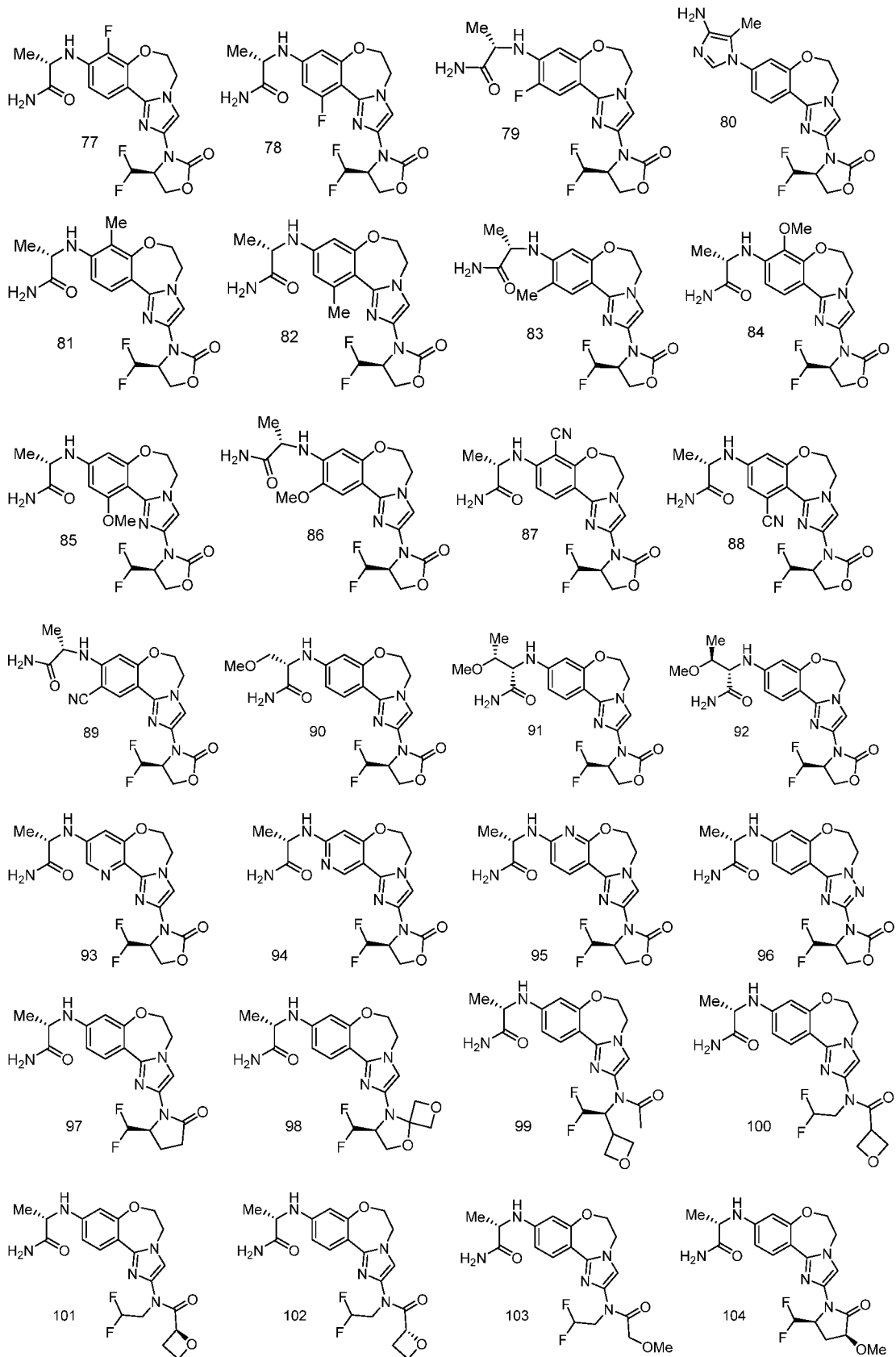




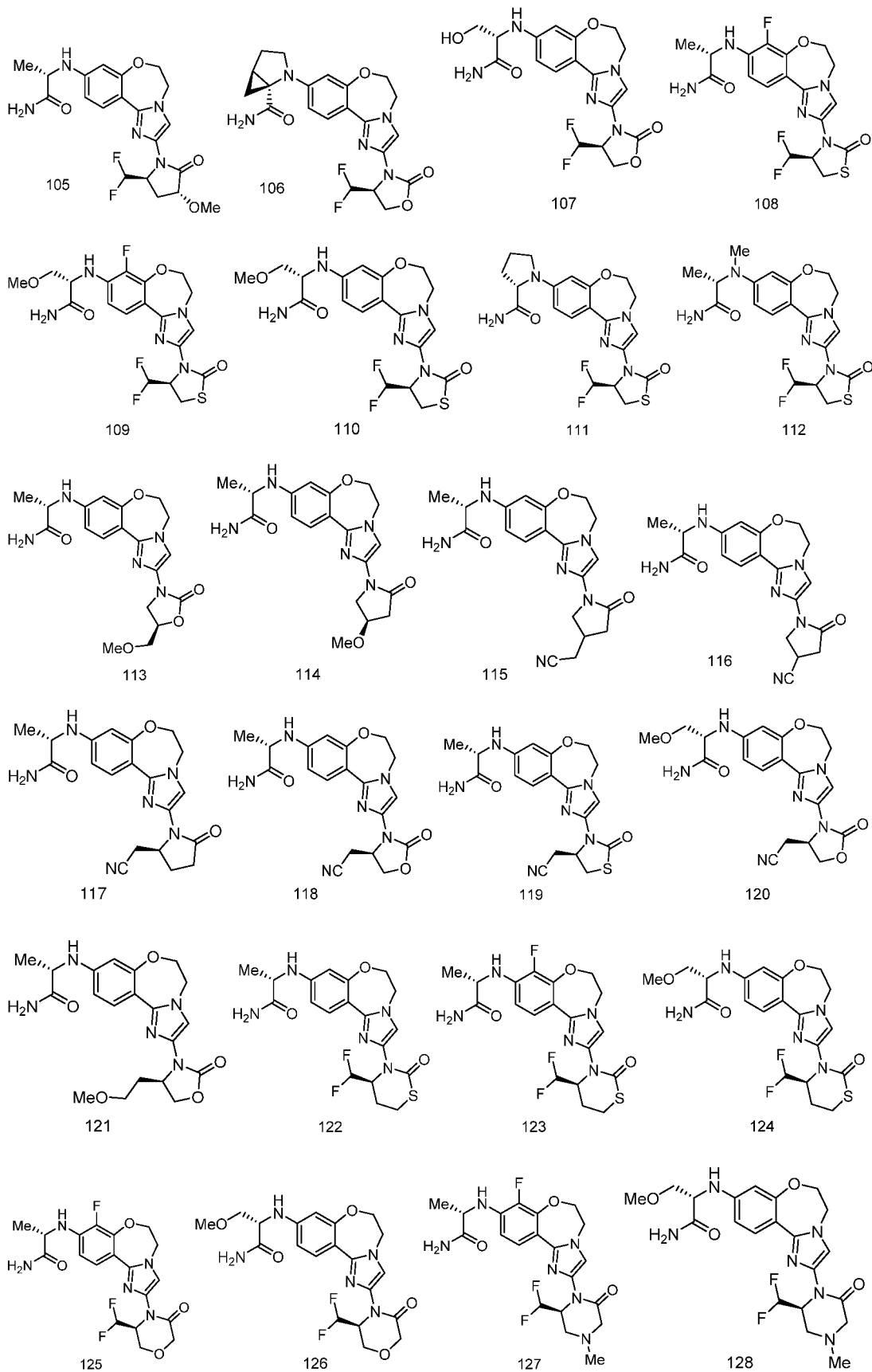
5



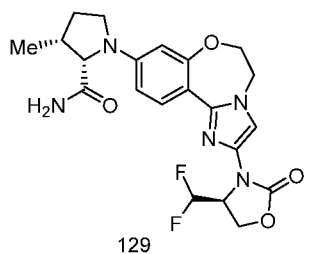
5



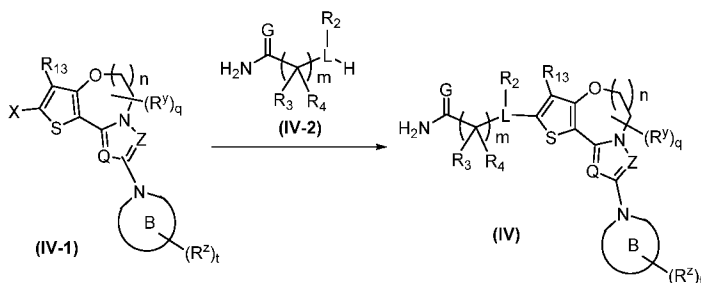
5



5



24. 一种制备通式(IV)所示的化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐的方法, 其特征在于包含以下步骤,



5

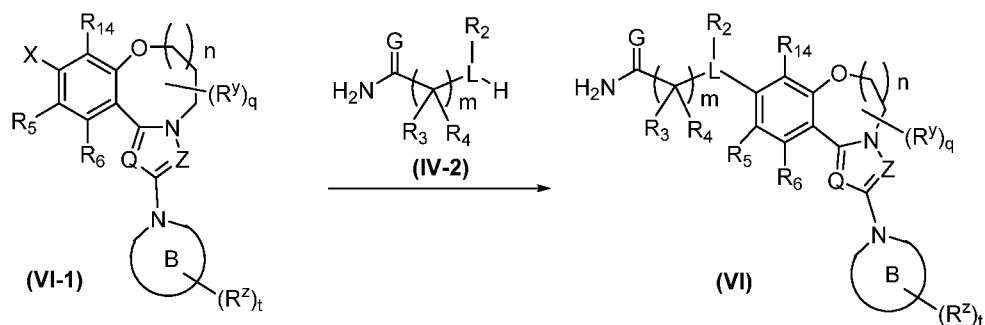
通式(IV-1)与通式(IV-2)反应, 得到通式(IV)所示化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐;

其中:

X选自卤素;

10 环B、Q、Z、G、L、R₂~R₄、R^y、R^z、q、m、n和t如权利要求10所述。

25. 一种制备通式(VI)所示的化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐的方法, 其特征在于, 包含以下步骤,



15 通式(VI-1)与通式(IV-2)反应, 得到通式(VI)所示化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐;

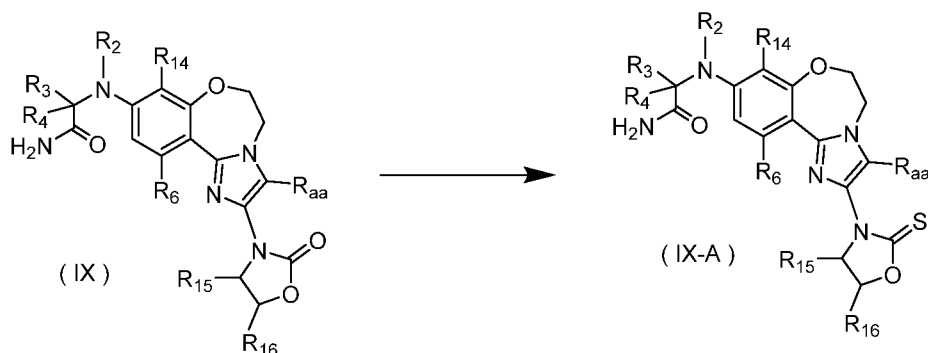
其中:

X选自卤素;

环B、Q、Z、G、L、R₂~R₆、R₁₄、R^y、R^z、q、m、n和t如权利要求8所

述。

26. 一种制备通式(X)所示的化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐的方法, 其特征在于, 包含以下步骤,



5

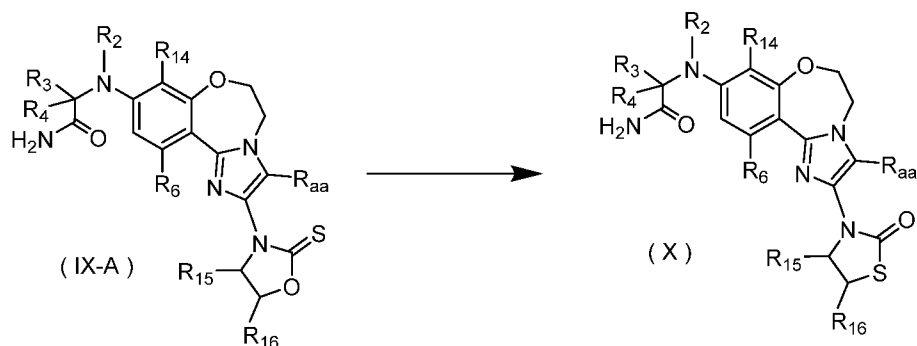
通式(IX)与劳森试剂反应, 得到通式(IX-A)所示化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐;

其中:

$R_2 \sim R_4$ 、 R_6 、 $R_{14} \sim R_{16}$ 和 R_{aa} 如权利要求18所述。

10

27. 一种制备通式(X)所示的化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐的方法, 其特征在于, 包含以下步骤,



15

通式(IX-A)与过渡金属的络合物及其配体反应, 得到通式(X)所示化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐;

其中:

所述的过渡金属的络合物及其配体优选二氯(对甲基异丙基苯基)钕(II)二聚体和2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯;

$R_2 \sim R_4$ 、 R_6 、 $R_{14} \sim R_{16}$ 和 R_{aa} 如权利要求18所述。

20

28. 一种药用组合物, 其包括治疗有效剂量的权利要求1~23中任一项所示的通式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上

可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

29. 根据权利要求 1~23 中任一项所述的通式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,或权利要求 28 所述的药物组合物在制备 PI3K 抑制剂药物
5 中的应用, 优选在制备 PI3K α 抑制剂药物中的应用。

30. 根据权利要求 1~23 中任一项所述的通式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,或权利要求 28 所述的药物组合物在制备治疗癌症、骨病、
10 炎性疾病、免疫疾病、神经系统疾病、代谢性疾病、呼吸性疾病和心脏病药物中的应用; 其中所述癌症选自乳腺癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、甲状腺癌、精原细胞瘤、黑素瘤、膀胱癌、肝癌、肾癌、骨髓增生异常综合征、急性髓性白血病和结直肠癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/088788

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 498/04(2006.01)i; C07D 498/14(2006.01)i; A61K 31/553(2006.01)i; A61K 31/4162(2006.01)i; A61K 31/4188(2006.01)i; A61K 31/4196(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 498/-, A61K 31/, A61P 35/		
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) CNPAT, CNKI, EPODOC, WPI, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), MARPAT(STN): 豪森药业, 高鹏, 磷酸肌醇3激酶, PI3K, PI3K α , 抑制剂, 选择性, 癌, 肿瘤, 苯并氧氮杂嘧唑烷酮, 三并环, phosphoinositide 3 Kinase, benzoxazepin, select?, specif?, inhibit?, 结构式检索, structural formula search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 107873032 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 03 April 2018 (2018-04-03) claims 1-26, tables 1 and 2B, description, paragraphs [0272]-[0279] and [0372]-[0406], and the abstract	1-30
X	CN 107995911 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 04 May 2018 (2018-05-04) claims 1-22, table 1, description, paragraphs [0197]-[0209] and [0390]-[0416], and the abstract	1-30
X	HEFFRON, Timothy P. et al. "The Rational Design of Selective Benzoxazepin Inhibitors of the α -Isoform of Phosphoinositide 3-Kinase Culminating in the Identification of (S)-2-((2-(1-Isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)oxy)propanamide (GDC-0326)" <i>J. Med. Chem.</i> , Vol. 59, 07 January 2016 (2016-01-07), 985-1002, see the abstract, table 1-6, scheme 1-4, and figure 1-7	1-30
X	CN 102762576 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 31 October 2012 (2012-10-31) the abstract, claims 1-14, and table 1	1
X	CN 103562210 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.) 05 February 2014 (2014-02-05) the abstract, claims 1-33, and table 1	1
<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 "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 13 August 2019		Date of mailing of the international search report 02 September 2019
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: **1** (部分) 、 **28-30** (部分)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

[1] The compounds of claim 1 comprise a large number of known compounds in the prior art, and claims 28-30 refer to claim 1, and it is difficult for an examiner to perform exhaustive prior art search on the scope of the current claims. In the report, search is made on the basis of the scope upon reasonable summary of the embodiment and specific compound in claims 23 of the present application.

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/088788

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	107873032	A	03 April 2018	TW	I649326	B	01 February 2019
				BR	112017023121	A2	10 July 2018
				PE	10212018	A1	27 June 2018
				US	2017210733	A1	27 July 2017
				US	9650393	B2	16 May 2017
				AR	105238	A1	20 September 2017
				IL	255200	D0	31 December 2017
				TW	201712020	A	01 April 2017
				AU	2016287463	A1	26 October 2017
				MX	2017016344	A	02 May 2018
				EP	3317284	A1	09 May 2018
				US	10112932	B2	30 October 2018
				CO	2017011038	A2	09 February 2018
				JP	6523490	B2	05 June 2019
				KR	20180006460	A	17 January 2018
				US	2018127404	A1	10 May 2018
				CL	2017003436	A1	04 May 2018
				CR	20170563	A	20 February 2018
				CA	2982708	A1	05 January 2017
				PH	12017502425	A1	02 July 2018
				US	2017015678	A1	19 January 2017
				WO	2017001645	A1	05 January 2017
				JP	2018519307	A	19 July 2018
TW	I601732	B	11 October 2017				
TW	201815798	A	01 May 2018				
CN	107995911	A	04 May 2018	US	2017002022	A1	05 January 2017
				EP	3317283	A1	09 May 2018
				JP	6522807	B2	29 May 2019
				JP	2018519304	A	19 July 2018
				WO	2017001658	A1	05 January 2017
				US	9643980	B2	09 May 2017
				EP	3317283	B1	03 April 2019
CN	102762576	A	31 October 2012	IL	239081	D0	30 July 2015
				KR	20120065431	A	20 June 2012
				AR	078187	A1	19 October 2011
				CA	2772691	A1	31 March 2011
				US	8785626	B2	22 July 2014
				TW	I423980	B	21 January 2014
				HK	1174629	A1	18 March 2016
				CO	6491026	A2	31 July 2012
				EP	2711368	A1	26 March 2014
				MX	2012003591	A	19 April 2012
				WO	2011036280	A1	31 March 2011
				ES	2570569	T3	19 May 2016
				RS	53164	B	30 June 2014
				AU	2010299816	C1	01 February 2018
				MA	33531	B1	01 August 2012
				DK	2483278	T3	13 January 2014
				EP	2483278	B1	25 December 2013
US	9546178	B2	17 January 2017				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/088788

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		IL 239081 A	31 May 2018
		US 2017081341 A1	23 March 2017
		CN 102762576 B	22 April 2015
		US 8343955 B2	01 January 2013
		US 8242104 B2	14 August 2012
		IL 217558 D0	29 February 2012
		HK 1211929 A1	03 June 2016
		US 9670228 B2	06 June 2017
		AU 2010299816 A1	02 February 2012
		NZ 597833 A	31 January 2014
		EP 2845592 A1	11 March 2015
		US 2011076292 A1	31 March 2011
		JP 5625101 B2	12 November 2014
		CA 2772691 C	03 October 2017
		US 9198918 B2	01 December 2015
		US 2013079331 A1	28 March 2013
		RU 2654068 C1	16 May 2018
		SI EP2483278 T1	31 March 2014
		RU 2600927 C2	27 October 2016
		EC SP12011755 A	30 May 2012
		PE 10252012 A1	06 August 2012
		JP 2013505917 A	21 February 2013
		KR 101428346 B1	07 August 2014
		US 2014058098 A1	27 February 2014
		EP 2483278 A1	08 August 2012
		US 2012244149 A1	27 September 2012
		US 2016052933 A1	25 February 2016
		AU 2010299816 B2	12 November 2015
		US 2014288047 A1	25 September 2014
		RU 2012117398 A	10 November 2013
		EP 2711368 B1	23 March 2016
<hr/>			
CN	103562210	A	05 February 2014
		EP 2688891 B1	15 November 2017
		US 9090628 B2	28 July 2015
		CA 2825966 A1	27 September 2012
		JP 6001635 B2	05 October 2016
		HK 1194383 A1	24 February 2017
		MX 340013 B	22 June 2016
		WO 2012126901 A1	27 September 2012
		EP 2688891 A1	29 January 2014
		US 2012245144 A1	27 September 2012
		KR 20140032383 A	14 March 2014
		CN 103562210 B	25 May 2016
		MX 2013009934 A	01 October 2013
		RU 2013143747 A	27 April 2015
		JP 2014509611 A	21 April 2014
<hr/>			

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 498/04(2006.01)i; C07D 498/14(2006.01)i; A61K 31/553(2006.01)i; A61K 31/4162(2006.01)i; A61K 31/4188(2006.01)i; A61K 31/4196(2006.01)i; A61P 35/00(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>C07D 498/-, A61K 31/, A61P 35/</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>CNPAT, CNKI, EPODOC, WPI, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), MARPAT(STN): 豪森药业, 高鹏, 磷酸肌醇3激酶, PI3K, PI3Kα, 抑制剂, 选择性, 癌, 肿瘤, 苯并氧氮杂噻唑烷酮, 三并环, phosphoinositide 3 Kinase, benzoxazepin, select?, specif?, inhibit?, 结构式检索</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>CN 107873032 A (豪夫迈 罗氏有限公司) 2018年 4月 3日 (2018 - 04 - 03) 权利要求1-26、表1、表2B、说明书第272-279、372-406段以及摘要</td> <td>1-30</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 107995911 A (豪夫迈 罗氏有限公司) 2018年 5月 4日 (2018 - 05 - 04) 权利要求1-22、表1、说明书197-209、390-416段以及摘要</td> <td>1-30</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>Timothy P. HEFFRON ET AL. "The Rational Design of Selective Benzoxazepin Inhibitors of the α-Isoform of Phosphoinositide 3-Kinase Culminating in the Identification of (S)-2-((2-(1-Isopropyl-1H-1, 2, 4-triazol-5-yl)-5, 6-dihydrobenzo[f]imidazo[1, 2-d][1, 4]oxazepin-9-yl)oxy)propanamide (GDC-0326)" J. Med. Chem., 第59卷, 2016年 1月 7日 (2016 - 01 - 07), 985-1002 参见摘要、Table 1-6、Scheme 1-4、Figure 1-7</td> <td>1-30</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 102762576 A (霍夫曼-拉罗奇有限公司) 2012年 10月 31日 (2012 - 10 - 31) 摘要、权利要求1-14、表1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 103562210 A (弗 哈夫曼-拉罗切有限公司) 2014年 2月 5日 (2014 - 02 - 05) 摘要、权利要求1-33、表1</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 107873032 A (豪夫迈 罗氏有限公司) 2018年 4月 3日 (2018 - 04 - 03) 权利要求1-26、表1、表2B、说明书第272-279、372-406段以及摘要	1-30	X	CN 107995911 A (豪夫迈 罗氏有限公司) 2018年 5月 4日 (2018 - 05 - 04) 权利要求1-22、表1、说明书197-209、390-416段以及摘要	1-30	X	Timothy P. HEFFRON ET AL. "The Rational Design of Selective Benzoxazepin Inhibitors of the α -Isoform of Phosphoinositide 3-Kinase Culminating in the Identification of (S)-2-((2-(1-Isopropyl-1H-1, 2, 4-triazol-5-yl)-5, 6-dihydrobenzo[f]imidazo[1, 2-d][1, 4]oxazepin-9-yl)oxy)propanamide (GDC-0326)" J. Med. Chem., 第59卷, 2016年 1月 7日 (2016 - 01 - 07), 985-1002 参见摘要、Table 1-6、Scheme 1-4、Figure 1-7	1-30	X	CN 102762576 A (霍夫曼-拉罗奇有限公司) 2012年 10月 31日 (2012 - 10 - 31) 摘要、权利要求1-14、表1	1	X	CN 103562210 A (弗 哈夫曼-拉罗切有限公司) 2014年 2月 5日 (2014 - 02 - 05) 摘要、权利要求1-33、表1	1
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	CN 107873032 A (豪夫迈 罗氏有限公司) 2018年 4月 3日 (2018 - 04 - 03) 权利要求1-26、表1、表2B、说明书第272-279、372-406段以及摘要	1-30																		
X	CN 107995911 A (豪夫迈 罗氏有限公司) 2018年 5月 4日 (2018 - 05 - 04) 权利要求1-22、表1、说明书197-209、390-416段以及摘要	1-30																		
X	Timothy P. HEFFRON ET AL. "The Rational Design of Selective Benzoxazepin Inhibitors of the α -Isoform of Phosphoinositide 3-Kinase Culminating in the Identification of (S)-2-((2-(1-Isopropyl-1H-1, 2, 4-triazol-5-yl)-5, 6-dihydrobenzo[f]imidazo[1, 2-d][1, 4]oxazepin-9-yl)oxy)propanamide (GDC-0326)" J. Med. Chem., 第59卷, 2016年 1月 7日 (2016 - 01 - 07), 985-1002 参见摘要、Table 1-6、Scheme 1-4、Figure 1-7	1-30																		
X	CN 102762576 A (霍夫曼-拉罗奇有限公司) 2012年 10月 31日 (2012 - 10 - 31) 摘要、权利要求1-14、表1	1																		
X	CN 103562210 A (弗 哈夫曼-拉罗切有限公司) 2014年 2月 5日 (2014 - 02 - 05) 摘要、权利要求1-33、表1	1																		
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																				
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"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)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2019年 8月 13日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2019年 9月 2日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>周付科</p> <p>电话号码 86-(10)-53962335</p>																		

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求：
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

2. 权利要求： 1（部分）、28-30（部分）
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
[1] 权利要求1涉及的化合物涵盖了现有技术中大量的已知化合物，权利要求28-30引用了权利要求1，审查员难以针对目前的权利要求范围进行穷尽现有技术的检索。本报告基于根据本申请实施例以及权利要求23中的具体化合物合理概括后的范围进行检索。

3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/088788

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	107873032	A	2018年 4月 3日	TW	1649326	B	2019年 2月 1日
				BR	112017023121	A2	2018年 7月 10日
				PE	10212018	A1	2018年 6月 27日
				US	2017210733	A1	2017年 7月 27日
				US	9650393	B2	2017年 5月 16日
				AR	105238	A1	2017年 9月 20日
				IL	255200	D0	2017年 12月 31日
				TW	201712020	A	2017年 4月 1日
				AU	2016287463	A1	2017年 10月 26日
				MX	2017016344	A	2018年 5月 2日
				EP	3317284	A1	2018年 5月 9日
				US	10112932	B2	2018年 10月 30日
				CO	2017011038	A2	2018年 2月 9日
				JP	6523490	B2	2019年 6月 5日
				KR	20180006460	A	2018年 1月 17日
				US	2018127404	A1	2018年 5月 10日
				CL	2017003436	A1	2018年 5月 4日
				CR	20170563	A	2018年 2月 20日
				CA	2982708	A1	2017年 1月 5日
				PH	12017502425	A1	2018年 7月 2日
				US	2017015678	A1	2017年 1月 19日
				WO	2017001645	A1	2017年 1月 5日
				JP	2018519307	A	2018年 7月 19日
TW	1601732	B	2017年 10月 11日				
TW	201815798	A	2018年 5月 1日				
CN	107995911	A	2018年 5月 4日	US	2017002022	A1	2017年 1月 5日
				EP	3317283	A1	2018年 5月 9日
				JP	6522807	B2	2019年 5月 29日
				JP	2018519304	A	2018年 7月 19日
				WO	2017001658	A1	2017年 1月 5日
				US	9643980	B2	2017年 5月 9日
				EP	3317283	B1	2019年 4月 3日
CN	102762576	A	2012年 10月 31日	IL	239081	D0	2015年 7月 30日
				KR	20120065431	A	2012年 6月 20日
				AR	078187	A1	2011年 10月 19日
				CA	2772691	A1	2011年 3月 31日
				US	8785626	B2	2014年 7月 22日
				TW	1423980	B	2014年 1月 21日
				HK	1174629	A1	2016年 3月 18日
				CO	6491026	A2	2012年 7月 31日
				EP	2711368	A1	2014年 3月 26日
				MX	2012003591	A	2012年 4月 19日
				WO	2011036280	A1	2011年 3月 31日
				ES	2570569	T3	2016年 5月 19日
				RS	53164	B	2014年 6月 30日
				AU	2010299816	C1	2018年 2月 1日
				MA	33531	B1	2012年 8月 1日
				DK	2483278	T3	2014年 1月 13日
				EP	2483278	B1	2013年 12月 25日
US	9546178	B2	2017年 1月 17日				

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/088788

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)
		IL 239081 A	2018年 5月 31日
		US 2017081341 A1	2017年 3月 23日
		CN 102762576 B	2015年 4月 22日
		US 8343955 B2	2013年 1月 1日
		US 8242104 B2	2012年 8月 14日
		IL 217558 D0	2012年 2月 29日
		HK 1211929 A1	2016年 6月 3日
		US 9670228 B2	2017年 6月 6日
		AU 2010299816 A1	2012年 2月 2日
		NZ 597833 A	2014年 1月 31日
		EP 2845592 A1	2015年 3月 11日
		US 2011076292 A1	2011年 3月 31日
		JP 5625101 B2	2014年 11月 12日
		CA 2772691 C	2017年 10月 3日
		US 9198918 B2	2015年 12月 1日
		US 2013079331 A1	2013年 3月 28日
		RU 2654068 C1	2018年 5月 16日
		SI EP2483278 T1	2014年 3月 31日
		RU 2600927 C2	2016年 10月 27日
		EC SP12011755 A	2012年 5月 30日
		PE 10252012 A1	2012年 8月 6日
		JP 2013505917 A	2013年 2月 21日
		KR 101428346 B1	2014年 8月 7日
		US 2014058098 A1	2014年 2月 27日
		EP 2483278 A1	2012年 8月 8日
		US 2012244149 A1	2012年 9月 27日
		US 2016052933 A1	2016年 2月 25日
		AU 2010299816 B2	2015年 11月 12日
		US 2014288047 A1	2014年 9月 25日
		RU 2012117398 A	2013年 11月 10日
		EP 2711368 B1	2016年 3月 23日
CN 103562210 A	2014年 2月 5日	EP 2688891 B1	2017年 11月 15日
		US 9090628 B2	2015年 7月 28日
		CA 2825966 A1	2012年 9月 27日
		JP 6001635 B2	2016年 10月 5日
		HK 1194383 A1	2017年 2月 24日
		MX 340013 B	2016年 6月 22日
		WO 2012126901 A1	2012年 9月 27日
		EP 2688891 A1	2014年 1月 29日
		US 2012245144 A1	2012年 9月 27日
		KR 20140032383 A	2014年 3月 14日
		CN 103562210 B	2016年 5月 25日
		MX 2013009934 A	2013年 10月 1日
		RU 2013143747 A	2015年 4月 27日
		JP 2014509611 A	2014年 4月 21日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)